

# MÁSTER UNIVERSITARIO EN PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES



Revisión bibliográfica sobre la exposición a  
pesticidas en el embarazo y sus efectos en la  
descendencia.

Autor: Lydia Irles Díaz

Tutor: José María Roel Valdés

28 Junio 2019

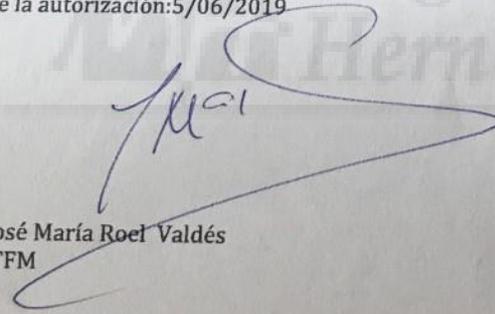


**INFORME DEL DIRECTOR DEL TRABAJO FIN MASTER DEL MASTER  
UNIVERSITARIO EN PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES**

D./D<sup>a</sup>. JOSÉ MARÍA ROEL VALDÉS, Tutor/a del Trabajo Fin de Máster, titulado 'Revisión bibliográfica sobre la exposición a pesticidas en el embarazo y sus efectos en la descendencia' y realizado por la estudiante Dña Lydia Irles Díaz

Hace constar que el TFM ha sido realizado bajo mi supervisión y reúne los requisitos para ser evaluado.

Fecha de la autorización: 5/06/2019

  
Fdo.:      José María Roel Valdés  
Tutor/a TFM

## Resumen:

**Introducción:** El embarazo es un momento clave para el desarrollo del futuro ser humano. La embarazada está expuesta a todo tipo de contaminantes, entre ellos los pesticidas. De manera que preconceptionalmente y durante el embarazo es esencial la protección de la embarazada contra los pesticidas, tanto a nivel laboral como no laboral.

**Objetivos:** Conocer los aspectos generales de los pesticidas en el embarazo. Realizar una revisión bibliográfica de los efectos producen a la descendencia, la exposición laboral a pesticidas durante el embarazo.

**Metodología:** Búsqueda de artículos en PUBMED y MEDLINE sobre los efectos de los pesticidas en la descendencia durante el embarazo.

**Resultados:** Tras la búsqueda bibliográfica se obtuvieron los siguientes efectos: problemas neurológicos (TEA, problemas del neurodesarrollo, problemas motores y déficits sensoriales), cáncer (leucemia, tumores del sistema nervioso y cáncer testicular), malformaciones (orofaciales, cardíacas, digestivas, del sistema nervioso y genitourinario entre otras), prematuridad y problemas antropométricos

**Conclusiones:** La exposición tanto laboral como no laboral a pesticidas durante el embarazo tiene efectos en la descendencia.

## Palabras clave:

Pesticidas, prenatal, postnatal, embarazo.

# Índice

1. Justificación .....	5
2. Introducción .....	6
3. Objetivos .....	9
4. Metodología .....	10
5. Consideraciones relacionadas con el embarazo .....	13
5.1 Diagnóstico .....	13
5.2 Posibles efectos adversos de los químicos.....	14
5.3 Ventana de Suceptibilidad.....	17
6 Legislación relacionada .....	19
6.1 Legislación relacionada con el embarazo.....	19
6.2 Legislación relacionada con la exposición a químicos .....	21
7 Consideraciones relacionadas con los químicos - pesticidas .....	22
7.1 Formas distintas de clasificación de los químicos-pesticidas.....	22
7.2 Vías de entrada de los contaminantes .....	24
7.3 Efectos de los químicos-pesticidas.....	25
7.4 Exposición a químicos y valoración del riesgo .....	27
8 Resultados y Discusión .....	29
8.1 Problemas neurológicos .....	29
8.2 Cáncer .....	42
8.3 Malformaciones.....	48
8.4 Prematuridad y antropometría .....	57
9 Conclusiones .....	61
10 Bibliografía.....	63

## 1. Justificación

Es conocido que el embarazo es un momento crucial para el desarrollo del nuevo ser humano. La embarazada durante su jornada laboral está expuesta a todo tipo de riesgos. La exposición a los mismos puede tener consecuencias en la descendencia.

El artículo 26 de la Ley 31/1995, de prevención de riesgos laborales establece, que la protección de la maternidad debe desarrollarse en la empresa, si bien no son pocas las ocasiones en el que la embarazada está expuesta a riesgos superiores a los que debería, lo que conlleva consecuencias tanto a la gestante como a su hijo (1).

El impacto de dicha exposición, muchas veces es visible durante el propio embarazo, pero en otras ocasiones, las consecuencias no se verán reflejadas hasta pasado un tiempo, incluso años después. De hecho, durante el embarazo, se pueden dar anomalías fetales, solicitando por ello la gestante el aborto terapéutico. Así mismo en la práctica clínica diaria, a lo largo de la vida infantil pueden diagnosticarse o aparecer patologías tardías, cuyo origen etiológico se desconoce, y puede deberse a contaminantes y exposiciones de diversa índole, que pueden abarcar riesgos sometidos a los progenitores desde la época preconcepcional hasta el embarazo o lactancia, teniendo un origen tanto ambiental como laboral.

Por ello, los empresarios deben tener conocimiento de los riesgos expuestos en su jornada laboral, y tomar así las decisiones correspondientes para prevenir sus consecuencias, tanto durante el embarazo como en la época de lactancia.

Existen toda una serie de sustancias medioambientales y laborales, entre ellas los químicos, de comprobada génesis, que producen mutaciones, y son capaces de generar desde abortos, a defectos congénitos mayores y menores, pasando por procesos oncogénicos, hasta trastornos del neurodesarrollo.

Por todo esto, con este trabajo pretendo hacer una revisión bibliográfica de los efectos producidos por los pesticidas a la descendencia, en las mujeres expuestas en el ámbito laboral durante el embarazo.

## 2. Introducción

En el año 2016 existen más de 8 millones de mujeres afiliadas a la seguridad social (46.48% del total de afiliaciones a la seguridad social), siendo Galicia la que mayor tasa de afiliación femenina tenía (48%), por lo contrario la Región de Murcia y Castilla La Mancha, fueron las comunidades con menor tasa (inferior al 45%). En cuanto al rango de edad con mayor número de afiliación son las edades comprendidas entre 25-45 años, que corresponde al momento clave en el que sucede el embarazo. Según los trabajos desempeñados por las mujeres, encabeza la lista con mayor tasa de afiliación (en orden): el comercio menor, actividades sanitarias, servicios de comidas y bebidas, educación, administración pública, empleadoras domésticas, agricultura-ganadería-caza y similares, servicio a edificios y actividades de jardinería entre otras. En los últimos años afortunadamente se están contratando cada vez a más mujeres, gratificando a las empresas que cumplan con los planes de igualdad y no discriminación. En los últimos años ha crecido la proporción en la mayoría de tipologías de empleo, con la excepción del sector agrícola, forestal, ganadero y pesquero (2). Probablemente esto se deba a que dicho sector tradicionalmente lo ha realizado el hombre, asociando dicho empleo como un “tipo de ayuda” a la familia o al marido, es decir, se trataría de un trabajo gratis, poco reconocido o nada reconocido por todos los ámbitos, tanto familiar como social. Afortunadamente cada vez más se ven mujeres que presentan estudios superiores y que desean dedicarse a dicho sector.

El embarazo es uno de los acontecimientos más importante en la vida de una pareja. Es una fase más en la vida de la mujer, siendo una situación más en el día a día de una mujer en su vida cotidiana, el cual debe ser compaginado con su actividad laboral (3).

La alta exigencia del mercado laboral es uno de los motivos por los que la mayoría de las mujeres embarazadas continúa en su puesto de trabajo, e incluso en ocasiones oculta su estado para evitar agravio comparativo con respecto a sus compañeros. La embarazada puede seguir trabajando siempre que no sea un embarazo de riesgo o su trabajo no suponga un riesgo para su estado. Se debe proteger tanto a la embarazada como su descendiente y en general a todos los trabajadores de los posibles riesgos laborales.

El nacimiento de un niño sano, no es algo fortuito, sino es un sinfín de cuidados, atenciones, y medidas de precaución que han de llevarse a cabo tanto en el ámbito preconcepcional como durante el embarazo (3).

La embarazada está expuesta en todo momento a tóxicos, los podemos encontrar en el domicilio, en la alimentación o en la contaminación atmosférica. Pero es en el trabajo donde se expone a una serie de condiciones y exposiciones que puede suponer un riesgo superior para la salud, y tener consecuencias fatales tanto para ella como para su futuro hijo. Se trata de riesgos químicos, físicos, biológicos, determinados factores ergonómicos y psicosociales, como son los trabajos que llevan una gran carga física, exposición a radiaciones o productos biológicos, entre muchos otros ejemplos, que influyen negativamente en ambos (2,3).

El empresario debe proteger a la embarazada, para ello debe tener conocimiento de los riesgos a los que están expuestos sus empleados. Debiendo para ello, evaluar los riesgos específicos del puesto de trabajo. Dicha evaluación debe ser exhaustiva y tener en cuenta todos aquellos factores que afectan en la salubridad tanto de la embarazada como de su hijo. A partir de esa evaluación, se debe tomar las medidas necesarias y oportunas para que el embarazo finalice sin incidencias actuales ni futuras (1,3).

Existen multitud de pesticidas de lo que hablaremos más adelante. Entre los distintos tipos de pesticidas comercializados y autorizados en España, destacan: los fungicidas y bactericidas (52%), herbicidas (22%) e insecticidas (9.2%). Entre los fungicidas y bactericidas, los más usados son los inorgánicos con más de 30.000 toneladas, seguidos de carbamatos y tiocarbamatos con 3.000 toneladas; entre los herbicidas que corresponden unas 16.000 toneladas destaca la fenoxi-fitohomonas y el grupo de las triazinas con 1499 y 299 toneladas comercializadas respectivamente; finalmente los acaricidas e insecticidas se comercializan en España unas 6.663 toneladas (5). En España la cantidad de uso de los pesticidas varían según las comunidades autónomas destacando Andalucía (35%), seguida de la Comunidad Valenciana (11%), y la Región de Murcia (9.2%) (6).

Actualmente los productos fitosanitarios ilegales suponen un mercado negro en alza difícil de controlar, siendo los fitosanitarios ilegales comercializados en Europa entorno al 14%. En ocasiones son utilizados por los agricultores para aumentar la producción, pero los efectos reales de los mismos son desconocidos, produciendo contaminación en la tierra, dañando al medio ambiente, y son un riesgo para la salud de los trabajadores que lo aplican y para los propios consumidores.

Todo ello tiene repercusiones no solo a nivel laboral, que precisa de los equipos de protección correspondiente, sino también favorece la exposición a personas de cualquier rango de edad, es decir, los seres humanos estamos expuestos a los pesticidas de manera

ubicua, están en la tierra, aire y agua, e interaccionan con todos los seres vivos del planeta. El ser humano contiene compuestos químicos formando parte de su propia composición. Los pesticidas interaccionan con el organismo a nivel molecular, lo que conlleva a producir mutaciones que en muchos casos puede ser solventadas por nuestro propio organismo o bien por lo contrario tener consecuencias fatales (7).

Existen multitud de pesticidas, siendo sólo unos pocos los que han sido ampliamente estudiados, mientras que en la mayoría de los pesticidas la investigación ha sido mínima, procediendo de investigación animal la mayoría de los estudios. Sólo una minoría de los estudios son realizados en los seres humanos, todos obviamente, basados en la exposición y niveles de tóxicos en los casos posibles (8).

Por todo ello es básico tanto la concienciación y conocimiento, tanto por parte del empresario y de la propia mujer, como iremos viendo a lo largo del siguiente trabajo.



### 3. Objetivos

- Generales:

Conocer los aspectos generales de la exposición a químicos y pesticidas durante el embarazo.

- Específicos:

Realizar una revisión bibliográfica de los artículos publicados en los últimos 9 años acerca de los efectos de los pesticidas a los descendientes, ocasionados por la exposición laboral durante el embarazo.



## 4. Metodología

Para la búsqueda de información se dividió este trabajo en dos partes. Una primera parte consistió en los objetivos generales, y una segunda que son los resultados, los cuales abarca los objetivos específicos.

Tras el planteamiento del cuerpo de trabajo, se buscó contenidos para los objetivos generales. Encontrando dicha información en:

- Boletín Oficial del Estado.
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Con sus guías NPT (notas técnicas de prevención).
- Observatorio de las ocupaciones Servicio Público de Empleo Estatal
- Ministerio de Trabajo, Inmigraciones y Seguridad Social.
- Ministerio de Transición Ecológica.
- Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.
- Instituto de Estadística de Aragón.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
- Sociedad Española en Medicina del Trabajo.
- Asociación Española de Pediatría.
- Uptodate.
- Libro en Prevención de riesgos laborales. Instrumentos de aplicación. 3a edición.
- Google.

Para los resultados que trata según los contenidos específicos, se realizó la búsqueda bibliográfica en dos fuentes de artículos fundamentalmente:

- Pubmed.
- Medline.

Para ello se realizó diversas búsquedas, acotando a idioma (inglés ó español), humanos, de los artículos publicados en los últimos 9 años. Los términos de búsqueda fueron:

- Prenatal exposure AND pesticides.
- Occupational exposure AND pesticides.
- Occupational pesticides AND pregnant/pregnancy.
- Occupational exposure AND outcomes.

Tras realizar dicha búsqueda bibliográfica, se obtuvieron 247 artículos. Posteriormente se realizó nueva acotación para estudios observaciones y analíticos, eligiéndose sólo aquellos que trataban acerca de los efectos en la descendencia, resultando 79 artículos.

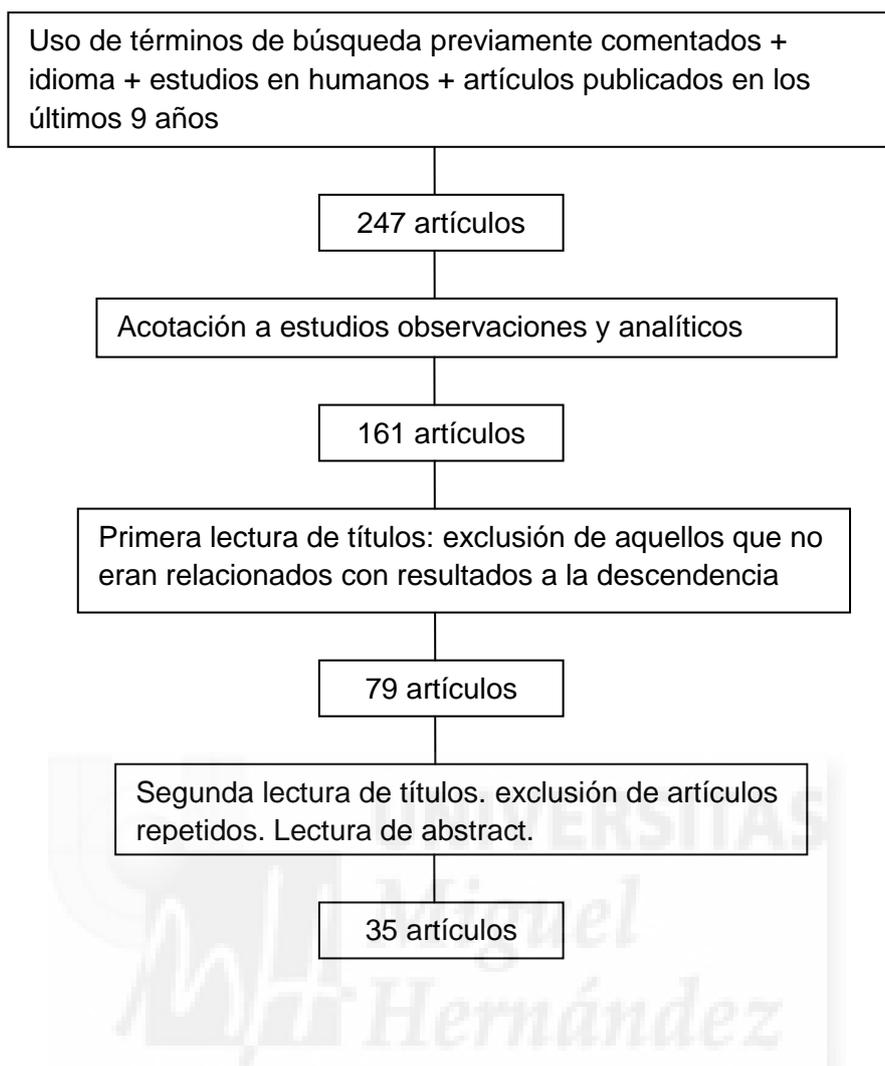
A continuación se dispuso el siguiente procedimiento:

- 1º Lectura de títulos de artículos.
- 2º Lectura de abstract.

Tras la lectura de abstract, se eligieron los artículos más actualizados, de mayor calidad científica y que nos aportaría información más relevante respecto a los diferentes efectos en la descendencia, eligiéndose un total de 35 artículos.

Con la lectura de artículos completos, se leyeron abstract de otros artículos relacionados con la temática que ayudó a completar la discusión del presente trabajo.

A continuación gráfico resumen de la búsqueda de artículos:



## 5. Consideraciones relacionadas con el embarazo

### 5.1 Diagnóstico

Conocer la propia mujer que está embarazada, es básico para prevenir efectos en la descendencia, y así tomar medidas de prevención lo más precoz posible, minimizando posibles efectos adversos de la exposición laboral. De manera que recordaremos brevemente los métodos diagnósticos de embarazo.

El diagnóstico de embarazo puede basarse en hallazgos clínicos, de laboratorio y pruebas de imagen.

El principal síntoma clínico y más precoz de embarazo es la amenorrea, es decir la ausencia de menstruación en el tiempo esperado. Aunque existen otros síntomas clínicos que pueden orientar a la existencia del mismo, como son las náuseas con o sin vómitos, micciones frecuentes, fatiga... Otros síntomas menos frecuentes son el estreñimiento, dolor abdominal, pirosis, cambios de humor, angiomas, incremento de la pigmentación en determinadas áreas, insomnio, dolor de espalda, existiendo una larga lista de síntomas debido a los cambios fisiológicos que en un primer momento suceden. En los hallazgos clínicos destacan cambios a nivel de aparato reproductor femenino como son cambios a nivel del cuerpo uterino, cérvix y mamas, que pueden ayudar al diagnóstico y a datar la gestación (6, 7).

Entre los hallazgos de laboratorio destaca la hormona gonadotropina coriónica humana (beta-HCG). Es producida inicialmente por el embrión y posteriormente por la placenta. Esta hormona puede detectarse tanto a nivel urinario como sanguíneo, y sus niveles se elevan tras la implantación embrionaria que sucede en torno al sexto día de embarazo (10,11)

Existen otros hallazgos de laboratorios inespecíficos como son niveles de eritropoyetina, ferritina, ácido fólico, y sobretodo valores relacionados con parámetros hematológicos, destacando la neutrofilia. Todos estos cambios son relacionados con los cambios fisiológicos que suceden durante el embarazo (10,12).

Como principal prueba de imagen como diagnóstico destaca la ecografía. Se trata de un diagnóstico más tardío que la beta-HCG, de hecho el saco gestacional es visible a partir de las 3<sup>a</sup>- 4<sup>a</sup> semanas de gestación. Pero por otra parte sí que es útil para datar la gestación según las estructuras detectadas, los diámetros y tamaños de las diferentes estructuras que

se van desarrollando durante el embarazo, como son las medidas del fémur ó el diámetro biparietal, gracias a los cuales se puede datar el embarazo (10).

## 5.2 Posibles efectos adversos de los químicos

La exposición agentes químicos durante el embarazo produce efectos a nivel celular de los que hablaremos más adelante, y dichos efectos conllevan a la aparición de efectos macroscópicos visibles y perceptibles. Por ello, el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, ha publicado los posibles efectos tóxicos adversos que pueden suceder debidos la exposición a tóxicos. Los cuales son los siguientes (13):

- Efectos en el ciclo menstrual:

Las causas de irregularidad menstrual o disfunción del ciclo ovárico son múltiples, que van desde las propias enfermedades presentes en la persona (endometriosis, anorexia...) o causas exógenas que influyan a nivel hormonal. Estas causas originan un desbalance en la secreción entre las distintas hormonas sexuales femeninas, lo que conlleva a irregularidades en el ciclo menstrual. Entre los agentes externos, destaca el estrés físico, psíquico y la exposición agentes químicos como pueden ser los solventes orgánicos o pesticidas a los que puede ser sometida la gestante en su lugar de trabajo (13,14)

- Infertilidad y subfertilidad:

Se define como la incapacidad de una pareja para concebir una gestación tras un año de relaciones íntimas sin medidas de protección. El término subinfertilidad puede ser usado a cambio del de infertilidad cuando no exista la certeza que existe esterilidad. Las causas de infertilidad suelen ser múltiples, y afectar tanto al hombre (azoospermia y oligospermia...) como a la mujer (malformaciones uterinas, problemas de implantación...). Un ejemplo de químicos que causa infertilidad y alteraciones hormonales en la mujer son los disruptores endocrinos, como pueden ser productos empleados en peluquerías (10,12).

- Aborto y feto muerto:

La OMS define muerte fetal como aquella muerte que ocurre antes del parto, independientemente del momento de la gestación en la que se produce. El diagnóstico se basa en la ausencia de respiración, ausencia de latido cardiaco o de latido umbilical, y la

ausencia de movimientos fetales. Feto muerto o feto cruz es aquel niño mayor de 28 semanas (mayor 22 semanas, según los autores) que nace sin signos de vida (10,13,14)

- Defectos en el recién nacido:

Son defectos o malformaciones que producen alteraciones a nivel estructural, es decir son defectos físicos internos o externos. Estos defectos pueden ser aislados o bien combinarse con otros defectos físicos. Aquellos que causan defectos físicos estéticos se llaman defectos congénitos mayores y aquellos que no producen taras estéticas relevantes son los defectos menores. Las causas que producen estos defectos son múltiples (13,18):

Anomalías cromosómicas como es el Síndrome de Down.

Anomalías en genes.

Enfermedades maternas como es la Diabetes materna

Exposición a tóxicos o drogas. Ejemplo típico exposición alcohol, dando lugar al Síndrome Alcohólico fetal con sintomatología muy diversa.

Infecciones, tales como infecciones congénitas por Rubeola o Toxoplasma.

- Bajo peso al nacer y partos prematuros:

Entre los niños de bajo peso se distinguen tres grupos:

Bajo peso: menor de 2500gramos

Muy bajo peso: menor de 1500 gramos

Extremadamente bajo peso: menor de 1000 gramos

Según el grado de prematuridad se distinguen igualmente varios grupos:

Recién nacido prematuro tardío: 32-37 semanas

Recién nacido muy prematuro: 32-38 semanas

Extremadamente prematuro: menor de 28 semanas

Tanto la prematuridad como el bajo peso condicionan consecuencias a corto y largo plazo. Estas complicaciones son mayores cuanto menor es tanto el peso como la edad gestacional con la que nacen. Entre los problemas, destacan problemas de supervivencia, respiratorios (enfermedad de membrana hialina, displasia broncopulmonar...), digestivos (enterocolitis necrotizante, reflujo gastroesofágico) de crecimiento (talla baja, retraso del crecimiento), neurológicos (retraso motor, cognitivo, retraso del lenguaje), entre muchas otras consecuencias. Ejemplo de químico que causa prematuridad y bajo peso son los fertilizantes (13,19).

- Trastornos del neurodesarrollo:

Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades, cuyos síntomas empiezan a detectarse según el niño se va desarrollando, fundamentalmente entorno a los 2 años de vida. Dichos síntomas afectan a la esfera global de la persona, fundamentalmente a las relaciones sociales, a la comunicación verbal y no verbal. Presenta una serie de patrones de conducta reiterativos, aunque pueden también tener sintomatología clínica como son convulsiones, trastornos hidroelectrolíticos, sobrepeso..., dichos síntomas dependen del trastorno que desarrolle. Dentro de este cuadro se engloba un espectro de enfermedades de diversa gravedad, como son el Trastorno de Espectro Autista, Síndrome de Asperger y otros trastornos de conducta (19,20).

- Cáncer:

Según el registro nacional de tumores infantil, el cáncer infantil tiene una incidencia de unos 1000 niños/año en España, y aunque es una enfermedad poco frecuente, tiene un alto impacto tanto en el niño como en la familia. Los tumores más frecuentes son la leucemia, seguida de los linfomas y tumores del SNC. En cuanto la etiología es multifactorial y desconocida. Hay causas no modificables como alteraciones del genoma (ser portador de determinadas mutaciones) y otras modificables como son exposiciones medioambientales, tales como la radiación, la contaminación ambiental entre los que se encuentran los químicos-pesticidas que afectan al ser humano (13,21,22).

- Disruptores Endocrinos:

Es un término relativamente reciente el cual define sustancias de origen a veces industrial, otras veces de origen natural medioambiental, la cual es asimilada por el organismo humano, bien sea por vía inhalatoria o ingerida con la dieta. Puede afectar no solo al sujeto con el que entra en contacto, sino también a la descendencia. Una vez en el sujeto, dicha

sustancia es capaz de alterar el normal funcionamiento de los sistemas endocrinos. El más frecuentemente afectado suele ser el sistema hormonal sexual, que puede originar todo tipo de problemas desde malformativos, funcionales e incluso tumorales (23).

### 5.3 Ventana de Suceptibilidad

Durante el embarazo se va desarrollando el nuevo ser humano. Se origina a partir de la unión de las llamadas células germinales. Tras esa unión comienza una serie procesos bioquímicos con multiplicación celular y del genoma dando lugar al desarrollo de las distintas estructuras embrionarias y fetales. Este proceso debe ser muy exacto y preciso, sin errores, para que tenga lugar un desarrollo adecuado del nuevo ser humano.

Están descritas una serie de etapas en las que el ser humano es susceptible de desarrollar anormalidades y llevar a la patología. El fin de describir estas etapas es porque muchas de los agentes actúan en alguna de estas fases, por lo que sirve para entender que muchas patologías fueron incubadas en la etapa prenatal incluso preconcepcional, lo cual es útil para llevar a cabo estrategias preventivas y así evitar la enfermedad (24).

Se distinguen tres etapas críticas de suceptibilidad:

- Etapa de acción sobre las células germinales: Las células germinales son las células gracias a las cuales se reproducen los seres humanos. La combinación de dichas células da lugar a un individuo único. Cualquier noxa que actúe a nivel de ellas puede dar lugar a alteraciones del genoma y tener consecuencias que se manifiesten incluso en la edad adulta. De hecho, en este momento se pueden producir mutaciones que se transmitan a la descendencia (24,25).
- Etapa embrionaria y fetal: La fase embrionaria abarca desde la tercera a séptima-octava semana, y la fase fetal desde la octava-novena semana hasta final de la gestación. En las primeras dos-tres semanas de gestación una noxa va a producir generalmente un aborto. La fase embrionaria precoz (periodo de pre- ó- implantación) es la fase del todo o nada, es decir, la exposición a un tóxico en esta etapa da lugar generalmente a la muerte fetal. En cambio en la fase embrionaria tardía (post-implantación) da lugar a malformaciones mayores, pues es, en esta fase cuando tiene lugar el desarrollo de la mayoría de las estructuras y órganos. En cambio en la fase fetal es una fase de crecimiento donde la

mayoría de tóxicos van a influir fundamentalmente en el crecimiento y desarrollo neurológico, favoreciendo además a partos prematuros (24).

- **Etapa infantil:** Es la etapa postnatal. Durante la etapa postnatal, el niño sigue en crecimiento, y se desarrollan numerosas estructuras, por ejemplo el sistema inmune. El sistema inmune es inmaduro al nacimiento, y va madurando al entrar en contacto con los distintos agentes infecciosos. Según la regulación del mismo en los primeros meses o años de vida, puede ser el causante de producir asma o alergia en edades posteriores. También durante la etapa infantil las células del sistema nervioso se mielinizan y aumentan las conexiones interneuronales, continuando así el desarrollo durante los primeros dos-tres años de vida. La pubertad, se inicia a partir de los 8 años, teniendo lugar cambios a nivel corporal. Esta etapa, es por tanto también un periodo crítico del desarrollo de la persona (24,26,27).

En el cuadro siguiente se puede ver las distintas etapas de desarrollo de algunos órganos (24):

Órgano/Sistema	Etapa prenatal (semanas)	Postnatal
Sistema nervioso	3-40	Continúa en la época infantil
Orejas	4-20	
Corazón	3-8	
Sistema inmune	8-40	Al nacimiento es inmaduro, según el niño entra en contacto con distintos agentes infecciosos, madura la inmunidad adaptativa.
Riñón	4-40	Aumenta la capacidad de concentración urinaria después del nacimiento.
Extremidades	4-8	
Pulmón	3-40	

Paladar	6-10	
Órganos reproductivos	7-40	El desarrollo sexual puberal tiene lugar a partir de los 8 años en niñas y 9 años en niños.
Esqueleto	1-12	La osificación y el atrapamiento de calcio óseo continúan hasta la edad adulta.
Dientes	12-24	Dentición temporal y permanente sucede durante la niñez.

## 6 Legislación relacionada

### 6.1 Legislación relacionada con el embarazo

A continuación voy a describir resumidamente la legislación más relevante relacionada con la protección en el embarazo:

- Ley 31/1995, de Prevención de Riesgos Laborales, en su artículo 26 (1):

Hace referencia a las condiciones y procedimientos a los que están expuestas las embarazadas durante su jornada laboral, y pueda suponer un riesgo para ella o su descendencia. La misma dice, que si se diera la existencia de dicho riesgo, el empresario deberá evitar la exposición al mismo, bien adaptando las condiciones de trabajo o su horario. Cuando dicha adaptación no se sea posible, el empresario propondrá cambiar de función o puesto de trabajo. Si esto tampoco sea posible, puede declararse la situación de suspensión por riesgo debido a embarazo. Esto incluye la época de lactancia natural (1).

- “Ley 39/1999, de 5 de noviembre, para promover la conciliación laboral y familiar de los trabajadores”(28).

En dicha ley, se incluye los distintos tipos de permisos retribuidos, entre ellos riesgo de embarazo y la suspensión de reserva de puesto de trabajo, en caso de riesgo del mismo. Considera el embarazo como una situación protegida en los casos de suspensión de contrato, cuando deba cambiar de puesto de trabajo y esto no sea posible por motivos justificados (28).

- “Ley Orgánica 3/2007, de 22 de marzo, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres” (29).

En su artículo 134 refiere que cuando se den condiciones que afecten negativamente al embarazo, se concederá la licencia por riesgo, aplicándose también durante la época de lactancia natural. Tanto la situación de riesgo durante el embarazo como la lactancia se considerará contingencia profesional (29).

- “Real Decreto 1251/2001, de 16 de noviembre, por el que se regulan las prestaciones económicas del sistema de la Seguridad Social por maternidad y riesgo durante el embarazo” (30).

En este real decreto se concreta el reconocimiento de la prestación por riesgo durante el embarazo, el establecimiento de la nulidad del despido por embarazo, y los primeros pasos para la elaboración de un procedimiento de contingencias en la gestación, llevado a cabo por la entidad gestora correspondiente. Pero este decreto ha sido derogado por el expuesto a continuación (30).

- “Real Decreto 295/2009, de 6 de marzo, se regulan las prestaciones económicas del sistema de la Seguridad Social por maternidad, paternidad, riesgo durante el embarazo y riesgo durante la lactancia natural” (31).

En este real decreto es donde se recoge actualmente el subsidio de maternidad y embarazo, no siendo necesario un periodo previo de cotización para su obtención. Regula así mismo la cotización debido a la misma (31).

- “Directiva 92/85/CEE de 19 de octubre de 1992, relativa a la aplicación de medidas para promover la mejora de la seguridad y de la salud en el trabajo de la trabajadora embarazada, que haya dado a luz o en período de lactancia” (32).

En ella se promueve la evaluación e información de las distintas actividades laborales y exposiciones que pueden suponer un riesgo para el embarazo. La trabajadora deberá ser informada de los resultados de tal evaluación, y tener conocimientos de dicha exposición. Se determinará así mismo las medidas que debe adoptar el empresario para evitar dichos riesgos. Esta directiva presenta dos anexos (32):

Anexo I: recoge agentes físicos y biológicos que pueden tener un riesgo para la embarazada. También incluye agentes químicos no recogidos en el Anexo II.

Anexo II: recoge exposiciones de agentes y condiciones y condiciones físicas que ponen en grave peligro la seguridad y la salud de la embarazada, así como durante la época de lactancia.

- “Real Decreto 298/2009, de 6 de marzo, en relación a promoción y mejora de la seguridad y de la salud en el trabajo de la trabajadora embarazada, que haya dado a luz o en período de lactancia” (33).

Este real decreto modifica el Real Decreto 39/1997, y trata sobre la evaluación de los distintos tipos de riesgos a los que puede estar sometida una embarazada. En él se detalla que cuando exista un riesgo, el empresario deberá adoptar las medidas oportunas para evitar dicha exposición. En el propio decreto se incluye un anexo (ANEXO VII de éste real decreto), que presenta una lista no exhaustiva de tóxicos que puede afectar negativamente a la salud de la mujer embarazada, feto, o durante la época de lactancia materna (33). Se trata de sustancias con el siguiente etiquetado (33):

- H340, H341, H350, H351, H361, H371, H361d, H361f, H350i y H361fd.
- Mercurio.
- Antimitóticos.
- Monóxido de carbono.
- Químicos de absorción cutánea.

El anexo VIII recoge la lista de agentes químicos en los que la embarazada o durante el periodo de lactancia, no debe existir exposición a los mismos. Se trata de sustancias con el siguiente etiquetado: R60, R61, H360F, H360D, H360FD, H360Fd, H360Df (33).

## 6.2 Legislación relacionada con la exposición a químicos

- “Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo” (34).

Este real decreto abarca (34):

- Las obligaciones del empresario en cuanto a la evaluación de riesgo por agentes químicos.
- Métodos y medidas adoptar para la prevención contra los agentes químicos.
- Vigilancia de la salud.

- Medidas adoptar frente a los accidentes o en caso de contacto contra los mismos.
- Consulta y participación de los trabajadores.
- Información y formación de todos los trabajadores que están en contacto con dicho riesgo.
- Determinadas prohibiciones en cuanto a la manipulación de determinadas sustancias, recogidas en el ANEXO III de este mismo decreto.

## **7 Consideraciones relacionadas con los químicos - pesticidas**

Según el Real Decreto 374/2001 define químico como es una sustancia, que puede ser orgánica o inorgánica, natural o no, que durante su manipulación, ya sea durante su manejo, uso, transporte o almacenamiento, puede penetrar al organismo por distintas puertas de entrada y producir efectos en el organismo humano (34).

### **7.1 Formas distintas de clasificación de los químicos-pesticidas**

Los químicos en general pueden presentarse en tres formas fundamentalmente, las cuales son (35):

- Aerosol: es una dispersión de partículas que pueden ser sólidas o líquidas, de tamaño inferior a 100 micras. Se distinguen distintos tipos según el tamaño y características físicas, son: el polvo, humo, fibras, niebla y bruma. Ejemplo son los metales y multitud de pesticidas (36).
- Gas: se trata de un fluido sin forma, ni volumen propio. Ocupan el espacio que lo contienen. Pueden cambiar su estado gracias a cambios de presión o temperatura. Ejemplo son gases inhalatorios-anestésicos o el gas naranja (36).
- Vapor: es el estado gaseoso de una sustancia en condiciones habituales. El vapor puede cambiar a sólido o líquido si se somete a cambios de presión o temperatura (36).

En cambio los pesticidas son modificados para que puedan presentarse en otras formas diferentes, las cuales son (37):

- Gases o gases licuados.
- Fumigantes y aerosoles.
- Polvos (tamaño menor a 50 $\mu$ )
- Sólidos.
- Líquidos.
- Cebos y tabletas

Estas distintas formas varían en función para lo que sea utilizado. De esta manera, según su forma de presentación penetrará mejor en el organismo y realizará su cometido de forma más efectiva.

Los pesticidas se clasifican también según el fin para el se utilizan (37):

- Utilización fitosanitaria: se usan para el control de vegetales.
- Utilización en ganadería: son pesticidas zoonosanitarios usados para el entorno ganadero.
- Utilización en la industria alimentaria: pesticidas utilizados para el entorno industrial.
- Utilización ambiental: utilizados para el saneamiento de establecimientos.
- Utilización en higiene personal: utilizados en enfermedades como la permetrina.
- Utilización en ámbito doméstico: usado en el domicilio.

Es importante diferenciar entre productos biocidas y fitosanitarios:

Las sustancias químicas fitosanitarias son productos generados con el fin de eliminar organismos nocivos que afectan a las plantas, incluidos las malas hierbas. Se consideran también productos fitosanitarios aquellos que intervienen en la propia germinación de las plantas, para regular el crecimiento y expansión de las mismas. Sirven para mejorar la producción en la agricultura, aunque tiene efectos en los seres vivos, incluyendo al propio medio ambiente (38).

Los productos fitosanitarios y biocidas presentan su propia regulación normativa, tanto a nivel nacional como europeo. En el caso de los productos fitosanitarios destaca a nivel nacional el Real Decreto 971/2014, el cual regula la evaluación y comercialización de los mismos. Sirve además para garantizar la protección de la salud humana, animal y medioambiental, mejorando la producción agrícola garantizando la seguridad de los seres

vivos que rodean el medio agrícola (39). Existen también normas a nivel europeo que establecen los máximos de residuos en los propios alimentos (38,40).

Las sustancias químicas biocidas son productos bien químicos o no, pues también pueden ser microorganismos, cuyo objetivo es neutralizar, destruir o controlar a otros organismos vivos. Los biocidas se diferencia en cuatro tipos: desinfectantes, conservantes, plaguicidas y otros biocidas (41). En el caso de los biocidas están regulados por el “Reglamento (UE) nº 528/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo de 22 de mayo de 2012, relativo a la comercialización y el uso de los biocidas” (41,42). Además cada país regula la autorización, comercialización y evaluación cada biocida como dice el Real Decreto 1054/2002, siendo inscritos en el registro oficial de los mismos (43).

También pueden clasificarse los pesticidas según su estructura química, distinguiéndose el grupo de los organofosforados, organoclorados, organometálicos, tiocarbamatos, triazinas, carbamatos, piretroides, arsenicales, derivados de la cumarina, derivados de urea, y dinitrocompuestos (37).

## **7.2 Vías de entrada de los contaminantes**

Existen fundamentalmente cuatro vías de entrada de los contaminantes en general. Los pesticidas entran fundamentalmente por vía respiratoria y dérmica, aunque también pueden hacerlo por vía digestiva (37).

La principal entrada es la vía respiratoria. A través de la nariz o boca, penetra en el tracto respiratorio. El organismo presenta mecanismos de barrera para protegerse de dichas sustancias, como es la mucosidad, secreciones respiratorias, la tos o estornudos. Los químicos que atraviesan los mecanismos de defensa pueden alcanzar los alveolos quedándose ahí o pasar a la sangre y ejercer su efecto a distancia. La vía dérmica o cutánea es la segunda en importancia en relación a la exposición laboral, detrás de la respiratoria. Estos tóxicos han de atravesar las diferentes capas de la piel para poder alcanzar los capilares de ahí pueden ser distribuidos por la sangre. De manera que depende de la integridad de la piel, de la acción corrosiva del químico, la temperatura y la sudoración las que influyen en la penetración del tóxico. Otras vías menos frecuentes de exposición laboral es la vía digestiva y parenteral. La primera vía ocurre en caso de intoxicación

accidental o bien cuando los trabajadores comen en el espacio de trabajo. La vía parenteral sucede en caso de pérdida de integridad cutánea como es una herida, o bien manipulando herramientas cortantes o punzantes (35).

Otra vía vital y necesaria para que los tóxicos produzcan su efecto en la descendencia es la vía transplacentaria, también conocida como transmisión vertical, es decir, ésta, es la forma en que la madre transmite no solo nutrientes al feto, sino también puede transmitir otros agentes que están presentes en la sangre materna, como puede ser el caso de los metales pesados o los pesticidas. La barrera se modifica a lo largo del embarazo, por ese motivo, el riesgo de paso de contaminantes no es el mismo por igual durante el embarazo, por ejemplo los contaminantes biológicos atraviesan mejor dicha barrera al final del embarazo. A su vez el paso transplacentario nos permite medir en sangre de cordón y en la propia placenta numerosas sustancias entre ellas, permitiendo valorar la exposición de los mismos a nivel prenatal (44,45).

### 7.3 Efectos de los químicos-pesticidas

Una vez que los químicos contactan con el organismo, van a producir diferentes efectos según el compuesto. En concreto, los efectos de los pesticidas se distinguen en baja peligrosidad, nocivos, tóxicos o muy tóxicos según su nivel de toxicidad (37).

Entre los efectos de las sustancias químicas podemos distinguir hasta once tipos de efectos diferentes en el organismo, en cambio, los pesticidas presentan menos efectos. Son siete efectos diferentes. Todos los efectos pueden dañar a cualquier trabajador, pero son los efectos cancerígenos, teratogénicos y mutagénicos los que afectan a la descendencia, por los que son los que comentaremos brevemente (35,46).

- *Cancerígenos*: son sustancias, bien sea de naturaleza física, química o biológica, cuya exposición, pueden favorecer a un crecimiento incontrolado de células malignas.
- *Teratógenos*: son sustancias o compuestos químicos que son capaces de provocar defectos o malformaciones prenatales o congénitas.
- *Mutágenos*: son sustancias que actúan a nivel del genoma, y es capaz de producir daños a nivel genético, y con ello producir daños a largo plazo.

En la tabla siguiente podemos ver los efectos que producen los químicos y en concreto los pesticidas (34,37).

Químicos	Pesticidas
Irritantes	Irritantes
Corrosivos	Corrosivos
Neumoconióticos	Inflamables
Tóxicos sistémicos	Explosivos
Anestésicos y narcóticos	
Sensibilizantes	
Asfixiantes	
Productos de dermatosis	
Cancerígenos	Cancerígenos
Teratogénicos	Teratogénicos
Mutagénicos	Mutagénicos

La exposición a tóxicos químicos, por los tres efectos antes comentados, son los tienen impacto a nivel celular. Dicho impacto va a determinar cambios a nivel de célula, influyendo los tóxicos en cuatro procesos fundamentalmente, interviniendo en la división y metabolismo de la misma. Estos procesos son: el control de la división celular, apoptosis, expresión génica, metabolismo celular y biotransformación de los agentes tóxicos, los cuales pasamos a describirlos brevemente (24):

- Control de la división celular: Durante la época gestacional existe una alta tasa de división y multiplicación celular, lo que conlleva a que los ciclos de división sean más cortos y muy numerosos, haciendo que dicha fase sea más sensible a la exposición de agentes tóxicos (24,47).
- Apoptosis: Es una forma de muerte celular programada. Ésta se produce cuando la propia célula detecta problemas bien sea porque se forme células defectuosas con material genético defectuoso o bien porque detecte sobreproducción de células. Tóxicos como el cadmio o el níquel intervienen en la apoptosis celular (24,48).
- Expresión génica: Durante la expresión de nuestros genes (paso de ADN a ARN y de ahí a traducción proteica), existen incontables procesos en los que puede actuar un químico, entre los que destaca: la activación, síntesis, reparación de

ADN, traducción del ADN, metabolismo y biotransformación, absorción, distribución y excreción (24).

- Metabolismo celular y biotransformación. En las células tiene lugar numerosas reacciones físico-químicas, cuya función es originar productos necesarios para el organismo o bien llevar a cabo su transformación para la eliminación. Esto puede ser tanto para productos tóxicos endógenos o exógenos. Durante la etapa embrionaria o fetal, esto puede suponer un problema por la inmadurez de los procesos de biotransformación. Así mismo existe diferente toxico-cinética entre los adultos y niños (24,49)

## 7.4 Exposición a químicos y valoración del riesgo

Para detectar la exposición laboral a pesticidas se pueden realizar determinaciones ambientales o bien los llamados controles biológicos.

Los controles biológicos son muestras para detectar en el organismo el propio químico o sus metabolitos. Sirve cualquier fluido biológico o incluso el aire exhalado (50). En nuestro caso tiene especial relevancia la sangre de cordón o la placenta comentada previamente porque nos garantiza la exposición prenatal (45).

Otra forma para valorar la exposición laboral es midiendo el tóxico en el ambiente laboral. Para ello existen los “Valores Límite” de exposición profesional. Dichos valores detectan la exposición laboral del químico, los cuales son asimilados en el organismo por vía inhalatoria. Cuando las vías de entradas sean otras, como la dérmica, deben emplearse otros controles, como son los biológicos que acabamos de comentar.

Este valor límite de exposición profesional es conocido como Valor Límite Ambiental. Existen dos tipos de valores límites(51):

-Corta duración: obtenida durante 15 minutos en la jornada laboral.

-Exposición diaria: se basa en la exposición de 8 horas diarias y 40 horas semanales, sin sufrir efectos negativos para aquel trabajador expuesto.

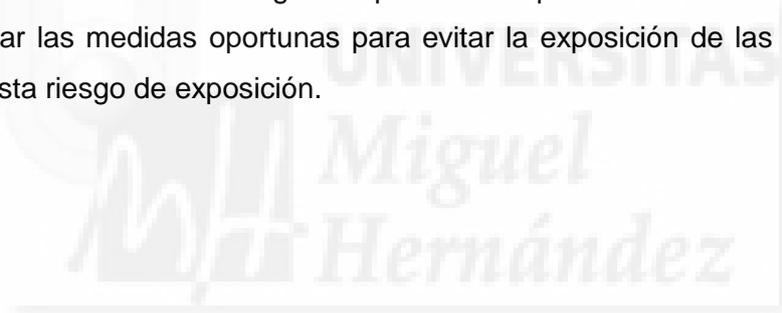
Pero estos valores están pensados para el trabajador, y no para la trabajadora embarazada. Para ello es necesario conocer el “efecto crítico” del agente químico, y después de ello establecer los niveles ambientales. Este efecto crítico hace referencia a partir del cual,

determinados niveles del agente químico produce efectos adversos. Estos valores no están definidos en la actualidad para muchas de las sustancias químicas.

En Alemania se publican los valores MAK y BAT (equivalen a los valores límite ambientales y biológicos) para la teratogénesis. Los cuales están basados en complejos estudios con animales, que posteriormente se correlacionan con la cinética del químico y del ser humano, influyendo las características del agente, así como su efecto, determinando por tanto cuatro grupos de riesgo para los agentes químicos durante el embarazo (52):

- Grupo A: Existe efecto negativo en la descendencia independientemente aunque no se sobrepase valores límite.
- Grupo B: Existe riesgo en la descendencia, aunque no se sobrepase los valores límite.
- Grupo C: No existe riesgo si se respetan los valores límite.
- Grupo D: No hay datos para clasificarlo en los grupos anteriores.

Una vez conozca el nivel de riesgo al que está expuesta la embarazada, deberá el empresario tomar las medidas oportunas para evitar la exposición de las embarazadas en caso de que exista riesgo de exposición.



## 8 Resultados y Discusión

Tras realizar la búsqueda de artículos, se agruparon los estudios según los distintos efectos encontrados en: problemas neurológicos (14 estudios), cáncer (6 estudios), malformaciones (11 estudios) y prematuridad y problemas antropométricos (4 estudios).

### 8.1 Problemas neurológicos

Entre los problemas neurológicos encontrados tras la búsqueda bibliográfica están los trastornos del neurodesarrollo, problemas motores, trastornos conductuales y déficit sensoriales.

#### Trastornos del neurodesarrollo:

Un estudio realizado por Shelton y col. (53), en California, conocido como estudio Charge, analiza la exposición pasiva a pesticidas (organofosforados, organoclorados, piretroides y carbamatos) y el Trastorno de Espectro Autista (TEA) ó Retraso del Neurodesarrollo (RD). Participaron 970 niños entre 2-5 años. La exposición prenatal fue ambiental, situada a menos de dos kilómetros de distancia de plantaciones agrícolas, que era la fuente. La exposición se determinó en base a informes anuales del uso de pesticidas en la zona. Los resultados obtenidos fueron (53):

- La exposición a organofosforados en algún momento de la gestación incrementó el riesgo en un 60% para el TEA. Los organofosforados fueron los más utilizados en la agricultura, y el más abundante el clorpirifos.
- Mayor riesgo si la exposición era en el segundo y sobretodo en el tercer trimestre (OR: 2, IC: 1.1-3.6), en concreto para los organofosforados. Para clorpirifos la OR fue de 3.3 (IC: 1.5-7.4) para el segundo trimestre.
- Las madres expuestas preconcepcionalmente ó expuestas durante el tercer trimestre a piretroides se asoció a mayor riesgo tanto para TEA como RD, en rango similar tanto para TEA como RD (OR 1.7-2.3).
- El riesgo para el RD fue mayor para los expuestos a carbamatos (OR: 2.48; IC: 1.04–5.91), pero no se identificó un trimestre determinado de mayor susceptibilidad, probablemente por la poca muestra del RD.

Un estudio realizado por Von Ehrenstein y col. (54), en California, cuyo objetivo era detectar si existe asociación con la exposición prenatal pasiva de pesticidas, y el trastorno de Espectro Autista (TEA). Incluyeron en el estudio 2961 niños, diagnosticados de trastorno de espectro autista, basado según los criterios del DMSA IV, y de ellos, 445 tenían discapacidad intelectual. El estudio fue ajustado según el momento de exposición en: tres meses antes del embarazo, durante el embarazo y postnatal, con exposición a la fuente en un radio de menos de dos kilómetros de la zona agrícola. Realizada la estimación de pesticidas según un modelo informático. Los resultados fueron (54):

- Si consideramos los tres periodos de exposición y TEA con ó sin retraso mental separadamente:
  - o La exposición a pesticidas durante el embarazo se asoció a riesgo de TEA (sin discapacidad intelectual) con todos los pesticidas, con mayor asociación para clorpirifos (OR: 1,15; IC: 1.02 - 1.29).
- Si consideramos TEA aislado (sin retraso mental), se detectó asociación superior al 10 % con la exposición durante el embarazo. Glifosfato (OR 1.16, IC 95%, 1.06 - 1.27), clorpirifos (OR 1.13, 1.05 - 1.23), diazinón (OR 1.11, 1.01 - 1.21), malatión (OR 1.11, 1.01 - 1.22), avermectina (OR 1.12, 1.04 - 1.22), y permetrina (OR 1.10, 1.01- 1.20).
- Si consideramos TEA con retraso mental: se detectaron asociaciones más relevantes, en torno al 30-40%, entre la exposición durante el embarazo y TEA con discapacidad intelectual (OR: 1.27-1.41). Con valores superiores (en algunos pesticidas riesgo superior al 50% como para el glifosfato y diazinón) para la exposición postnatal.

Dentro de la cohorte de Chamacos, publicado por Sagiv y col. (55), con muestra inicial de 534 niños, se estudia la exposición pasiva de los pesticidas organofosforados y rasgos de comportamiento autista evolutivo hasta los 14 años. Se trata de una exposición pasiva cerca de la fuente. La exposición fue valorada a las 13 y 26 semanas de gestación, en orina. El comportamiento fue valorado a los 7, 10 años y a los 14 años, con diferentes escalas de respuesta social relacionadas con los trastornos del comportamiento conductual y social relacionados con el autismo. Las mismas fueron realizadas por padres y profesores. Los resultados relevantes consistieron en (55):

- Asociación negativa entre dialquil fosfatos prenatal con las escalas de habilidades sociales, encontrados tanto para cuestionarios realizados por los padres como por los profesores a la edad de los 14 años, con una disminución de 2.7 puntos en dichos cuestionarios (IC: 0.9 - 4.5).
- Resto de organofosforados no se obtuvieron resultados relevantes.

Otro estudio realizado por Gunier y col. (56), en California, incluidos dentro de la cohorte de Chamacos, con una muestra de 283 pacientes (niños y madres) que vivían a menos de 1 km de extensiones de agricultura, analizan la exposición prenatal pasiva a pesticidas y coeficiente intelectual. Fueron valorados con la escala de Wechsler a los 7 años de edad. Esta escala trabaja la memoria, comprensión verbal, razonamiento y procesamiento mental. Se realizaron cuestionarios a las madres durante el embarazo y periódicamente hasta los 7 años. La exposición fue valorada con valores de pesticidas en orina, entre las 13 y 26 semanas de gestación (de organofosforados, carbamatos, piretroides, neonicotinoides y fungicidas-Mn). Resultando (56):

- Los pesticidas más utilizados fueron los organofosforados. Encontrándose lo siguiente:

Escala de coeficiente intelectual disminuyó significativamente 2.2 puntos (IC: -3.9 - -0.5) ( $p < 0.05$ ) por cada aumento de desviación estándar de organofosforados.

Diminución de la comprensión verbal en 2.9 puntos (IC: -2.9 - -1.3) ( $p < 0.05$ ), por cada aumento de desviación estándar de organofosforados.

Para la memoria y la velocidad de procesamiento, hubo disminución de valores, pero no significativos.

- Disminución significativa para la escala de coeficiente intelectual, razonamiento perceptivo y comprensión verbal, para neonicotinoides, piretroides y fungicidas-manganeso.

- La combinación de organofosforados y carbamatos producían una disminución significativa de la escala de coeficiente intelectual y comprensión verbal.

En otro estudio de cohortes, realizado por Jeddy y col. (57), en el que participaron 400 niñas inglesas, se recogieron muestras en sangre de cordón de organoclorados en la semana 15

de embarazo. Se trata de una cohorte que incluía granjas y comunidades agrícolas como fuente, considerando el grupo expuesto según respondían a cuestionarios acerca de la exposición pasiva en domicilio (según si estaban rodeados de explotaciones agrícolas) y exposición activa laboral. Analizaba la expresión verbal, es decir el nivel comunicativo. Se utilizaron cuestionarios a los 15 y a los 38 meses de edad postnatal, entrevistando a la madre. Los resultados relevantes fueron (57):

- A los 15 meses las niñas tenían una producción y lenguaje comprensivo inferior - 16%- ( $p: 0.007$ ) en aquellas madres expuestas a hexaclorobenceno.
- Al 38 meses tenían puntuaciones de inteligencia inferiores 3% ( $p: 0.03$ ).

Kongtip y col. (58), analiza en Tailandia el desarrollo neurológico a los 5 meses de vida, a embarazadas expuestas pasivamente a organofosforados. La población expuesta procedía de hospitales que atendían a una población dedicada a la agricultura. Participaron 50 embarazadas, con recogida de muestra de orina en la semana 28 de gestación. Se usó la escala de neurodesarrollo Baley III. Se encontraron hallazgos significativos con algunos pesticidas, cuyos resultados fueron (58):

- El dimetilfosfato fue el pesticida más frecuentemente encontrado en las distintas muestras.
- Niveles elevados de dimetilfosfato (DEP) y diaquilfosfato (DAP) a nivel prenatal se asoció a valores inferiores en la escala de Baley a nivel cognitivo y motor ( $P < 0.05$ ).

En los estudios expuestos se puede observar que la exposición prenatal a pesticidas afecta a las capacidades cognitivas y conductuales. Lo que lleva a determinar que la exposición de los pesticidas afecta al normal crecimiento y desarrollo cerebral prenatal, produciendo por tanto un retraso o trastorno madurativo o del neurodesarrollo. El TEA y el RD comparten rasgos comunes. En el TEA existe una alteración global de diversa gravedad de las distintas dimensiones cognitivas y ejecutivas, que son: la cognición, comunicación, habilidades motoras y relaciones sociales. En el RD existe una alteración de los hitos del desarrollo cognitivo o adaptativo, teniendo peores resultados a nivel comunicativo, motor ó intelectual en comparación con el resto de sus iguales. Ello puede explicar que los pesticidas puedan asociarse a un cuadro complejo como es el TEA o bien sólo alterar alguna de las

dimensiones comentadas, y producir por tanto, un retraso o dificultad del proceso madurativo. Esto probablemente se explique o dependa del momento en el que actúen los pesticidas, es decir va a depender de la ventana de susceptibilidad en el que se encuentren las estructuras sensibles al pesticida. Aunque también podría deberse a una especificidad-efecto del pesticida.

Han sido descritos algunos de los efectos fisiopatológicos, por los cuales, los pesticidas podrían provocar sus efectos en el neurodesarrollo. Aunque en ningún estudio publicado hasta la fecha aclara especificidad de pesticida con síntomas, dosis, ni el momento crítico de exposición. Muchas de las vías que se van a mencionar a continuación podrían explicar algunos de los diferentes efectos que producen los pesticidas que veremos más adelante. Las más importantes son:

- Disregulación de la activación e inhibición neuronal (59). Las conexiones neuronales que intervienen en las dimensiones del lenguaje y del comportamiento social, dependen del estado de excitación de las neuronas. A continuación se describen algunas razones por la que los pesticidas pueden intervenir en el proceso madurativo durante la gestación:
  - Los pesticidas pueden modificar la transmisión sináptica tanto de la acetilcolina como del GABA (ácido aminobutírico). Modifican además la actividad de los canales de sodio, por ejemplo los piretroides. Estas vías intervienen en todo el desarrollo neurológico, incluyendo la etapa infantil y adulta. Intervienen tanto en la excitación como en la inhibición nerviosa, formando por tanto parte de los procesos fisiológicos o patológicos que realizan las neuronas (59,60).
  - La acetilcolinesterasa elimina la acetilcolina de la sinapsis. Los pesticidas como los organofosforados y los carbamatos, inhiben la acetilcolinesterasa, lo que hace que la acetilcolina se acumule favoreciendo la activación interneuronal e hiperexcitación. Por lo tanto los pesticidas pueden producir toxicidad neuronal, generando déficits neurológicos cognitivos en las distintas áreas (memoria, aprendizaje, lenguaje y comprensión) (59).
  - GABA entre otras sustancias, regula la proliferación, diferenciación, migración y elongación de las células madre neurales, por lo que su alteración puede favorecer a trastornos del neurodesarrollo, incluido TEA (61). Los

organoclorados modifican la expresión de los receptores GABA como se ha visto en estudios en ratones (62).

- Se ha descrito en estudios postmortem de personas autistas, alteración de los receptores del GABA y de la acetilcolina. Se ha visto que la enzima paraoxonasa 1 (PON1), metaboliza la acetilcolina, por lo que los metabolizadores según sean rápidos o lentos pueden ser más o menos sensibles al efecto de algunos pesticidas, por ejemplo los organofosforados, de ahí que no todos los expuestos a condiciones ambientales desarrolle los efectos (63,64).
- Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. El funcionamiento de las mitocondrias interviene en el desarrollo fetal, sobretodo en el sistema muscular y neurológico. La exposición a organoclorados u organofosforados pueden producir disfunción de las mismas, disminuyendo la génesis de energía y favorecer al estrés oxidativo, y así aumentar la apoptosis neuronal, favoreciendo al TEA y otros trastornos madurativos (59).
- Disfunción del sistema inmune. El sistema inmune interviene en el desarrollo neurológico. La exposición a pesticidas puede mermar la respuesta inmune, de hecho los pesticidas tienen una capacidad inmunotóxica muy elevada, deteriorando múltiples funciones del mismo (inflamación, apoptosis...). También se ha visto que la actividad proinflamatoria durante el periodo de crítico neurológico puede afectar gravemente al desarrollo del mismo (59,65).
- Disfunción hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo del embrión. Los pesticidas pueden intervenir en cada uno de los pasos de la génesis hormonal. El déficit tiroideo durante el embarazo puede conllevar a trastornos de desarrollo psicomotor, ya que éstas pueden modificar el patrón de desarrollo y crecimiento neuronal, alterar la migración de las mismas, así como modificar la estructura de las distintas células neuronales. Por ejemplo hay disminución del número de células de Purkinje en las personas con autismo y en hipotiroidismo (59,66).

### Trastorno motor:

En un estudio realizado por Harari y col. (67), en Ecuador, con una muestra de 84 casos, estudia la asociación paterna y materna con ocupación laboral relacionada con la floricultura. En el estudio sólo se analizó si la exposición estaba presente o no. No analizaron tipos de pesticidas. Se realizaron diferentes pruebas neuropsicológicas entre los 6-8 años. Se obtuvo el siguiente resultado para la asociación materna(67):

- Las propias madres no asociaron resultados adversos.
- Asociación de pesticidas prenatales y menor velocidad motora (OR: -7.1), coordinación motora (OR: 5.1).
- Asociación con rendimiento visual (OR: 0.5) y memoria visual menor (OR: 6.62).
- Incremento de tensión arterial sistólica (OR: 3.6, IC: -0.1 a 7.2).
- Disminución IMC (OR: -1.1, IC: -2 – -0.2).

En el estudio Kongtip y col. (58) comentado previamente, analizan el desarrollo motor a los 5 meses en los niños expuestos pasivamente durante el embarazo.

- Encontrando asociación entre valores urinarios de DAP y DEP y valores inferiores a nivel motor en la escala Baley (P < 0.025, y 0.044 respectivamente) (58).

En cambio en un estudio realizado por Hoyer y col. (68), realizado por el departamento de medicina ocupacional y de medioambiente de Suecia. Incluye una muestra de 1103 pacientes de la cohorte Inuendo, procedente de los países de Groenlandia, Polonia y Ucrania. Analiza la exposición pasiva y activa de organoclorados y el desarrollo motor. Midieron valores de hexaclorobifenilo (CB-153) y diclorofeniletileno (DDE) en sangre materna durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. En cuanto a los resultados:

- No encontraron asociación entre la exposición prenatal pasiva y los trastornos motores.

Según estos estudios, los resultados son controvertidos en cuanto a nivel motor, dos estudios indican que la exposición a pesticidas empeora la motricidad y en otro no. Ya hemos comentado previamente que los organofosforados pueden afectar al desarrollo neurocognitivo prenatal. Las habilidades motoras también forma parte de dicho desarrollo

junto al resto de funciones superiores. De hecho, un patrón anómalo de los hitos de desarrollo motor es un síntoma de alarma de posibles trastornos del desarrollo u otras enfermedades (69). Young y col. (70), publicó la asociación entre organofosforados expuestos prenatalmente y la alteración de reflejos en neonatos, aunque no especifica exposición laboral o no laboral. En el estudio de Silver y col.(71), realizado en China, en donde es muy ubicuo en el ambiente los pesticidas por las grandes plantaciones de agricultura, detectaron retraso motor con clorpirifos y naled, afectando a la coordinación visual-motora y motor fino a los 9 meses de edad. Hay un estudio publicado en el año 2008 por madres expuestas durante el embarazo a trabajos de jardinería, en donde los organofosforados se asociaron a una disminución de la motricidad fina, habilidades comunicativas y agudeza visual, en comparación con madres no expuestas (72). En un estudio de cohortes realizado por Rauh y col. (73), donde tampoco especifica exposición (laboral o no laboral), analiza la exposición a clorpirifos y trastorno motor a los 11 años. Valoran la motricidad realizando la espiral de arquímedes, resultando a dicha edad temblor significativo, en aquellos niños que tenían en sangre de cordón más elevados de clorpirifos. Se ha visto que la exposición neonatal a clorpirifos interviene en la mielinización, por lo que puede alterar la sinapsis, la proliferación neuronal, las vías catecolaminérgicas, así como influir en la actividad de cerebelo y de los núcleos de la base, los cuales participan también en la motricidad (74).

Las neuronas dopaminérgicas del núcleo estriado se generan durante el embarazo. Multitud de sustancias químicas entre ellas los pesticidas, puede afectar por tanto a las neuronas dopaminérgicas, interviniendo a nivel mitocondrial, en el sistema de fosforilación oxidativa, o actuar como neurotóxicos para la propia transmisión dopaminérgica, produciendo por tanto, neurotoxicidad en el sistema dopaminérgico. Ante esto, el origen de probables trastornos parkinsonianos que aparecen en la edad adulta podrían relacionarse con la exposición de neurotóxicos dopaminérgicos durante el embarazo (75).

De manera que a pesar de que los estudios en nuestra búsqueda son escasos respecto a la dimensión motora, en la literatura si que hay publicaciones respecto a la exposición a pesticidas y sus efectos motores, tanto a nivel prenatal como sus consecuencias a largo plazo.

### Trastornos conductuales:

Un estudio realizado por Rosenquist y col. (76), que incluye una muestra de 1018 de niños de Groenlandia y Ucrania cuyas comunidades son eminentemente agrícolas, y bioacumulan los organoclorados, estudia la exposición prenatal pasiva a pesticidas y su asociación a trastornos comportamentales. Se analiza en suero materno durante el embarazo los pesticidas DDE y PCB 153 (no especifica trimestre). Los padres realizaron cuestionarios sobre el comportamiento de sus hijos entre los 5-9 años de edad. Resultando:

- Los valores de DDE y PCB 153 se asociaron a puntuaciones anormales de conducta e hiperactividad. (PCB: OR: 1.18, para problemas de conducta, OR: 1.24 para hiperactividad, DDE: OR: 1.25 para problemas de conducta, OR: 1.43, para hipereactividad) (76).

Un estudio realizado por Sagiv y col. (77), con muestra de 607 niños, analiza la exposición a PCB y DDE y comportamientos relacionados con el trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Se trata de una exposición pasiva ambiental o directa por ingesta, cuyas madres vivían en Massachussetts cerca de un puerto con actividad marítima. Se obtuvieron los valores de organoclorados en sangre de cordón y el diagnóstico de conductas de TDAH se basó en un cuestionario realizado por profesores y según criterios de DMSA IV. Los resultados fueron significativos ( $p < 0.05$ ) para (77):

- PCB, detectando asociación con TDAH tipo inatento e hiperactivo y combinado según DMSA IV y en la escala de profesorado.
- DDE, se asoció a TDAH combinado y en la escala del profesorado.
- Aunque dicha significación sucedió cuando habían mayores valores de organoclorados en sangre.

En la literatura cada vez hay más estudios que analizan la asociación entre pesticidas y trastornos comportamentales. Son diagnósticos tardíos en lo que hay que tener en cuenta tanto la exposición prenatal como la postnatal. Aunque si que existen bastantes estudios que analizan exposiciones ambientales no laborales y la asociación con el TDAH, sobretodo con piretroides. Voy a exponer algunos ejemplos a continuación. En un estudio realizado por

Furlong y col. (78), los piretroides ambientales se asocian a problemas en la conducta internalizantes (depresión y somatización), externalizantes (control de impulsos y control inhibitorio). Estos síntomas, son síntomas presentes tanto en el TDAH como en el TEA, de ahí que pueda ser asociado a los piretroides tanto el TEA como el TDAH, como hemos comentado anteriormente. En otro estudio publicado encuentran asociación entre la exposición postnatal a piretroides y TDAH o síntomas relacionados con TDAH. En dicho estudio destaca la impulsividad e hiperactividad en niños, no encontrando asociación con el déficit de atención (79). Un estudio realizado en ratones sugiere que la exposición a piretroides presenta características que recuerdan al TDAH, como son alteraciones de memoria, impulsividad, hiperactividad y modificaciones de los niveles de dopamina (80). Por todo lo descrito se puede sugerir que la exposición a piretroides y organofosforados prenatalmente pueden ser uno de los factores que favorezcan el desarrollo del TDAH.

#### Déficits sensoriales:

- Problemas visuales

En el estudio realizado por Harari y col. (67), comentado previamente, los pacientes expuestos prenatalmente obtuvieron peores resultados a nivel visual, en las funciones de memoria y rendimiento visual, a través del Test de Standofor-Binet que mide a su vez el nivel de inteligencia.

Un estudio realizado en Francia por Cartier y col. (81), analiza la exposición pasiva a organofosforados y su efecto a nivel visual. El estudio se realiza en una región de Francia con una muestra de 180 niños, conocida como cohorte Pelagie. Analizaron diferentes organofosfatos en orina materna al inicio del embarazo y el test de sensibilidad de contraste visual- FACT- a la edad de 6 años. A los padres realizaron un cuestionario donde incluía exposición laboral y domiciliaria. Los resultados fueron (81):

- Asociación negativa para pesticidas prenatales y disminución de FACT ( $p: 0.04$ ), en los contrastes medios-altos en niños.

En otro estudio de cohortes realizado por Cartier y col. (82), en Quebec (Canadá), analizaron la relación entre organoclorados en sangre de cordón y su efecto en la vía visual a 150 niños . Analizado dicho efecto a través de los potenciales visuales evocados a los 11 años de edad. La fuente de exposición es pasiva a través de la contaminación ambiental generada por centros industriales próximos a su residencia. Los valores de los organoclorados (triclorofeniletano- DDT-, y diclorofeniletano –DDE)- se determinaron en sangre de cordón y en suero a los 5 y 11 años. Resultando (82):

- La exposición a p.p´ DDE en sangre de cordón se asoció a una alteración de la amplitud de los potenciales visuales (P: 0.036), en los contrastes más bajos a los 11 años. También se asoció a los contrastes más altos, aunque el resultado no fue significativo (P: 0.086).
- La medición de p.p´ DDE a los 5 años también presentó resultados significativos, pero en otro rango de otra amplitud y contrastes.

La adquisición correcta de la agudeza visual es esencial para el correcto crecimiento y desarrollo del niño, pues facilita el desarrollo e interacción con su alrededor. Ya hemos comentado que la exposición prenatal a pesticidas, entre ellos los organofosforados, por medio de diferentes mecanismos pueden intervenir en el desarrollo de las distintas estructuras cerebrales. Un estudio publicado por Rauh y col. (83), observaron que los niños expuestos a clorpirifos prenatalmente tienen alteraciones a nivel del giro temporal superior y medio, los cuales forman parte del procesamiento visual, contribuyendo los organofosforados a déficits visuales (84). También los organoclorados pueden afectar al desarrollo visual como en el caso expuesto. Se ha visto que algunos organoclorados como el DDT interviene en la función neuronal, pues es capaz de prolongar la despolarización de las neuronas y favorecer su excitabilidad, alterando por tanto los potenciales de la prueba (85).

Entre los principales problemas de estos estudios es que la visión continúa desarrollándose durante los primeros años de vida. Su desarrollo puede alcanzar hasta los 8-9 años, por lo que los efectos acumulativos de los propios tóxicos (por ejemplo la dieta), pueden influir, esto puede explicar que en el estudio de Cartier y col. (82) haya diferencia de efectos a los 5 años y 11 años, ya que el efecto acumulativo del tóxico puede dañar otras estructuras, o bien porque la exposición al tóxico a cada edad conlleve a un efecto diferente, es decir a una alteración concreta, afectando a una amplitud y rango de contrastes determinado. Por lo

que estos casos son representativos sobre los posibles efectos en la vía visual pueden producir dos familias distintas de pesticidas.

- Problemas auditivos

Sisto y col. (86), publica un estudio que incluía 351 niños pertenecientes a un área de Eslovaquia, con exposición pasiva a químicos industriales y a agroquímicos en las cercanías. En el estudio se cuantificó en sangre de cordón y postnatalmente los niveles de varios organoclorados, con el objetivo de estudiar la asociación entre niveles de exposición pasiva a organofosforados y su efecto a nivel de la cóclea. La evaluación audiométrica (timpanometría y otomisiones acústicas) se realizaba a los 45 meses de edad. Los resultados fueron (86):

- Correlación significativa positiva ( $P < 0.05$ ) para algunos pesticidas: hexaclorobenceno (HCB), hexaclorociclohexano (HCH), diclorofenileno (DDE), policlorinados bifenilos (PCB-153) en altas frecuencias, sobretodo.
- Para bajas frecuencias se asoció sólo a DDT (triclorofeniletano).
- Los efectos de los organofosforados a nivel postnatal se correlaciona con bajas frecuencias.

Otro estudio publicado por Silver y col. (87), realizado en China, en una población que vive y trabaja de la agricultura. Teniendo por tanto una exposición activa y pasiva, con una muestra de 232 niños, analizan en sangre de cordón fungicidas y herbicidas. Analizaron la respuesta auditiva cerebral (ABR) a las 6 semanas, 9 y 18 meses. Resultando (87):

- Asociación entre la exposición prenatal a herbicida 2.4-dicloroacético, con respuesta auditiva cerebral más lenta a las 6 semanas de vida.

Estos estudios relacionan los pesticidas y déficits auditivos, es decir posibles efectos ototóxico de los pesticidas, pues alteran las OEAS y la ABR. Las OEAS informan sobre el funcionamiento normal o anormal de las células cocleares, además se relacionan con la mielinización de las mismas, así como la maduración de la vía auditiva, lo que puede justificar también la alteración de la respuesta auditiva cerebral, ya que con la ABR se valora

el funcionamiento de los nervios auditivos (86,87). La desmielinización producida por los pesticidas puede enlentecer y alterar la neurotransmisión, por lo que puede enlentecer las respuestas de la vía auditiva y alterar por tanto ambas pruebas electrofisiológicas.

Las células de la cóclea son células nerviosas que se desarrollan en la etapa prenatal por lo que los organofosforados y otros pesticidas puede dañarlas, al igual que daña otras neuronas por los mecanismos previos descritos y de ahí que se afecten ambas pruebas.

En el estudio de Sisto y col. (86), también se observa alteración en frecuencias bajas o altas según el momento de exposición sea prenatal o postnatal, por lo que el efecto producido por la noxa va variar según el lugar y el momento en el que fue dañado de la membrana basilar, sucediendo lo mismo que con los problemas visuales. Se conoce que el desarrollo del órgano auditivo es un proceso heterogéneo según el tiempo. Ha sido publicado que entre la semana 25 de gestación hasta los 5-6 meses de vida, es un momento crucial para el desarrollo del sistema auditivo, lo que nos lleva a pensar otra vez en la ventana de susceptibilidad de las distintas zonas de la cóclea y la especificidad de efecto-pesticida como en el estudio de Sisto (86,88).

En ambos déficits sensoriales se desconoce el efecto a largo plazo que puedan tener los alteraciones de las pruebas visuales o auditivas.

A continuación se muestra una tabla resumen de los artículos relacionados con problemas neurológicos:

<b>Artículo</b>	<b>Producto</b>	<b>Exposición</b>	<b>Efecto</b>
Shelton y col (53).	Organofosforados, piretroides, carbamatos.	Ambiental- pasiva.	TEA y RD.
Von Ehrenstein y col (54).	Glifosfato, diazinón, malatión, clorpirifos, avermectina, permetrina.	Ambiental-pasiva.	TEA con/sin discapacidad intelectual.
Sagiv y col (55).	Organofosforados (diaquilfosfato sólo)	Ambiental-pasiva. Medición en orina.	Habilidades sociales.
Gunier y col (56).	Organofosforados, carbamatos, piretroides, neonicotinoides, fungicidas-Mn.	Ambiental-pasiva	Memoria, razonamiento, comprensión verbal, coeficiente intelectual.
Jeddy y col (57).	Organoclorados (hexaclorobenceno).	Ambiental-pasiva y laboral-activa.	Expresión verbal, coeficiente intelectual.

		Sangre de cordón	
Kongtip y col (58).	Organofosforados.	Ambiental-pasiva y laboral-activa.	Desarrollo neurológico (afectación motora y cognitiva)
Harari y col (67).	Pesticidas de floricultura (no específica).	Laboral-activa.	Velocidad y coordinación motora, rendimiento y memoria visual, aumento de TA y disminución de IMC.
Hoyer y col (68).	Organoclorados (hexaclorobifenilo y diclorofeniletileno).	Ambiental-pasiva y laboral-activa. Valores en sangre materna.	No alteraciones motoras.
Rosenquist y col (76).	Organoclorados.	Ambiental-pasiva	Hiperactividad y problemas de conducta.
Sagiv y col (77).	Organoclorados.	Ambiental-pasiva y directa por ingesta	TDAH.
Cartier y col (81).	Organofosforados.	Ambiental-pasiva	Test de sensibilidad de contraste visual.
Cartier y col (82).	Organoclorados	Ambiental-pasiva. Sangre de cordón.	Potenciales evocados visuales.
Sisto y col (86).	Organofosforados	Ambiental-pasiva. Sangre de cordón.	Otomisiones acústicas y timpanometría.
Silver y col (87).	Fungicidas y herbicidas (2.4-dicloroacético)	Ambiental-pasiva y laboral activa.	Respuesta auditiva cerebral.

## 8.2 Cáncer

Entre la bibliografía buscada he encontrado estudios que analizan la exposición a pesticidas y la leucemia, tumores del sistema nervioso central, y tumores testiculares.

### Leucemia:

Un estudio realizado por Gunier y col. (89), en California, a menores de 15 años, con una muestra de 669 casos y 1021 controles, analiza la asociación entre la leucemia y exposición laboral a pesticidas (granjeros, ganaderos, jardineros, aplicadores de plaguicidas). La exposición se analiza a través de cuestionarios a los padres. La exposición abarcaba desde un año antes del nacimiento hasta los tres primeros años de edad. Los resultados fueron los siguientes (89):

- No se encontró asociación entre la exposición materna y la leucemia.

- Encontraron asociación en aquellos niños cuyos padres tuvieron exposición a los pesticidas en la época perinatal (OR: 1.7, IC: 1.2 - 2.5), y sobretodo para los niños menores de 4 años diagnosticados (OR: 2.3, IC: 1.3, 4.1). Con mayor asociación cuanto más expuestos estaban los padres (más expuesto OR: 1.6; CI: 0.9 - 2.9, vs menos expuestos OR: 1.3, IC: 0.9 - 1.7). No hubo asociación relevante en cuanto al sexo de los niños.
- No se encontraron asociación entre la exposición y la citogenética de la leucemia.

En un estudio realizado por Ferry y col. (90), en Italia, con 116 casos con Leucemia Aguda Linfoblástica y Mieloblástica y 162 controles, se analiza la exposición parental a pesticidas laborales y la aparición de leucemia. Los datos se recogen a través de cuestionarios. Se obtuvieron los siguientes resultados (90):

- Asociación significativa entre los niños con leucemia y la madre expuesta a rodenticidas e insectidas durante el embarazo en el hogar, (OR: 1.87; IC: 1.04-3.3) pero no si la exposición a los pesticidas era durante la infancia materna.
- En las madres expuestas a nivel laboral durante el embarazo (ni durante la infancia del niño) no se encontraron resultados significativos.
- La exposición paterna no se asoció a un aumento de leucemia, ni por exposición laboral ni no laboral, salvo en el caso de pertenecer a las fuerzas armadas/policía (OR: 4.02; IC: 1.63-9.87).
- Se encuentra asociación entre el polimorfismo en homocigosis CYP2D6\*4mt/mt (OR: 6.39; IC: 1.17-34.66) y niños afectos de leucemia.

En un estudio de revisión publicado por Bailey y col.(91), en el año 2014, que incluyeron 8236 casos para madres y 8169 casos para padres (12 estudios para LAL y 10 estudios para LAM), se analizó la exposición a pesticidas y leucemia. La exposición laboral que se evaluó fue desde el año antes de la fecundación para ambos progenitores, y durante todo el embarazo. Los resultados fueron los siguientes (91):

- No hubo asociación significativa entre la exposición laboral materna durante el embarazo y LAL. (OR: 1.01, IC: 0.78 - 1.30).

- Hubo asociación entre la exposición paterna laboral y LAL (OR: 1.20, IC: 1.06 - 1.38). La asociación fue mayor para menores de 5 años (p: 0.07).
- Hubo asociación para la exposición laboral materna durante el embarazo y LAM (OR: 1.94, IC: 1.19- 3.18).
- No hubo asociación paterna perinatal y LAM (OR: 0,91, IC: 0,66 - 1,24).

Existe limitación en general de todos los estudios expuestos para encontrar asociación entre la exposición materna prenatal a pesticidas y la leucemia, pues es difícil evaluar por un lado la exposición, y por otro las muestras son pequeñas afortunadamente, siendo los resultados por tanto dispares. Un estudio publicado en el año 2000, con muestra de Costa Rica, que mide la exposición laboral directa (agricultura, ganaderos, jardinería...), encontró asociación entre las exposiciones a pesticidas maternos durante el año anterior al embarazo (OR: 2.4, IC: 1.0-5.9), y en el segundo y tercer trimestre (OR: 2.2, IC: 2,8 - 171,5; OR: 4.5, IC: 1.4-14.7, respectivamente). En concreto para los organofosforados se asoció a leucemia en madres expuestas durante el primer trimestre (OR: 3.5, IC: 1.0-12.2), así como para los padres durante el año anterior a la concepción (OR: 1.5, IC: 1.0-2.2) y el primer trimestre (OR: 1,6, IC: 1.0-2.6)(92). Siendo estos últimos resultados comparables con el estudio expuesto cuando consideran la exposición paterna y materna combinada (en el estudio de Gunier y col. (89) se asocia un 70% más la exposición parental periconcepcional y la leucemia). En cambio no todos los estudios detectan asociación al combinar ambos progenitores, de hecho en un estudio australiano no detectaron relación a la exposición paterna (padre y madre juntos), y probablemente se deba a las diferentes exposiciones de cultivos, trabajos y /ó pesticidas empleados (93). La asociación mayor en menores de cinco años probablemente se trate porque la mayoría de las leucemias suceden a esa edad.

En cambio en el estudio de Ferri y col. (90), no encuentra relación entre la exposición laboral a pesticidas y leucemia, en cambio si en la exposición domiciliaria durante el embarazo. Un metaanálisis publicado por Turner y col. (94), encuentran asociación entre la exposición materna durante el embarazo para insecticidas (OR: 2.05) e herbicidas (OR: 1.61) y la leucemia. Yang y col. (95), han publicado en 2019 la asociación de la exposición a pesticidas en el domicilio (OR: 1.48, ICI: 1.67-2.28) y LAL (tanto para herbicidas como insecticidas). Un metaanálisis publicado también en 2019, que incluyen a 15 estudios de casos-control, han obtenido resultados significativos para la exposición doméstica a

pesticidas durante el embarazo (OR estimada para todos los estudios 1.57, IC: 1.27-1.95) (96). Por lo que la exposición domiciliar a pesticidas si que parece que incrementa la asociación a leucemia.

Hay publicaciones que relacionan el tipo de trabajo (no la exposición a pesticidas) y la leucemia, como son los hijos de profesores o comerciantes. Ello se debe a que al estar en contacto con muchas personas en estos empleos, se favorecen infecciones, implicando al sistema inmune, el cual interviene en la patogenia de la leucemia (97). En cuanto al polimorfismo, hay descrito en la literatura que existe asociación entre la homocigosis del mismo y la exposición prenatal materna a pesticidas y la leucemia, pues este polimorfismo disminuye la eliminación de tóxicos cancerígenos y favorece la aparición de células cancerígenas (98).

En el tercer estudio mostrado, que exista asociación entre la exposición materna prenatal y la LMA no es fortuita, pues ha sido también descrita en otros estudios (96). Que exista asociación paterna y la leucemia también es plausible pues las células germinales paternas se forman semanas antes de la concepción, lo que favorece a la aparición de mutaciones y que se transmitan a la descendencia. De hecho se ha encontrado en sangre de cordón y en placenta mutaciones (traslocación 8/21) que se asocian a leucemias y no las presentaban los padres, lo que sugiere que la mutación esté en las células germinales (99). En el estudio de Bailey y col. (91), no hay asociación entre LAL y exposición materna durante el embarazo tampoco. Ésto, probablemente se deba a la baja muestra de exposición laboral de los tres estudios descritos, pues hay estudios que contrariamente si encuentran asociación entre la exposición residencial a pesticidas y leucemia como hemos comentado.

#### Tumores del Sistema Nervioso:

Un estudio realizado por Febvey y col. (100), en Francia, Alemania y Reino Unido, con 1361 casos y 5498 controles, estudiaron la exposición laboral de los padres a los pesticidas y la producción de tumores del SNC. Obtuvieron el siguiente resultado (100):

- No hubo asociación entre la exposición materna durante el embarazo y tumores del sistema nervioso (OR 0.76, IC: 0.41 - 1.41).
- Tampoco hubo asociación con exposición paterna perinatal.
- Este estudio no sugiere asociación laboral.

En un metaanálisis realizado por Kunkle y col.(101), que incluye 15 estudios, analizan la exposición activa y pasiva agrícola y los tumores infantiles del sistema nervioso. Encontraron los siguientes resultados (101):

- Asociación mayor para las madres expuestas en el embarazo y los tumores (OR: 1.48, IC: 1.18–1.84) que las exposición no agrícola (OR: 1.36, IC: 1.10–1.68). La exposición a plaguicidas domiciliarios durante el embarazo se asoció también a más riesgo (OR: 1.36, IC: 1.10–1.68).
- La exposición paterna (padre) preconcepcional asoció a riesgo (OR: 2.29, IC: 1.39–3.78). La exposición paterna (padre) durante el embarazo el riesgo fue menor (OR: 1,63, IC: 1,16–2,31).
- Asociación entre herbicidas y astrocitoma. La exposición a pesticidas modifican más de 300 genes.

En cuanto a los estudios que analizan los tumores del SNC, los hallazgos son inconstantes. En este último estudio la exposición prenatal paterna preconcepcional impresiona tener más importancia incluso que la exposición materna, por el motivo previamente comentado del momento de formación de las células germinales masculinas (101). Hay estudios experimentales publicados en ratas macho, en el que la exposición a pesticidas asocia producción de tumores, observando cambios genéticos a nivel de los gametos masculinos, teniendo por tanto efecto preconcepcional de disruptor endocrino cancerígeno en la descendencia (102). A pesar de que los estudios de exposición laboral no dan una gran asociación en la exposición laboral durante el embarazo, si que hay publicaciones en el que la exposición materna a pesticidas en el domicilio se asocia a este riesgo (OR:1.4, IC: 1.2-1.8), en concreto con insecticidas (OR: 1.4, IC: 1.2-1.8) (103). Otro estudio australiano en el que valoraron la exposición materna a pesticidas domiciliarios realizados por un especialista, se obtuvo asociación aunque no significativa cuando la exposición también fue un año antes de la concepción y durante el embarazo (con OR: 1.54, IC: 1.07- 2.22 y 1.52, IC: 0.99- 2.34 respectivamente) (104). Pues aunque hay estudios que no encuentran asociación todo parece indicar que los pesticidas prenatales pueden ser un factor de riesgo para tumores cerebrales.

### Cáncer testicular:

Un estudio realizado por Le Cornet y col. (105), en el que participaron 4 países (Noruega, Dinamarca, Finlandia y Suecia), recoge información de varones entre 14 y 49 años. El cual incluye 9569 casos y 32028 controles, diagnosticados entre 1978-2013, analiza la asociación entre la exposición laboral de pesticidas prenatales y el Tumor de Células Germinales (TCG). La estimación de la exposición fue basada censos de riesgos de cada zona y de evaluación realizada por los higienistas según la profesión en la época correspondiente. Resultando lo siguiente (105):

- El hipospadias y la criptorquidia se asoció a TCG (OR: 3.28, IC 2.72 - 3.97 y OR: 2.21, IC: 1.46 - 3.36, respectivamente).
- No hubo asociación entre exposición padre o madre y TCG.
- No hubo asociación prenatal entre exposición padre o madre y TCG.
- En caso de Dinamarca la exposición paterna prenatal si que demuestra asociación (OR: 2.98, 1.6 – 5.52), en cambio la asociación materna prenatal no (OR 0.49).

Este estudio tiene muchas limitaciones, entre ellas que la exposición a pesticidas era y por otra la recogida de los datos, a partir de censos variados y de muchos años. El cáncer testicular puede producirse dentro de un cuadro conocido como disgenesia gonadal. Este cuadro de origen desconocido es producto de un desarrollo anormal de la gónada durante el periodo embrionario, el cual se ha visto que puede asociarse a cáncer, viéndose también asociado con la existencia de hipospadias y criptorquidia, siendo éstos los factores causales mejor conocidos para el desarrollo del cáncer de células germinales (106,107). Hay estudios en animales que sugieren dicha asociación, aunque no hay estudios en humanos que informen claramente acerca de la misma. Un estudio realizado en ratones, detectan que la exposición a un metabolito del arsénico inorgánico en la dieta durante la gestación, puede producir diferentes tipos de cáncer, entre ellos el testicular (108).

Uno de los principales problemas para evaluar la asociación es el periodo de latencia entre la exposición y la aparición de este cáncer pues afecta adultos jóvenes y es difícil de distinguir si realmente es el efecto prenatal o postnatal acumulativo como en el caso de los animales expuesto, pero todo sugiere que la exposición prenatal se asocia a riesgo de cáncer testicular bien sea directamente o indirectamente a través de malformaciones (disgenesia, hipospadias y criptorquidia).

A continuación se muestra una tabla resumen de los artículos relacionados con el cáncer:

Artículo	Producto	Exposición	Efecto
Gunier y col (89).	No especifica pesticida.	Laboral-activa.	Leucemia linfoblástica.
Ferry y col (90).	No especifica pesticida (sólo insecticidas, herbicidas y rodenticidas).	Laboral-activa.	Leucemia linfoblástica y mieloblástica.
Bailey y col (91).	No especifica pesticida.	Laboral-activa y domiciliaria.	Leucemia linfoblástica y mieloblástica.
Febvey y col (100).	No especifica pesticida.	Laboral-activa.	No asociación con tumores SNC.
Kunkle y col (101).	No especifica pesticida, (solo especifica plaguicidas domiciliarios).	Laboral-activa.	Tumores SNC.
Le Cornet y col (105).	No especifica pesticidas	Laboral-activa.	Indirectamente por malformaciones cáncer testicular. Si Cáncer testicular con exposición paterna.

### 8.3 Malformaciones

Entre las malformaciones congénitas encontramos malformaciones craneofaciales, del sistema nervioso, cardiacas, digestivas, a nivel genito-urinario y malformaciones diversas.

#### Malformaciones craneofaciales:

En un estudio realizado por Spinder y col. (109), en Holanda, con muestra de 387 casos y 5487 controles, estudia la asociación entre malformaciones craneofaciales (hendidura palatina ó labio-palatina) y la exposición a pesticidas a nivel laboral. Se estudia la exposición maternal, desde tres meses antes hasta tres meses después de la fecundación. La exposición a pesticidas se valoró con un cuestionario. Se obtuvieron los resultados siguientes (109):

- Existe asociación significativa entre la exposición a pesticidas, en concreto a fungicidas e insecticidas (OR: 2.0, IC: 1.1–3.7 / OR: 1.8, IC: 1.0–3.2,

respectivamente) y hendiduras orales totales (incluye hendidura palatina y labio-palatina).

- Existe asociación entre los fungicidas también a hendiduras palatinas aisladas (OR: 2.6, IC: 1 – 6.5).
- La asociación fue mayor entre los herbicidas y sexo femenino (OR: 3.8, IC: 1.1– 13.4).

Aunque en nuestra búsqueda solo encontramos un artículo sobre esta probable relación hay otros estudios publicados previamente que sugieren dicha asociación. La asociación entre fungicidas y hendiduras palatinas coincide con un metaanálisis, donde además de asociarse a la exposición materna laboral (OR: 1.37; IC: 1.04 - 1.81), se asoció a la exposición paterna (OR: 1.16; IC: 0.94 - 1.44), aunque con una asociación más débil. En este metaanálisis también se describe la asociación con la exposición en el hogar (110). En un estudio finlandés detectó asociación entre la exposición materna durante el primer trimestre de embarazo y malformaciones orofaciales (OR: 1.9, IC: 1.1-3.5)(111). También hay artículos que relacionan algunos pesticidas (exposición pasiva a una fuente de agricultura) y el sexo, como es la trifuralina y sexo femenino con fisura labio-palatina, pudiendo actuar como disruptor endocrino, como podría ser también en el caso expuesto (OR: 3.1, IC: 1.3- 7.7) (112).

#### Malformaciones del sistema nervioso:

En un estudio realizado Makelarski y col. (113), en Estados Unidos, con una muestra de 502 casos y 5008 controles, analizan la exposición de pesticidas laborales y defectos en el tubo neural. Los datos se recogen en una encuesta con información de la exposición desde 3 meses antes del embarazo hasta el parto. La exposición se basó en un cuestionario, resultado un score del grado de exposición. Los resultados más interesantes del estudio fueron los siguientes (113):

- Se obtuvo asociación significativa cuando se suman insecticidas + herbicidas, con espina bífida aislada (OR 2.1, IC: 1-4.1), siendo ésta la asociación más relevante, y casi asociación para defectos del tubo neural todos juntos (OR: 1.7, IC: 0.9 - 3.1).

También se encontró asociación para las combinaciones de insecticidas + herbicidas + fungicidas y anancefalia ó encefalocele aislados.

- Efecto dosis-dependiente solo se observó para la anancefalia. Además se obtuvo una asociación positiva en aquellas madres con valores superiores a la media para los pesticidas y defectos combinados, pero igualmente no significativa.

Un estudio realizado por Yang y col. (112), en California, cuya población vivía en las proximidades de plantaciones agrícolas, con una muestra de 763 casos y 974 controles. Estudiaron la asociación pasiva entre la exposición a pesticidas y malformaciones del tubo neural, cuyas madres estaban expuestas desde un mes antes a dos meses después de la fecundación. Para los pesticidas utilizados usaron registros que contienen los tipos específicos de pesticidas utilizados en la zona. Encontraron asociación con distintos grupos de plaguicidas (112) :

- Derivados del petróleo y anancefalia (OR: 2).
- Bromoxenilo y siliconas se asociaron con espina bífida (OR: 5.1 y 0.4 respectivamente).
- También encontraron asociación entre plaguicida específico y defecto del tubo neural: dimetilamina, metomil, imidacloprid, eterfosfato y anancefalia (OR variable 2.9-3.4).

Los resultados de ambos estudios sugieren asociación de malformaciones del tubo neural y pesticidas. En el primer estudio expuesto se muestra la posibilidad del efecto acumulativo de las asociaciones insecticidas más herbicidas o triples combinaciones, además de ser dosis-efecto dependiente, y en el segundo estudio muestra especificidad y tipo probable de defecto.

El tubo neural se cierra entorno al mes y medio – dos meses postconcepcional, por lo que los valores de exposición deberían tomarse entorno a esa fecha, de ahí que los cuestionarios hagan referencia durante ese periodo. Los motivos de esta asociación puede originarse porque los pesticidas al inhibir a la enzima acetilcolinesterasa alteran la división celular del sistema nervioso, lo que impide el cierre del tubo neural (113). Está descrito en ratones, que la exposición a varios pesticidas se favorece la apoptosis precoz en fase de

blastocito lo que conlleva a la pérdida celular en ese momento y por tanto defectos de cierre a ese nivel, en esa ventana crítica esencial (114).

### Malformaciones cardíacas:

Un estudio realizado por Carmichael y col. (115), en California, con 569 casos y 785 controles, analiza la exposición pasiva a pesticidas y malformaciones cardíacas. Este estudio analiza la exposición pasiva ambiental (500 metros de distancia de la fuente laboral-agrícola), con periodo de exposición entre un mes antes y dos meses después de la concepción. La exposición se valoró en censos que recogían la utilización de cada pesticida en dicha área. Se obtuvieron los siguientes resultados (115):

- Se encontraron asociaciones para la Tetralogía de Fallot con neonicotinoides, Síndrome de Corazón Izquierdo Hipoplásico con estrobinas, Coartación de Aorta con piridazinonas, Estenosis de la válvula Pulmonar con biperidilos y organofosfatos, Comunicación interventriculares (CIV) con avermectinas y Comunicación interauricular con diclorofenoxiacético (OR variables de 2,3 - 2,9).

En otro estudio realizado, también en Estados Unidos, por Rocheleau y col. (116), con 3328 casos y 2988 controles, se analiza como en el caso anterior, las malformaciones cardíacas y exposición activa a pesticidas maternos en el trabajo. La exposición se basó también en un cuestionario que valoraba la exposición (un mes mínimo en cualquier momento desde tres meses preembarazo hasta el final del embarazo). Los resultados relevantes fueron (116):

- Se observó asociación positiva con Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH)+/- CIV ó Retorno venoso anómalo pulmonar y la exposición a herbicidas + insecticidas (OR: 2.43; 0.99–5.96). Si se considera Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico aislado aumenta la asociación (OR: 3.15; IC: 1.39–7.12).
- También se observó asociación positiva entre la CIA y la combinación insecticida + herbicida + fungicida (OR: 1.66; CI: 1.04 –2.66). Combinación de los tres pesticidas se asoció también a la tetralogía de Fallot (OR: 2.2).
- Altas dosis de insecticidas se asoció a defectos del tabique, sobretudo con CIA (OR: 1.85, IC: 1.28 – 2.67).

- Alta exposición a insecticidas + herbicidas se asoció a cualquier cardiopatía aislada (OR: 1.15) y en concreto a estenosis pulmonar (OR: 3.6). El SCIH aislado se asoció a riesgo superior (OR: 5.1).

Destacar que en el primer estudio relaciona el tipo de pesticida específico y la cardiopatía, en cambio el segundo estudio, no fue posible recoger la especificidad del pesticida, ya que la determinación de la exposición es a través de cuestionarios, del que había muchos pesticidas y no se pudieron obtener valores objetivos del tóxico. Un estudio publicado en el año 2001, también presentó asociación relevante entre la trasposición de grandes vasos y la exposición materna (tanto en domicilio como exposición laboral) durante el primer trimestre de gestación a pesticidas, en concreto herbicidas y rodenticidas (combinados: OR:2, IC:1.2-3.3) (117). La ventana crítica del corazón es periconcepcional (primer trimestre) por lo que debería tenerse en cuenta no sólo la exposición materna, sino también la paterna. En los estudios presentados solo han estudiado la asociación materna, y no hay datos sobre la exposición paterna, lo cual debería tenerse en cuenta, pues los pesticidas pueden intervenir en la formación del espermatozoide, alterando la movilidad, cantidad, así como la genética del mismo, asociándose a malformaciones cardíacas, actuando nuevamente los pesticidas como disruptores endocrinos (118). Además los padres pueden llevar restos químicos en la ropa y ser asimilados por la gestante. En ninguno de los dos estudios expuestos hay resultados significativos, solo asociaciones. Esto es compatible con la mayoría de estudios publicados hasta la fecha, los cuales son muy pocos por la dificultad de la escasa muestra de casos, pero todo indica que los pesticidas pueden ser probable factor de riesgo en las malformaciones cardíacas.

#### Malformaciones digestivas:

En un estudio realizado por Shaw y col. (119), en California, con 785 controles y 156 casos. Analiza la exposición pasiva a pesticidas y gastrosquisis. Vivían durante el embarazo en zona próxima de explotaciones agrarias. La información recogida a la madre a través de cuestionarios para la exposición fue entre un mes antes, hasta dos meses después de la fecundación. Los resultados relevantes fueron los siguientes (117):

- Se encontró asociación para el oxifluorofeno (OR: 1.6, 1.0–2.6).

- En cuanto a la estratificación de la edad se observó mayor asociación para la gastroquisis entre 20-24 años tanto para el oxifluorofeno como para la imidacloprida. En >25 años mayor asociación para destilados del petróleo (OR: 8.1, 2.5–26.9). Para los tres rangos de edad se observaron también asociación con las atrazinas (OR 1.7 -2.1).
- Ninguna asociación fue significativa.

Solo se encontró un estudio en relación a la gastroquisis en la búsqueda. Al igual que el resto de estudios publicados hasta la fecha, resultaron asociaciones, pero no significativas. Hay pocos estudios relacionados con esta malformación y los pesticidas, y con resultados contrapuestos, ya que las muestras de casos son muy pequeñas y los resultados pueden haber resultado por azar. En este estudio se estratifica según la edad de la muestra, pues la gastroquisis se relaciona con la edad materna (más jóvenes), obteniéndose en este estudio resultados diversos. Los estudios que hay hasta la fecha más interesantes relacionan la gastroquisis con la exposición de atrazinas. En un estudio publicado en 2009 encuentran asociación entre las atrazinas y un aumento de nacidos con gastroquisis durante la primavera, pues es el periodo donde más se usan las atrazinas en la agricultura. Aunque esta exposición se basaba en los niveles de pesticidas en el agua y el número de nacidos con gastroquisis, sin datos maternos (120).

#### Malformaciones genitourinarias:

En un estudio realizado por Haraux y col. (121), en una región Francia, donde el 70% del terreno es cultivado. El estudio consta de 25 casos y 58 controles. Analizaron en los nacidos con hipospadias los niveles de pesticidas en meconio, para ver su posible asociación (organofosforados, carbamatos, fenilurea y fenoxoherbicidas y sus correspondientes metabolitos). Considerando exposición pasiva ambiental secundaria a las fuentes agrícolas Los resultados fueron (121):

- Para dos herbicidas (fenilurea isoproturon y 2-metil-4-clorofenoxiacético, OR: 5.94, IC: 1.03-34.11, y 4.75, IC: 1.20-18.76 respectivamente,  $p < 0.05$  para ambas) existe asociación con la aparición de hipospadias aislado.

- Se encuentra también asociación para el bajo peso ( $p: 0.009$ ) y longitud al nacimiento ( $P: 0.02$ ).

En un estudio realizado por Estors y col. (122), en España, con 90 casos y 90 controles, analizaron la relación entre la exposición a pasiva pesticidas e hipospadias y/ó criptorquidia. La exposición laboral fue recogida con encuesta, considerando como exposición la exposición periconcepcional (no especifica tipo de empleo). Los resultados más relevantes fueron (122):

- Existe asociación significativa en la exposición materna entre ftalatos e hipospadias ( $p: 0.018$ ).
- Existe asociación significativa en la exposición paterna entre pesticidas y herbicidas en general ( $p=0.001$ ) (tanto hipospadias como criptorquidia).

En un estudio realizado por Gaspari y col. (123), en Brasil, con una muestra de 2710 niños, analiza la posible asociación entre disruptores endocrinos y malformaciones genitourinarias. La exposición era activa y pasiva prenatal de ambos progenitores tanto a nivel laboral (jardineros, ganaderos, floristas, zapateros, pintores...) como en domicilio. La información fue recogida a través de cuestionarios. Resultando (123):

- 56 casos de malformaciones: 18 casos de micropene, 15 casos de hipospadias y 23 casos de criptorquidia.
- Entre los casos, el 80% de la madres habían tenido contacto con pesticidas antes o durante el embarazo. En el caso de los padres habían estado en contacto con pesticidas periconcepcionalmente en el 58% de los casos.

En estos estudios se concluye que la exposición perinatal a algunos pesticidas puede asociarse a la aparición de malformaciones urogenitales. Esto es apoyado por estudios recientes realizados por exposición medioambiental residencial a 500 metros del lugar de aplicación, donde han encontrado asociación entre hipospadias y paraquat (OR: 1.1) o mepiquat (OR: 1.1) y 2-4 D (OR:1.39) (124). En otro estudio realizado en Sicilia, estudian la exposición residencial donde hay actividades industriales y de agricultura en las

proximidades, encontrando asociación significativa para pesticidas e hipospadias (RR: 2.3-3.8,  $p < 0.05$ ) (125). Los pesticidas en estos casos de malformaciones urogenitales actuarían como disruptores endocrinos durante el desarrollo prenatal, alterando el equilibrio hormonal en el periodo de susceptibilidad, siendo los causantes de dichas malformaciones (122). Hay que remarcar que el mecanismo disruptivo es desconocido, postulándose un efecto imitativo o contrapuesto hormonal, alterando la expresividad de los receptores de hormonas o la propia síntesis hormonal (122).

#### Otras malformaciones:

En otra publicación de Carmichael y col. (126) en California, con 367 casos y 785 controles, considerando exposición pasiva materna entre 1 mes antes y dos después de la fecundación. Viviendo dicha población a menos de 500 metros de la fuente. Se encontraron distintas asociaciones para anotia/microtia (OR: 2 - 3.4), defectos límbicos (OR 2.2-3.9), hernia diafragmática (OR 4.9), craneosinostosis (OR: 2 - 3.8), atresia/estenosis anorrectal (OR: 0.3-0.4) y tipos específicos de pesticidas. Ninguna de estas asociaciones fue significativa. Los propios autores del estudio recomiendan coger estos datos con cuidado por la existencia de muchos y probables factores de confusión. Algunos de estos efectos podría ser producido por un efecto disruptor endocrino. Por ejemplo las malformaciones anales y la craneosinostosis se han asociado alteraciones del eje tiroideo. También las malformaciones anales, del pabellón auricular, así como de miembros, interviene el control glucémico durante la gestación (126). Torres-Sánchez y col. (127) observan asociación entre personas portadoras del polimorfismo de PON1 y exposición pasiva de pesticidas, pues se observa que estos polimorfismos modifican el perfil tiroideo (hipotiroidismo) gestacional, comparando entre sí distintos polimorfismos (OR: 3.3-1.6), en cambio según este mismo estudio las embarazos expuestas pasivamente no se asociaron a hipotiroidismo (OR: 1.21, IC: 0.75-1.94).

En una revisión bibliográfica publicada en 2018 (recoge artículos publicados entre 1990 y 2017), expone las posibles asociaciones detectadas entre malformaciones congénitas y exposición pasiva o activa laboral y no laboral. Detectan oligospermia y disgenesia testicular, que no encontramos en nuestra búsqueda bibliográfica de los últimos 9 años (128). En el mismo también recoge malformaciones de miembros. Respecto a las malformaciones de miembros apenas hay estudios por la escasa muestra y la diversidad de las malformaciones. Un estudio publicado por Lin y col. (129) en 1994, relaciona la

exposición parental laboral y alteraciones de miembros. En ésta no se obtuvo asociación relevante en cuanto a las malformaciones aisladas. Pero si que encontraba mayor asociación (OR: 1.9 para herbicidas y fungicidas) cuando las malformaciones de miembros se asociaba a otros defectos congénitos. No habían diferencias entre exposición materna y paterna.

A continuación se muestra una tabla resumen de los artículos relacionados con las malformaciones:

<b>Artículo</b>	<b>Producto</b>	<b>Exposición</b>	<b>Efecto</b>
Spinder y col (109).	No especifica pesticida (sólo especifica insecticidas, fungicidas y herbicidas).	Laboral-activa.	Malformaciones orofaciales, hendidura palatina y fisura labio-palatina).
Makelarsky y col (113).	No especifica pesticida (sólo insecticidas, herbicidas y fungicidas).	Laboral-activa.	Malformaciones del sistema nervioso (esпина bífida, anencefalia, encefalocele).
Yang y col (112).	Plaguicidas.	Ambiental-pasiva.	Malformaciones del SNC.
Carmichael y col (115).	Neonicotinoides, estrobilas, piridazinonas, biperidilos y organofosfatos, avermectinas y diclorofenoxiacético.	Ambiental-pasiva.	Malformaciones cardiacas (T. Fallot, SCIH, CoA, Estenosis pulmonar, CIV y CIA.
Rochealau y col (116).	No especifica (sólo herbicida, insecticidas y fungicidas)	Laboral-activa.	Malformaciones cardiacas.
Shaw y col (119).	Oxifluorofeno, imidacloprida, destilados del petróleo, atrazinas.	Ambiental-pasiva.	Gastroquisis.
Haraux y col (121).	Herbicidas (fenilurea, 2-metil-4-4clorofenoxiateico)	Ambiental-pasiva. Valores en meconio	Hipospadias aislado, bajo peso y longitud al nacimiento.
Estors y col (122).	Ftalatos, herbicidas, pesticidas en general.	Laboral-directa.	Hipospadias y criptorquidia.
Gaspari y col (123).	No especifica pesticida.	Ambiental-pasiva, laboral-directa, domicilio.	Micropene, hipospadias y criporquidia.
Carmichael y col (126).	Neonicotinoides, estrobilas, ácido-	Ambiental-pasiva	Anotia/microtia, defectos límbicos,

	dicloroacético, triazinas, organofosforados, avermectinas, derivados del petróleo		hernia diafragmática, craneosinostosis, atresia/estenosis anorectal.
Kalliora y col. (revisión)(128)	No especifica.	Ambiental-pasiva y laboral-directa.	Oligoespermia y disgenesia testicular. Malformaciones de miembros.

## 8.4 Prematuridad y antropometría

Un estudio realizado por Mayhoub y col. (130), en Francia, con una muestra de 993 parejas madre-hijo, estudian la asociación entre la exposición durante el embarazo a pesticidas y la antropometría al nacimiento. La exposición prenatal (incluía exposición laboral -43 madres y 86 padres-, dietético, doméstico y ambiental) se analizó a través de un cuestionario. Resultando (130):

- Asociación materna laboral y disminución de peso (OR: 4.2, IC: 1.2- 15.4). No se asoció con la prematuridad.
- Asociación paterna laboral y prematuridad (OR: 3.7, IC: 1.4-9.7).

En un estudio de cohortes realizado por Arrebola y col. (131), en Bolivia, con una muestra de 200 madres-hijo, se analizó valores de pesticidas o.p´DDT y p.p´DDE en sangre de cordón y el tamaño al nacimiento. Resultando lo siguiente (131):

- Asociación ( $P < 0.05$ ) positiva p,p'-DDE con el peso al nacimiento (ganancia de peso), en cambio el otro pesticida (o.p´-DDT) se asoció de manera negativa al peso.
- Se asoció negativamente para la talla el p,p'-DDE ( $P < 0.05$ ). Y se asoció de manera positiva pero no significativa en cuanto a la prematuridad (p.p´DDE).
- No hubo asociación con la circunferencia de la cabeza ni con el índice corporal.

Un estudio realizado por Ling y col. (132), en California, con una muestra de 220.297 niños término y 24.693 pretérmino, expuestos prenatalmente a organosfosforados, piretroides y carbamatos (exposición pasiva, con domicilio a menos 2 km del foco), nacidos entre 1998-2010, analiza la exposición prenatal y prematuridad. La exposición fue determinada según los informes censales de pesticidas de la zona. Los resultados relevantes son (132):

- Aumento de parto prematuro en los niños expuestos sobretodo en el primer y segundo trimestre (OR: 1.03 - 1.07), no así en el último tercio de embarazo.
- En este estudio hay mas prematuridad en los fetos femeninos expuestos para casi todos los pesticidas (excepto simazina que fue mayor en niños).
- No se asoció a cambios en el peso al nacimiento en general salvo en niños que asociaban dos o tres piretroides.

En un estudio realizado por Andersen y col. (133), en Dinamarca, con 116 niños de 10 a 16 años, estudia la exposición materna laboral a pesticidas y su relación con los niveles de hemoglobina glicosilada a esta edad. Además se estudiaron si eran portadores del polimorfismo *PON1-Q192R*. Resultando (133):

- Que la exposición prenatal a pesticidas se asocia a niveles más elevados de hemoglobina glicosilada (OR: 5.0, IC 1.8 - 8.2), además se asoció también al sexo femenino (OR: 6.2), así como al polimorfismo PON 1, en la madre o en el niño (OR: 7.1 y 6.1 respectivamente).
- La exposición a pesticidas también se asoció con aumento del ratio leptina/adiponectina, inhibidor del activador del plasminógeno en niñas (IAP), e IL 6 en aquellos niños cuyas madres tenían el polimorfismo.

En los estudios expuestos, se observa asociación entre pesticidas y prematuridad, aunque la asociación es diversa. En el estudio de Mayhoub y col. (130) se relaciona con la exposición paterna, en el estudio de Arrebola y col. (131) se asocia a DDE y en el de Ling y col. (132) varía según el momento de exposición gestacional y del sexo. De hecho un estudio publicado por Wang y col.(134), encuentra asociación significativa entre los niveles de pesticidas maternos y la reducción de la duración de la gestación (-1.79, IC: -2.82 -0.76,

p: 0.01) en casi 2 semanas. En el estudio de Mayhoub probablemente no encontró asociación materna con la prematuridad debido a la pequeña muestra.

En el estudio de Ling y col. (132) además sugiere que los niños expuestos durante los primeros seis meses de embarazo han sido más resistentes y por tanto han sobrevivido, dando lugar a más partos prematuros, en cambio, sugiere que los expuestos en el último tercio son más vulnerables y no han sobrevivido, favoreciendo a abortos, existiendo por tanto un periodo de susceptibilidad para la prematuridad/aborto y los pesticidas. En cuanto a la mayor prematuridad en fetos femeninos en dicho estudio, apoyan la posibilidad de que exista cierta especificidad sexo-pesticida o bien por lo contrario el sexo masculino sea más sensible a los mismos, favoreciéndose a los abortos en este sexo, teniendo de manera nuevamente un efecto de disruptor endocrino en cuanto al sexo y prematuridad/aborto. Por lo que a pesar de ésta heterogeneidad de estudios todo parece indicar que la exposición a pesticidas puede contribuir a la prematuridad.

En los estudios expuestos existe la disyuntiva entre el aumento o disminución de peso. Siendo en ambos casos consecuencia de un probable efecto disruptor endocrino. En el caso de Arrebola y col. (131), el DDT se asoció a disminución en el peso. Un estudio invitro detecta que el DDT y sus metabolitos puede tener un efecto antiestrogénico (exposición única) o proestrogénico (exposiciones repetidas/dosis altas) y favorecer de manera variable a la pérdida o ganancia de peso (135).

Otras hormonas también pueden influir en cambios en el peso. De hecho en cuanto al aumento de peso, hay estudios que relacionan los pesticidas con la obesidad, debido a una disfunción hormonal con la leptina y adinponectiva, originando una mal funcionamiento de los adipocitos, favoreciendo por tanto al sobrepeso y a la diabetes (136). Hay estudios animales, en el que los pesticidas en etapas iniciales de la vida pueden actuar como disruptores en la homeostasis de la glucosa y del metabolismo lipídico. En un estudio en ratas realizado por Slotkin y col. (137), detectaron que los organofosforados durante la etapa prenatal puede alterar el metabolismo hepático, modificando la neoglucogénesis, desarrollando las ratas una intolerancia oral a la glucosa. Cuando estos animales se expusieron a una dieta rica en grasas, aumentaron más de peso que los no expuestos a los pesticidas. Por lo que todo ello, sugiere que los pesticidas alteran el metabolismo lipídico e hidrocarbonado e incrementan los marcadores de insulinoresistencia (IL6, leptina, IAH). Esto explicaría por ejemplo el estudio de Andersen y col. (133) en el que los pesticidas se asocian a un aumento de hemoglobina glicosilada neonatal y de marcadores de insulinoresistencia; relacionándose también con un aumento ó disminución del peso prenatal e incluso postnatal. En dicho estudio resultó también asociación entre la exposición a

pesticidas y presencia del polimorfismo de PON1 y niveles de hemoglobina glicada. Comentar por último, que la enzima PON1 forma parte de la lipoproteína HDL, dando las características antioxidantes y protectoras a dicha lipoproteína, por lo que su polimorfismo por si mismo incrementa el riesgo cardiovascular (138). Por lo que se podría concluir que los pesticidas prenatales se asocian a un efecto obesogénico, diabetogénico y por tanto incrementar el riesgo cardiovascular en la descendencia, influyendo a su vez la presencia de polimorfismos de PON 1.

A continuación se muestra una tabla resumen de los artículos relacionados con la prematuridad y antropometría:

<b>Artículo</b>	<b>Producto</b>	<b>Exposición</b>	<b>Efecto</b>
Mayhoub y col (130).	No especifica pesticida.	Laboral-directa Otras: dieta, domicilio, ambiental-pasiva.	Disminución de peso Prematuridad.
Arrebola y col (131).	p.p´DDE y p.o´DDT.	Ambiental-pasiva.	Ganancia o disminución de peso, según pesticida. Disminución de talla. Prematuridad.
Ling y col (132).	Organofosforados, piretroides y carbamatos.	Ambiental-pasiva.	Prematuridad.
Andersen y col (133).	No especifica pesticida.	Laboral-directa.	Hemoglobina glicosilada en adolescencia. Aumento de leptina/adiponectina e inhibidor de plasminogeno e IL6.

## 9 Conclusiones

Como conclusión, a pesar de la heterogeneidad de los estudios, los efectos producidos por los pesticidas en el ámbito laboral son múltiples. Entre los efectos encontrados en la búsqueda bibliográfica, destacan los problemas neurológicos, cáncer y malformaciones, aunque todos los efectos tienen su relevancia.

En los artículos encontrados se puede observar que la exposición prenatal a pesticidas afecta a las capacidades cognitivas y conductuales, lo que lleva a determinar que la exposición de los pesticidas puede afectar al normal crecimiento y desarrollo cerebral prenatal, produciendo por tanto un retraso o trastorno madurativo o del neurodesarrollo. Asimismo la exposición a piretroides y organofosforados pueden ser factores que contribuyan al desarrollo del TDAH.

A nivel motor los resultados encontrados son escasos y controvertidos, pero aún así, todo parece indicar que la exposición a pesticidas tiene efectos en el sistema dopaminérgico, y consecuencias motoras a largo plazo. La exposición prenatal a organofosforados y organoclorados podrían tener efectos en el desarrollo de la vía visual y auditiva ante los hallazgos de las pruebas evaluadas, aunque se desconoce el significado que puedan tener dichas alteraciones a largo plazo.

Tanto en la leucemia como en los tumores del SNC, los resultados son limitados e inconstantes en los estudios encontrados; pues por un lado es difícil evaluar la exposición, y por otra las muestras de los estudios son pequeñas, de manera que los resultados son dispares en ambos cánceres. A pesar de ello, todo parece indicar que la exposición prenatal a pesticidas es un factor de riesgo tanto en la leucemia como en tumores del SNC. Lo mismo sucede para la exposición a pesticidas y cáncer testicular, bien sea por un efecto directo del mismo o indirecto, a través de las propias malformaciones producidas por la exposición prenatal (disgenesia, hipospadias y criptorquidia).

Entre las malformaciones, los resultados más relevantes por su frecuencia son las malformaciones cardíacas, del sistema nervioso y las genitourinarias. Destacar la probable asociación entre la exposición paterna y algunas malformaciones, como son las cardíacas, ya que los pesticidas pueden influir en la formación, movilidad, cantidad y genética de la célula germinal masculina, actuando los pesticidas como disruptor endocrino.

En cuanto a la gastrosquisis, no existe una clara asociación con los pesticidas, debido a que es una malformación muy poco frecuente, lo que dificulta su posible análisis y asociación.

Lo último a destacar en esta revisión bibliográfica es la asociación entre pesticidas y, prematuridad o peso al nacimiento, aunque la asociación en ésta última es diversa, debido nuevamente a un efecto disruptor endocrino de los pesticidas. Hay que hacer un especial hincapié ante el probable efecto obesogénico, diabetogénico y del incremento riesgo cardiovascular en la descendencia expuesta prenatalmente.

Por todo ello es prioritario la protección en la embarazada expuesta a los pesticidas en el ámbito laboral. La profundización en la investigación sobre los riesgos para la reproducción, tanto epidemiológica como en el laboratorio debe ser ampliada y profundizada. Aunque no solo es importante la embarazada, pues periconcepcionalmente son importantes tanto el hombre como la mujer como hemos comentado.

Finalizando con este trabajo, remarcar que no solo la exposición laboral directa es importante, sino también la exposición ambiental secundaria al uso de pesticidas en los diferentes empleos, pues el uso de los mismos, pueden producir efectos a distancia de la fuente en la que son empleados, es decir, sus efectos llegan incluso a los domicilios familiares. No hay que olvidar que el uso de biocidas en domicilio incrementa el riesgo potencial y perjudicial, y puede tener efectos nocivos en la descendencia como hemos encontrado en la búsqueda bibliográfica.

Por lo tanto es preciso un control exhaustivo y regulación del uso de los pesticidas en todos los ámbitos.

## 10 Bibliografía

1. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales. Boletín Oficial del Estado. 1995;44.
2. Informe del mercado de trabajo de las mujeres estatal. Observatorio de las ocupaciones Servicio público de Empleo Estatal. 2016.
3. Orientaciones para la valoración del riesgo laboral y la incapacidad temporal durante el embarazo. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2008;81.
4. Guía clínico laboral para la prevención de riesgos, durante el embarazo, parto reciente y lactancia en el ámbito sanitario. Grupo Sanitario de la Asociación Española en Medicina del Trabajo. 2008;136.
5. Encuesta de Comercialización de productos fitosanitarios 2017. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.
6. Consumo de fertilizantes y pesticidas. Instituto Aragonés de Estadística / Medio Ambiente y Energía / Sector Productivo y Medio Ambiente / Agricultura y Medio Ambiente. 2014.
7. Ortega J, Ferris J, Cánovas A, García J. Neurotóxicos medioambientales (y II). Metales: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. Acta Pediátrica Española. 2005;63:182-92.
8. Ortega García J, Ferrís i Tortajada, J Canovas Conesa A, Apolinar Valiente E, Crehuá Gaudiza E, García i Castell J, Carmona Calvo M. Neurotóxicos medioambientales (I). Pesticidas: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. Acta Pediátrica Española. 2005;63:140-9.
9. Foxcrof K, Callaway L, Byrne N, Webster J. Development and validation of a pregnancy symptoms inventory. BMC Pregnancy Childbirth. 2013;16(13):3.
10. Bastian L, Haywood L. Clinical manifestations and diagnosis of early pregnancy [Internet]. 2018 [citado 25 de marzo de 2019]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-early-pregnancy?search=pregnancy diagnosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-early-pregnancy?search=pregnancy%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
11. Johnson SR, Miro F, Barrett S EJ. Levels of urinary human chorionic gonadotrophin

- (hCG) following conception and variability of menstrual cycle length in a cohort of women attempting to conceive. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:741-8.
12. Larsson A, Palm M, Hansson LO AO. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG.* 2008;115(7):874-81.
  13. NTP 542: Tóxicos para la reproducción femenina. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
  14. Kumar S. Occupational exposure associated with reproductive dysfunction. *J Occup Heal.* 2004;46(1):1-19.
  15. Ronda E, García A, Sánchez-Paya J, Moe B. Menstrual disorders and subfertility in Spanish hairdressers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(1):61-4.
  16. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th ed, World Health Organization, Geneva. World Health Organization; 2004.
  17. Smith L, Hindori-Mohangoo, AD Delnord M, Durox M, Szamotulska K, Macfarlane A, Alexander S, et al. Quantifying the burden of stillbirths before 28 weeks of completed gestational age in high-income countries: a population-based study of 19 European countries. *Lancet.* 2018;392(10158):1639-46.
  18. Feldkamp L, Carey J, Byrne J, Krikov S, Botto L. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ.* 2017;357:2249.
  19. Rellan S, García de Ribera C, Aragón M. El Recien Nacido Prematuro. *Protocolos de Neonatología de la Asociación Española de Pediatría.* 2008.
  20. Hervás A, Maristany M, Salgado M, Sanchez Santos L. Los trastornos del Espectro Autista. *Pediatr Integral.* 16(10):780-94.
  21. Cáncer Infantil en España [Internet]. 2014 [citado 26 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.uv.es/rnti/pdfs/B1.05-Texto.pdf>.
  22. Colditz G. Cancer Prevention [Internet]. 2018 [citado 26 de marzo de 2019]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/cancer-prevention?search=cancer etiology&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/cancer-prevention?search=cancer%20etiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  23. Olea Serrano N, Zuluaga Gómez A. Exposición infantil a disruptores endocrinos. *An Pediatría.* 2001;54(Suplemento 1):58-62.
  24. Altshuler K, Berg M, Frazier L, Laurenson J, Longstreth J, Mendez W, et al. Critical

- periods in development. Paper Series on Children Health and the Environment. 2003.
25. Olshan A, Anderson L, Roman E, Fear N, Wolff M, Whyatt R, et al. Workshop to identify critical periods of exposure for children's health: cancer work group summary. *Environ Health Perspect.* 2000;108(Supl 3):595-7.
  26. Peden D. Development of atopy and asthma: candidate environmental influences and important periods of exposure. *Environ Health Perspect.* 2000;108(Suppl. 3):475-82.
  27. Rice D, Barone SJ. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from human and animal mode. *Environ Health Perspect.* 2000;108(Supl.3):511-33.
  28. Ley 39/1999, de 5 de noviembre, para promover la conciliación de la vida familiar y laboral de las personas trabajadoras. *Boletín Oficial del Estado.* 1999.
  29. Ley Orgánica 3/2007, de 22 de marzo, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres. *Boletín Oficial del Estado.* 2007.
  30. Real Decreto 1251/2001, de 16 de noviembre, por el que se regulan las prestaciones económicas del sistema de la Seguridad Social por maternidad y riesgo durante el embarazo. *Boletín Oficial del Estado.* 2001.
  31. Real Decreto 295/2009, de 6 de marzo, por el que se regulan las prestaciones económicas del sistema de la Seguridad Social por maternidad, paternidad, riesgo durante el embarazo y riesgo durante la lactancia natural. *Boletín Oficial del Estado.* 2009.
  32. Directiva 92/85/CEE de 19 de octubre de 1992, relativa a la aplicación de medidas para promover la mejora de la seguridad y de la salud en el trabajo de la trabajadora embarazada, que haya dado a luz o en período de lactancia. 1992.
  33. Real Decreto 298/2009, de 6 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención, en relación con la aplicación de medidas para promover la mejora de la seguridad y de. *Boletín Oficial del Estado.* 2009.
  34. Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado.* 2001.
  35. Gil Monte PR, Salcedo Beltrán MJ, Rosat Aced JI, Agún González JJ, Barba Morán, M.C. Estardid Colom F, Fabregat Monfort G, et al. Prevención de riesgos laborales.

- Instrumentos de aplicación. 3ª edición. 2012. 934-995 p.
36. NTP 663: Propiedades fisicoquímicas relevantes en la prevención del riesgo químico. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
  37. NTP 143: Pesticidas: clasificación y riesgos principales. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
  38. Fitosanitarios [Internet]. Ministerio para la transición ecológica. [citado 7 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/productos-quimicos/fitosanitarios/>
  39. Real Decreto 971/2014, de 21 de noviembre, por el que se regula el procedimiento de evaluación de productos fitosanitarios. Boletín Oficial del Estado. 2014.
  40. Reglamento (CE) N°396/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo de 23 de febrero de 2005 relativo a los límites máximos de residuos de plaguicidas en alimentos y piensos de origen vegetal y animal y que modifica la Directiva 91/414/CEE del Consejo. Directiva Oficial de la Unión Europea. 2005.
  41. Biocidas [Internet]. Ministerio para la transición ecológica. [citado 7 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/productos-quimicos/biocidas/>
  42. Reglamento (UE) N°528/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo del 22 de mayo de 2012 relativo a la comercialización y el uso de los biocidas [Internet]. 2012 [citado 7 de abril de 2019]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:02012R0528-20140425&qid=1524485547076&from=ES>
  43. Real Decreto 1054/2002, de 11 de octubre, por el que se regula el proceso de evaluación para el registro, autorización y comercialización de biocidas [Internet]. Boletín Oficial del Estado. [citado 7 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2002/10/15/pdfs/A36188-36220.pdf>
  44. Puricaza M. La placenta y la barrera placentaria. Rev Per Ginecol Obs. 2008;54:270-8.
  45. Chen Z, Myers R, Wei T, Bind E, Kassim P, Wang G, et al. Placental transfer and concentrations of cadmium, mercury, lead, and selenium in mothers, newborns, and young children. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2014;24(5):537-44.
  46. NTP 108: Criterios toxicológicos generales para los contaminantes químicos. Instituto

Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

47. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, JD. W. Molecular Biology of the Cell. 3th edition. Garland Science; 1994. 863-890 p.
48. Goodson W, Lowe L, Carpenter D, Gilbertson M, Manaf Ali A, Lopez de Cerain Salsamendi A, et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead. *Carcinogenesis*. 2015;36(Suppl.1):254-96.
49. Graeter L, Mortensen M. Kids are different: developmental variability in toxicology. *Toxicology*. 1996;111:15-20.
50. NPT 146. Control biológico de los contaminantes químicos. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
51. Límites de Exposición Profesional para agentes químicos en España. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 2019.
52. Lista valores MAK y BAT 2017. Deutsche Forschungsgemeinschaft. 53:214-5.
53. Shelton J, Geraghty E, Tancredi D, Delwiche L, Schmidt R, B R, et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect*. 2014;122(10):1103-9.
54. von Ehrenstein O, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park A, Yu F, et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. *BMJ*. 2019;364:1962.
55. Sagiv S, Harris M, Gunier R, Kogut K, Harley K, Deardorff J, et al. Prenatal Organophosphate Pesticide Exposure and Traits Related to Autism Spectrum Disorders in a Population Living in Proximity to Agriculture. *Environ Health Perspect*. 2018;126(4):047012.
56. Gunier R, Bradman A, Harley K, Kogut K, Eskenazi B. Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticide Use and IQ in 7-Year-Old Children. *Environ Health Perspect*. 2017;125(5):057002.
57. Jeddy Z, Kordas K, Allen K, Taylor E, Northstone K, Dana Flanders W, et al. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and early childhood communication development in British girls. *Neurotoxicology*. 2018;69:121-9.
58. Kongtip P, Techasaensiri B, Nankongnab N, Adams J, Phamonphon A, Surach A, et al. The Impact of Prenatal Organophosphate Pesticide Exposures on Thai Infant

- Neurodevelopment. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(6):570.
59. Shelton J, Hertz-Picciotto I, Pessah I. Tipping the balance of autism risk: potential mechanisms linking pesticides and autism. *Environ Health Perspect*. 2012;120(7):944-51.
  60. Casida J. Pest toxicology: the primary mechanisms of pesticide action. *Chem Res Toxicol*. 2009;22(4):609-19.
  61. Varju P, Katarova Z, Madarasz E, Szabo G. GABA signalling during development: new data and old questions. *Cell Tissue Res*. 2001;305(2):239-46.
  62. Brannen K, Devaud L, Liu J, Lauder J. Prenatal exposure to neurotoxicants dieldrin or lindane alters tert-butylbicyclophosphorothionate binding to GABA A receptors in fetal rat brainstem. *Dev Neurosci*. 1998;20(1):34-41.
  63. Deutsch S, Urbano M, Neumann S, Burket J, E K. Cholinergic abnormalities in autism: is there a rationale for selective nicotinic agonist interventions? *Clin Neuropharmacol*. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(3):114-20.
  64. Costa L, Cole T, Vitalone A, CE F. Measurement of paraoxonase (PON1) status as a potential biomarker of susceptibility to organophosphate toxicity. *Clin Chim Acta*. 2005;352(1-2):37-47.
  65. Galloway T, Handy R. Immunotoxicity of organophosphorous pesticides. *Ecotoxicology*. 2003;12:345-63.
  66. Fatemi S, Halt A, Realmuto G, Earle J, Kist D, Thuras P, et al. Purkinje cell size is reduced in cerebellum of patients with autism. *Cell Mol Neurobiol*. 2002;22(2):171-5.
  67. Harari R, Julvez J, Murata K, Barr D, Bellinger D, Debes F, et al. Neurobehavioral Deficits and Increased Blood Pressure in School-Age Children Prenatally Exposed to Pesticides. *Environ Health Perspect*. 2010;118(6):890-6.
  68. Høyer B, Ramlau-Hansen C, Pedersen H, Góralczyk K, Chumak L, Jönsson B, et al. Motor development following in utero exposure to organochlorines: a follow-up study of children aged 5-9 years in Greenland, Ukraine and Poland. *BMC Public Health*. 2015;15:146.
  69. Noritz G, Murphy N. Motor delays: Early identification and evaluation. *Pediatrics*. 2013;131:2016-7.
  70. Young J, Eskenazi B, Gladstone E, Bradman A, Pedersen L, Johnson C, et al. Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal

- reflexes in neonates. *Neurotoxicology*. 2005;26(2):199-209.
71. Silver M, Shao J, Zhu B, Chen M, Xia Y, Kaciroti N, et al. Prenatal naled and chlorpyrifos exposure is associated with deficits in infant motor function in a cohort of Chinese infants. *Environ Int*. 2017;106:248-56.
  72. Handal A, Harlow S, Breilh J, Lozoff B. Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers. *Epidemiology*. 2008;19(6):851-9.
  73. Rauh V, Garcia W, Whyatt R, Horton M, Barr D, Louis E. Prenatal exposure to the organophosphate pesticide chlorpyrifos and childhood tremor. *Neurotoxicology*. 2015;51:80-6.
  74. Dam K, Garcia S, Seidler F, Slotkin T. Neonatal chlorpyrifos exposure alters synaptic development and neuronal activity in cholinergic and catecholaminergic pathways. *Brain Res Dev Brain Res*. 1999;116(1):9-20.
  75. Iglesias E, Pesini A, Garrido-Pérez N, Meade P, Bayona-Bafaluy M, Montoya J, et al. Prenatal exposure to oxidative phosphorylation xenobiotics and late-onset Parkinson disease. *Ageing Res Rev*. 2018;45:24-32.
  76. Rosenquist A, Høyer B, Julvez J, Sunyer J, Pedersen H, Lenters V, et al. Prenatal and Postnatal PCB-153 and p,p'-DDE Exposures and Behavior Scores at 5–9 Years of Age among Children in Greenland and Ukraine. *Environ Health Perspect*. 2017;125(10):107002.
  77. Sagiv S, Thurston S, Bellinger D, Tolbert P, Altshul L, Korrick S. Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol*. 2010;171(5):593-601.
  78. Furlong M, Barr D, Wolff M, SM E. Prenatal exposure to pyrethroid pesticides and childhood behavior and executive functioning. *Neurotoxicology*. 2017;62:231-8.
  79. Wagner-Schuman M, Richardson J, Auinger P, Braun J, Lanphear B, Epstein J, et al. Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children. *Environ Health*. 2015;14:44.
  80. Richardson J, Taylor M, Shalat S, Guillot T, Caudle W, Hossain M, et al. Developmental pesticide exposure reproduces features of attention deficit hyperactivity disorder. *FASEB J*. 2015;29(5):1960-72.

81. Cartier C, Warembourg C, Monfort C, Rouget F, Limon G, Durand G, et al. Children's contrast sensitivity function in relation to organophosphate insecticide prenatal exposure in the mother-child PELAGIE cohort. *Neurotoxicology*. 2018;67:161-8.
82. Cartier C, Muckle G, Jacobson S, Jacobson J, Dewailly E, Ayotte P, et al. Prenatal and 5-year p,p'-DDE exposures are associated with altered sensory processing in school-aged children in Nunavik: a visual evoked potential study. *Neurotoxicology*. 2014;44:16.
83. Rauh V, Perera F, Horton M, Whyatt R, Bansal R, Hao X, et al. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:7871-6.
84. Born R, Bradley D. Structure and function of visual area MT. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28:157-89.
85. Costa L. The neurotoxicity of organochlorine and pyrethroid pesticides. *Handb Clin Neurol*. 2015;131:135-48.
86. Sisto R, Moleti A, Palkovičová Murínová, Ľ Wimmerová S, Lancz K, Tihányi J, Čonka K, et al. Environmental exposure to organochlorine pesticides and deficits in cochlear status in children. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015;22(19):14570-8.
87. Silver M, Shao J, Li M, Ji C, Chen M, Y X, et al. Prenatal exposure to the herbicide 2,4-D is associated with deficits in auditory processing during infancy. *Environ res*. 2019;172:486-94.
88. Graven S, Browne J. Development in the Fetus and Infant. *Newborn & Infant Nursing Reviews*. 2008;8:187-93.
89. Gunier R, Kang A, Hammond S, Reinier K, Lea C, Chang J, et al. A Task-based Assessment of Parental Occupational Exposure to Pesticides and Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Environ res*. 2017;156:57-62.
90. Ferri G, Guastadisegno C, Intranuovo G, Cavone D, Birtolo F, Cecinati V, et al. Maternal Exposure to Pesticides, Paternal Occupation in the Army/Police Force, and CYP2D6\*4 Polymorphism in the Etiology of Childhood Acute Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(4):207-2014.
91. Bailey H, Fritschi L, Infante-Rivard C, Glass D, Miligi L, Dockerty J, et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: Findings from the Childhood Leukemia International Consortium. *Int J Cancer*.

2014;135(9):2157-72.

92. Monge P, Wesseling C, Engel L, Keifer M, Zuurbier M, Rojas M. An icon-based interview for the assessment of occupational pesticide exposure in a case-control study of childhood leukemia. *J Occup Environ Health*. 2004;10(1):72-8.
93. Glass DC, Reid A, Bailey HD, Milne E FL. Risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia following parental occupational exposure to pesticides. *Occup Environ Med*. 2012;69(11):495-9.
94. Turner M, Wigle D, Krewski D. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2010;118:33-41.
95. Wang Y, Gao P, Liang G, Zhang N, Wang C, Wang Y, et al. Maternal prenatal exposure to environmental factors and risk of childhood acute lymphocytic leukemia: A hospital-based case-control study in China. *Cancer Epidemiolo*. 2019;58:149-52.
96. Van Maele-Fabry G, Gamet-Payrastre L, Lison D. Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: Updated systematic review and meta-analysis. *Int J Hyg Environ Health*. 2019;222(1):49-67.
97. Greaves M. Childhood leukaemia. *BMJ*. 2002;324(7332):283-7.
98. Aydin-Sayitoglu M, Hatirnaz O, Erensoy N, Ozbek U. Role of CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1, GSTT1, and GSTM1 genes in the susceptibility to acute leukemias. *Am J Hematol*. 2006;81(3):162-70.
99. Lafiura K, Bielawski D, Posecion N, Ostrea EM J, Matherly L, Taub J, et al. Association between prenatal pesticide exposures and the generation of leukemia-associated t(8;21). *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(5):624-8.
100. Febvey O, Schüz J, Bailey H, Clavel J, Lacour B, Orsi L, et al. Risk of Central Nervous System Tumors in Children Related to Parental Occupational Pesticide Exposures in three European Case-Control Studies. *J Occup Environ Med*. 2016;58(10):1046-52.
101. B K, Bae S, Singh K, Roy D. Increased risk of childhood brain tumors among children whose parents had farmed-related pesticide exposure during pregnancy. *JP J Biostat*. 2014;11(2):89-101.
102. Yu W, Sipowicz M, Haines D, Birely L, Biwan B, Riggs C, et al. Preconception urethane or chromium(III) treatment of male mice: multiple neoplastic and non-neoplastic changes in offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1999;158(2):131-76.
103. Vidart d'Egurbide Bagazgoitia N, Bailey H, Orsi L, Lacour B, Guerrini-Rousseau L,

- Bertozzi A, et al. Maternal residential pesticide use during pregnancy and risk of malignant childhood brain tumors: A pooled analysis of the ESCALE and ESTELLE studies (SFCE). *Int J Cancer*. 2018;142(3):489-97.
104. Greenop K, Peters S, Bailey H, Fritschi L, Attia J, Scott R, et al. Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control*. 2013;24(7):1269-78.
105. Le Cornet C, Fervers B, Dalton S, Feychting M, Pukkala E, Tynes T, et al. Testicular germ cell tumours and parental occupational exposure to pesticides: a register-based case-control study in the Nordic countries (NORD-TEST study). *Occup Environ Med*. 2015;77(11):805-11.
106. Skakkebaek N. Endocrine disrupters and testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res*. 2002;57:43.
107. Glynn K, Cook M. Etiologic factors in testicular germ-cell tumors. *Future oncol*. 2009;5:1389-402.
108. Tokar E, Diwan B, Thomas D, Waalkes M. Tumors and proliferative lesions in adult offspring after maternal exposure to methylarsonous acid during gestation in CD1 mice. *Arch Toxicol*. 2012;86(6):975-1982.
109. Spinder N, Bergman J, Boezen H, Vermeulen R, Kromhout H, de Walle H. Maternal occupational exposure and oral clefts in offspring. *Environ Health*. 2017;16(1):83.
110. Romitti P, Herring A, Dennis L, Wong-Gibbons D. Meta-analysis: pesticides and orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007;44(4):358-65.
111. Nurminen T, Rantala K, Kurppa K, Holmberg P. Agricultural Work during Pregnancy and Selected Structural Malformations in Finland. *Epidemiology*. 1995;6(1):23-30.
112. Yang W, Carmichael S, Roberts E, Kegley S, Padula A, English P, et al. Residential agricultural pesticide exposures and risk of neural tube defects and orofacial clefts among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Am J Epidemiol*. 2014;179(6):740-8.
113. Makelarski J, Romitti P, Rocheleau C, Burns T, Stewart P, Waters M, et al. Maternal Periconceptional Occupational Pesticide Exposure and Neural Tube Defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(11):877-86.
114. Greenlee A, Ellis T, Berg R. Low-dose agrochemicals and lawn-care pesticides induce developmental toxicity in murine preimplantation embryo. *Environ Health Perspect*.

2004;112(6):703-9.

115. Carmichael S, Yang W, Roberts E, Kegley S, Padula A, English P, et al. Residential agricultural pesticide exposures and risk of selected congenital heart defects among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Environ res.* 2017;135:133-8.
116. Rocheleau C, Bertke S, Lawson C, Romitti P, Sanderson W, Malik S, et al. Maternal occupational pesticide exposure and risk of congenital heart defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103(10):823-33.
117. Loffredo C, Silbergeld E, C F, Zhang J. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides. *Am J Epidemiol.* 2001;153(6):529-36.
118. Martenies S, Perry M. Environmental and occupational pesticide exposure and human sperm parameters: a systematic review. *Toxicology.* 2013;307:66-73.
119. Shaw G, Yang W, Roberts E, Kegley S, Padula A, English P, et al. Early pregnancy agricultural pesticide exposures and risk of gastroschisis among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(9):686-94.
120. Winchester P, HUskins J, Ying J. Agrichemicals in surface water and birth defects in the United States. *Acta paediatr.* 2009;98 (4):664-9.
121. Haraux E, Tourneux P, Kouakam C, Stephan-Blanchard E, Boudailliez B, Leke A, et al. Isolated hypospadias: The impact of prenatal exposure to pesticides, as determined by meconium analysis. *Environ Int.* 2018;119:20-5.
122. Estors Sastre B, Bragagnini Rodríguez P, Fernández Atuan R, Delgado Alvira R, Rihuete Heras M, Gracia Romero J. Endocrine disrupting chemicals exposure and other parental factors in hypospadias and cryptorchidism etiology. *Cir Pediatr.* 2015;28:128-32.
123. Gaspari L, Sampaio D, Paris F, Audran F, Orsini M, Neto J, et al. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int J Androl.* 2012;35(3):253-64.
124. Rappazzo K, Warren J, Davalos A, Meyer R, Sanders A, Brownstein N, et al. Maternal residential exposure to specific agricultural pesticide active ingredients and birth defects in a 2003-2005 North Carolina birth cohort. *Birth Defects Res.* 2019; 111(6):312-323.

125. Bianca S, Li Volti G, Caruso-Nicoletti M, Ettore G, Barone P, Lupo L, et al. Elevated incidence of hypospadias in two sicilian towns where exposure to industrial and agricultural pollutants is high. *Reprod Toxicol.* 2003;17(5):539-45.
126. Carmichael S, Yang W, Roberts E, Kegley S, Brown T, English P, et al. Residential agricultural pesticide exposures and risks of selected birth defects among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(1):27-35.
127. Torres-Sánchez L, Gamboa R, Bassol-Mayagoitia S, Huesca-Gómez C, Nava M, Vázquez-Potisek J, et al. Para-occupational exposure to pesticides, PON1 polymorphisms and hypothyroxinemia during the first half of pregnancy in women living in a Mexican floricultural area. *Environ Health.* 2019;18(1):33.
128. Kalliora C, Mamoulakis C, Vasilopoulos, E Stamatiades G, Kalafati L, Barouni R, Karakousi T, et al. Association of pesticide exposure with human congenital abnormalities. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;346:58-75.
129. Lin S, Marshall E, Davidson G. Potential parental exposure to pesticides and limb reduction defects. *Scand J Work Environ Health.* 1994;20(3):166-79.
130. Mayhoub F, Berton T, Bach V, Tack K, Deguines C, Floch-Barneaud A, et al. Self-reported parental exposure to pesticide during pregnancy and birth outcomes: the MecosExpo cohort study. *PLoS One.* 2014;9(6):e99090.
131. Arrebola J, Cuellar M, Bonde J, González-Alzaga B, Mercado L. Associations of maternal o,p'-DDT and p,p'-DDE levels with birth out comes in a Bolivian cohort. *Environmental Research.* 2016;151:469-71.
132. Ling C, Liew Z, von Ehrenstein O, JE H, Park A, Cui X, et al. Prenatal Exposure to Ambient Pesticides and Preterm Birth and Term Low Birthweight in Agricultural Regions of California. *Toxics.* 2018;6(3):41.
133. Andersen H, Tinggaard J, Grandjean P, Jensen T, Dalgård C, Main K. Prenatal pesticide exposure associated with glycated haemoglobin and markers of metabolic dysfunction in adolescents. *Environ Res.* 2018;166:71-7.
134. Wang P, Tian Y, Wang X, Gao Y, Shi R, Wang G, et al. Organophosphate pesticide exposure and perinatal outcomes in Shanghai, China. *Environ Int.* 2012;42:100-4.
135. Wójtowicz, AK Gregoraszczyk E, Ptak A, Falandysz J. Effect of single and repeated in vitro exposure of ovarian follicles to o,p'-DDT and p,p'-DDT and their metabolites. *Pol*

J Pharmacol. 2004;56(4):465-72.

136. Howell G, Mangum L. Exposure to bioaccumulative organochlorine compounds alters adipogenesis, fatty acid uptake, and adipokine production in NIH3T3-L1 cells. *Toxicol In Vitr.* 2011;25(1):394-402.
137. Slotkin T. Does early-life exposure to organophosphate insecticides lead to prediabetes and obesity? *Reprod Toxicol.* 2011;31(3):297-301.
138. Función antioxidante de las lipoproteínas de alta densidad: un nuevo paradigma en la arteriosclerosis [Internet]. [citado 14 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/funcion-antioxidante-las-lipoproteinas-alta/articulo/13062921/>

