

Contaminantes ambientales neurotóxicos cercanos a nuestra vida diaria

Martha León-Olea,¹ Eduardo Sánchez-Islas,¹ Samuel Mucio-Ramírez,¹
Carolina Miller-Pérez,¹ René Garduño-Gutiérrez¹

Artículo original

SUMMARY

Chemical substances play an important role in life quality; they are present in household items and consumer products like furniture, cloths, toys, etc. However some of these substances could be dangerous for health and environment. Among the best known are the organohalogen pollutants like the polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). These substances persist in the environment, they bioaccumulate and may cause adverse effects in humans health. There is increasing evidence that organohalogen cause neurotoxicity in rats and human brains during development. We have been studying the neurotoxicity of Aroclor 1254 (PCB mixture) and DE-71 (PBDE mixture) in collaboration with Currás-Collazo team (UC-MEXUS/CONACYT grants). We show in this paper the principal results of our research related with molecules that participate in the osmoregulatory system, learning and memory as vasopressin, PACAP and nitric oxide synthase. We exposed pregnant rats to this organohalogen perinatally; the pups were allowed to grow until three months old for an osmotic challenge. Brains were processed for immunofluorescence, other group was used to evaluate memory with the passive inhibitory avoidance test and Western-blot was done for presynaptic proteins Synapsin I and Synaptophysin. We found a disruption in the content of VP, PACAP and nNOS suggesting that the PCB and PBDE exposure alter the function of hypothalamic neurons that regulates osmosis and water balance. We demonstrated also that PBDE treatment modifies systolic pressure and plasmatic osmolality compared with controls suggesting a cardiovascular alteration caused by PBDEs. We found an alteration in the nNOS activity in Aroclor-1254 treated rats. Memory test and presynaptic proteins expression showed an important reduction in males, suggesting that PCBs alters the expression and activity of nitric oxide and learning and memory.

Therefore, due to the neurotoxicity of the organohalogen and its constant contact with humans there is a big concern about the lack of adequate legislation in Mexico and monitoring programs to evaluate the degree of contamination in the population, especially in infants as well as the regions most affected by such contamination.

Key words: Organohalogen, nitric oxide, vasopressin, hydroelectrolytic balance.

RESUMEN

Las sustancias químicas son importantes en nuestra calidad de vida; éstas están presentes en artículos domésticos y de consumo humano. Algunas son nocivas para la salud y el medio ambiente, como los contaminantes organohalogenados, los bifenilos policlorinados (PCB) y los éteres difenílicos polibrominados (PBDE). Existe evidencia de su neurotoxicidad en las ratas y los humanos sobre todo cuando la exposición es durante el desarrollo. Nuestro grupo se ha interesado en estudiar la neurotoxicidad de los PCB y PBDE sobre la regulación del equilibrio hidroelectrolítico, el aprendizaje y la memoria, en colaboración con la doctora Currás-Collazo. En este artículo presentamos los hallazgos principales de estos estudios.

Expusimos a ratas gestantes a estos organohalogenados y las crías se estudiaron a los tres meses de edad; se sometieron al modelo de estrés osmótico o a la prueba de aprendizaje y memoria (evitación pasiva). Los cerebros se procesaron para inmunofluorescencia para VP, nNOS, PACAP o histoquímica de la NADPH-d, Western-blot para nNOS y las proteínas presinápticas sinapsina I y sinaptofisina. Nuestros resultados mostraron en las ratas tratadas con los PCB y PBDE sometidas a estrés osmótico alteraciones en el contenido de VP, PACAP y NOS y un incremento en la presión sistólica y la osmolaridad plasmática al compararla con controles, sugiriendo que los PBDE alteran la función cardiovascular y osmorregulatoria. La prueba de aprendizaje mostró una disminución significativa de la adquisición y/o consolidación del aprendizaje y memoria en las ratas macho tratadas y alteraciones en la actividad de la NOS, la expresión de la nNOS y las sinapsina y sinaptofisina, lo que sugiere que la exposición perinatal a los PCB altera el aprendizaje y la memoria.

Debido a la neurotoxicidad de los organohalogenados y a que estamos expuestos a ellos en nuestra vida diaria existe una gran preocupación por la falta de una legislación adecuada en México y programas de monitoreo para evaluar el grado de contaminación en la población mexicana especialmente en los infantes, así como las regiones más afectadas por dicha contaminación.

Palabras clave: Organohalogenados, óxido nítrico, vasopresina, equilibrio hidroelectrolítico.

¹ Departamento de Neuromorfología Funcional. Dirección de Investigaciones en Neurociencias. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Correspondencia: Dra. Martha León-Olea. Departamento de Neuromorfología Funcional. Dirección de Investigaciones en Neurociencias. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México, DF. E-mail: marthalo@imp.edu.mx

ANTECEDENTES

Las sustancias químicas desempeñan un papel muy importante en nuestra calidad de vida. Con ellas se fabrican productos que usamos diariamente como: alimentos, ropa, muebles, juguetes, autos, edificaciones, etc. Sin embargo, algunas sustancias químicas resultan nocivas para la salud y el medio ambiente. La contaminación ambiental es un problema mundial que actualmente preocupa a los países, ya que es responsable de una lista alarmante de enfermedades, muchas de las cuales afectan al Sistema Nervioso. Los componentes más frecuentes de la contaminación son las partículas suspendidas, los óxidos de nitrógeno, los metales pesados como el plomo y el mercurio y los compuestos organohalogenados como los bifenilos policlorinados (PCB por sus siglas en inglés) y los éteres difenílicos polibromados (PBDE). Los efectos de estos compuestos generalmente se han identificado después de su uso indiscriminado o en accidentes de contaminación a gran escala (enfermedad de Yoshuo en el Japón).¹⁻³ Los organohalogenados como los PCB son un claro ejemplo de sustancias químicas sintéticas con propiedades que las hacen útiles para una amplia gama de aplicaciones, y que después de su distribución y comercialización intensiva se descubre que poseen características indeseables por las que se afecta adversamente la salud humana y el ambiente.⁴⁻⁹ Numerosos estudios han puesto de manifiesto los efectos tóxicos de estos compuestos y la legislación ha prohibido o restringido severamente el uso de muchos de ellos.¹⁰⁻¹² Sin embargo, los organohalogenados permanecen omnipresentes en el medio ambiente. Por ejemplo, se estima que más de 1.3 millones de toneladas de PCB se produjeron en todo el mundo hasta 1993 y

todavía se tienen cifras significativamente altas en el medio ambiente.¹³ Tras la prohibición de su producción y uso, los niveles de PCB en la fauna silvestre y el medio ambiente han disminuido lentamente, pero nuevos organohalogenados han tomado su lugar y aumenta su concentración en el medio ambiente de forma alarmante. Los compuestos bromados retardantes de flama son algunos ejemplos que han surgido recientemente. Los PBDE son compuestos organohalogenados que comparten características estructurales con los PCB (figura 1). Se conocen 209 moléculas de los PCB y 209 de los PBDE, denominadas "congéneres"; la diferencia se basa en la posición y número de bromos o cloros en la molécula.¹⁴⁻¹⁶ Estas son sustancias químicas que inhiben la ignición y propagación del fuego o retardan la fase inicial del mismo.¹⁷ Se encuentran en una variedad de bienes de consumo, como artículos electrónicos y electrodomésticos, materiales de construcción, espumas, telas y muebles tapizados, etc.¹⁸⁻²¹

Debido a su alta producción, características lipofílicas, persistencia y bioacumulación, los PBDE se encuentran ahora en el aire y el agua, así como en peces, aves, mamíferos como los seres humanos, incluso de regiones lejanas a las zonas industriales.²²⁻²⁵ Estos compuestos también han resultado ser altamente neurotóxicos y disruptores endocrinos. Debido a esto y a que su concentración en leche materna y sangre de lactantes e infantes van en aumento, diferentes países han tomado medidas para su restricción o prohibición.^{26,27}

Los PCB y PBDE se acumulan en el tejido adiposo y en la sangre, pasan la barrera placentaria y a la leche materna.^{28,29} Los efectos son más graves si la exposición es durante el desarrollo. La exposición de ratas gestantes a

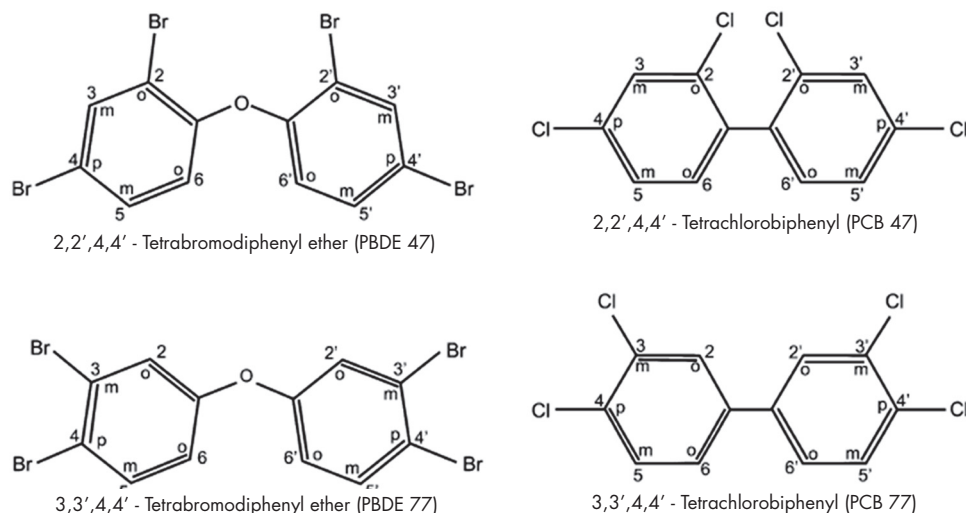


Figura 1. Ejemplo de las características moleculares de los congéneres de los PBDE y de los PCB estructuralmente relacionados. Las letras (o), (m), y (p), indican las posiciones orto, meta y para de los halógenos en el anillo fenilo, respectivamente. Los números indican la posición de los halógenos sustituidos. Modificada de Coburn et al., 2007.

estos compuestos puede provocar en las crías deficiencias de aprendizaje, alteraciones en la comunicación neuronal y cambios neuroquímicos.³⁰⁻³⁴ Las ratas sometidas a inhalación de los PCB presentan una alta concentración de éstos en el tejido cerebral.³⁵ Los PCB son neurotóxicos, causan muerte neuronal y alteraciones en el comportamiento, en la regulación hormonal, en la reproducción y los procesos autonómicos como la regulación del equilibrio hídrico, la temperatura, respiración e ingesta de alimentos.^{8,36-41} Los PCB causan sus efectos neurotóxicos al afectar las vías de señalamiento intracelular como la liberación del ácido 3H-araquidónico (3H-AA), alteran la homeostasis del calcio, la translocación de la proteína cinasa C (PKC).⁴²⁻⁴⁴ Estas alteraciones resultan de gran importancia si se considera el papel de la señalización celular durante el desarrollo neural y durante el aprendizaje y la memoria.⁴⁵⁻⁴⁷ Las alteraciones de la señalización intracelular se han propuesto como uno de los mecanismos de acción en que los PCB y PBDE producen efectos nocivos en el neurodesarrollo.⁴⁷ Las mezclas de los PBDE como el DE-71 alteran la translocación de la PKC y el calcio intracelular en el Sistema Nervioso y estos efectos son comparables con los de las mezclas de los PCB como el Aroclor 1254.⁴⁷

Los PBDEs no se fabrican en México, pero se incorporan a una gran variedad de productos de consumo humano por empresas automotrices, electrónicas, textiles y de la construcción. En los únicos estudios existentes en México de la concentración de estos compuestos, realizados por el Departamento de Toxicología Ambiental de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y el Instituto Nacional de Ecología, se demostró la presencia de PBDE en plasma de mujeres que viven en la ciudad de San Luis Potosí y en la leche de mujeres indígenas que viven en una zona rural de la Huasteca Potosina. Las concentraciones promedio de los PBDE detectadas fueron de 29.1 y de 4.4ng/g de lípidos, respectivamente.⁴⁸ En otros estudios demostraron que 88% de los niños evaluados, residentes de cuatro localidades urbanas y suburbanas de México, presentaron concentraciones séricas elevadas de los PBDE.^{49,50} Estos resultados confirman la presencia de estos contaminantes en poblaciones abiertas en México.

La demostración de que los niños de México se encuentran expuestos a los PBDE crea la necesidad de estudiar a fondo la toxicidad de estos compuestos.

Desde hace algunos años nuestro grupo, en colaboración con el grupo de la doctora Margarita Currás-Collazo de la Universidad de California Riverside (proyectos UC-MEXUS/CONACYT), nos hemos interesado en el estudio de la neurotoxicidad de estos compuestos sobre diferentes funciones cerebrales como el aprendizaje, la memoria y la regulación del equilibrio hídrico a nivel central.

En este artículo presentamos los hallazgos principales de estos estudios.

REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO HIDROELECTROLÍTICO

Estos estudios se centran en algunos péptidos y neurotransmisores que participan en la regulación fina de la hormona antidiurética o vasopresina (VP), como el óxido nítrico (NO) y el péptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP).

La VP se produce en las neuronas magnocelulares neuroendocrinas, localizadas en los núcleos supraóptico (SON) y paraventricular (PVN) hipotalámico. La VP tiene múltiples funciones como el mantenimiento de la homeostasis hídrica, la regulación cardiovascular, participa en el aprendizaje y la memoria y en el desarrollo del Sistema Nervioso entre otras. La VP es liberada por las terminales axónicas en la porción posterior de la pituitaria y enviada a la circulación. También se libera del soma y dendritas de las neuronas magnocelulares, en los núcleos PUN y SON, en respuesta a la estimulación hiperosmótica e hipovolémica. La VP circulante actúa como hormona antidiurética y vasopresora para promover la retención de agua y volver a la homeostasis osmótica y cardiovascular. La VP liberada por las dendritas y el soma ejerce un efecto autorregulatorio de la liberación de VP a la circulación.⁵¹⁻⁵⁴ La liberación de VP también es regulada por diferentes neurotransmisores y neuropéptidos entre ellos el NO⁵⁵⁻⁵⁷ y el PACAP.⁵⁸⁻⁶⁰

Nuestro grupo demostró que el PACAP liberado en el SON es un fuerte estimulador de la liberación somatodendrítica durante los retos fisiológicos. Esto está acompañado de un incremento en la inmunorreactividad al PACAP y a su receptor (PAC-1) en ratas sujetas a una prolongada deshidratación *in vivo*. Y sugerimos que el PACAP puede funcionar como un freno fisiológico, para la liberación excesiva de VP durante una demanda fisiológica prolongada. Sin este freno fisiológico una liberación exhaustiva de VP puede llevar a la depleción de las reservas de VP en la pituitaria e intervenir en la regulación de la osmolaridad plasmática.⁶⁰

El óxido nítrico es un neurotransmisor gaseoso que participa en múltiples funciones cerebrales, como endocrinas y neuroendocrinas, neurotransmisión, tono vascular, aprendizaje y memoria entre otras.⁶¹ La expresión de la enzima sintasa del NO (NOS) y su mRNA, así como su actividad, se incrementan en el hipotálamo especialmente en el SON y PVN durante la estimulación osmótica: deshidratación, hipovolemia ya sea aguda o crónica. Lo que indica que la demanda de NO se incrementa probablemente para la modulación del sistema magnocelular.^{57,62-67} Varios grupos de investigación, incluyendo el nuestro, reportamos que la exposición a los PCB afecta la actividad de la sintasa del NO (NOS).⁶⁸⁻⁷⁴ El NO es crítico para la regulación de la liberación de VP y el mantenimiento de la presión arterial,^{51-54,60} esto sugiere que los PCB pueden provocar la falta de regulación del agua corporal.

Con estos antecedentes, decidimos estudiar el efecto de la exposición oral perinatal de Aroclor 1254 (una mezcla

muy usada de los PCB), del día 10 al 19 gestacional (30mg/kg vía oral) y del DE-71 (mezcla de PBDE), del día seis gestacional al 21 postnatal (30mg/kg vía oral) sobre el contenido de VP, PACAP y la enzima sintasa del óxido nítrico neuronal (nNOS), en las neuronas magnocelulares del SON y PVN. El estudio se realizó con técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos específicos para estos péptidos, en cortes de cerebros de ratas adultas (tres meses) que fueron expuestas perinatalmente a los organohalogenados. Se trabajó con cuatro grupos experimentales control, deshidratadas, tratadas y tratadas deshidratadas. Nuestros resultados demostraron que los organohalogenos Aroclor 1254 y DE-71 alteran el contenido de PACAP, VP y nNOS en las neuronas magnocelulares, especialmente durante la deshidratación y sugerimos que con estas alteraciones habría una consecuente desregulación de la osmolaridad plasmática y de la función cardiovascular (figuras 2, 3 y 4).^{70,73,75-78} Para demostrar esto, en un trabajo realizado por el grupo de la doctora Curraz-Collazo, en el que colaboramos, midieron la presión arterial y la osmolaridad plasmática en ratas expuestas a diferentes congéneres de PBDE durante la gestación y estudiadas a los 14 meses de edad. Demostramos que las ratas sometidas a deshidratación y tratadas con PBDE tienen un incremen-

to significativo de la presión sistólica y de la osmolaridad plasmática en comparación con las ratas deshidratadas no tratadas. Estos resultados sugieren que la exposición a los PBDE altera permanentemente la función cardiovascular y osmorregulatoria.⁷⁹

APRENDIZAJE Y MEMORIA

El óxido nítrico es un neurotransmisor importante en los procesos de aprendizaje y la memoria. La inhibición de la NOS produce alteraciones de estas funciones cerebrales e inhibe la potenciación a largo plazo (LTP, una forma de plasticidad sináptica).⁸⁰⁻⁸⁴ Con base en los antecedentes de que los PCB inhiben la actividad de la enzima sintasa del NO,^{43,44,70,73-75} nos interesó conocer el efecto de la exposición perinatal a los PCB (Aroclor 1254) sobre la actividad de la NOS, y la expresión de las proteínas presinápticas, sinapsina (SynI) y sinaptofisina (Sph) que participan en el establecimiento del aprendizaje y la memoria.^{63,85-89} Administramos Aroclor 1254 durante la gestación del día 10-19 y las crías se dejaron crecer hasta los 3 meses de edad. Se realizó la prueba de evitación inhibitoria (para la medición de la memoria

Inmunorreactividad a vasopresina en el núcleo supraóptico hipotalámico en ratas expuestas a Aroclor 1254

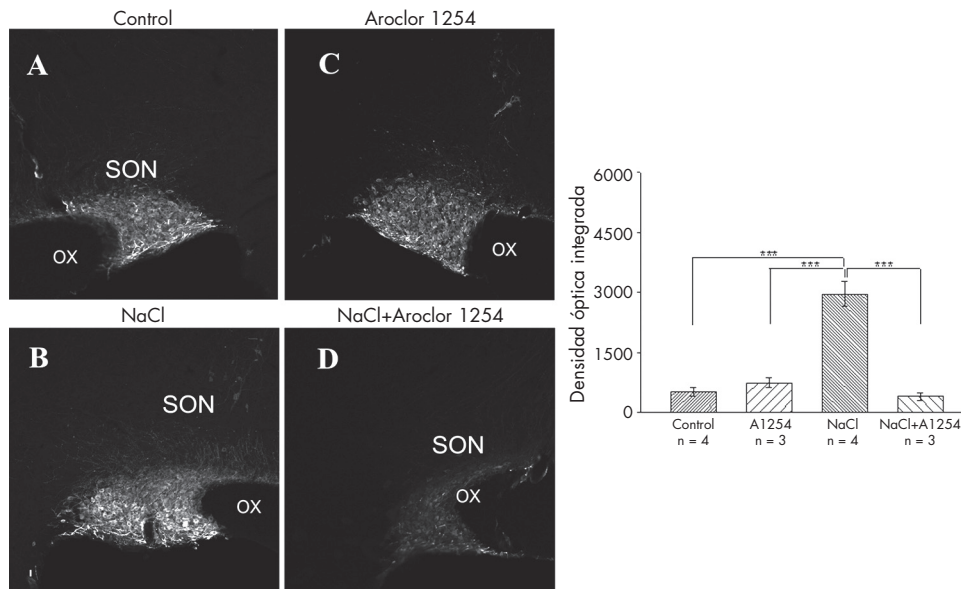


Figura 2. En el panel se muestran fotomicrografías de la inmunorreactividad a vasopresina (VP-IR), en cortes coronales de cerebros de ratas control (A) deshidratada (NaCl), (B) Tratada con Aroclor 1254 (C) y deshidratada tratada con Aroclor 1254 (NaCl) a nivel del núcleo supraóptico (SON). Se observa un incremento en la VP-IR en las ratas deshidratadas (B) comparada con el control. En las ratas tratadas (C) se observa un incremento de la VP-IR comparada con el control. Sin embargo, al someterse a deshidratación no se presenta el incremento fisiológico esperado, por el contrario hay un decremento de la VP-IR. Abreviaciones: SON, núcleo supraóptico; OX, quiasma óptico). Barra=100µm. En la gráfica se muestran los valores promedio de la densidad óptica integrada de las cuatro condiciones experimentales. Los asteriscos muestran la significancia estadística al usar la prueba ANOVA con una post hoc de Fisher (**=P<0.005, ***=P<0.001). El Anticuerpo contra VP fue donado por Dr. Gainer H. NIH.

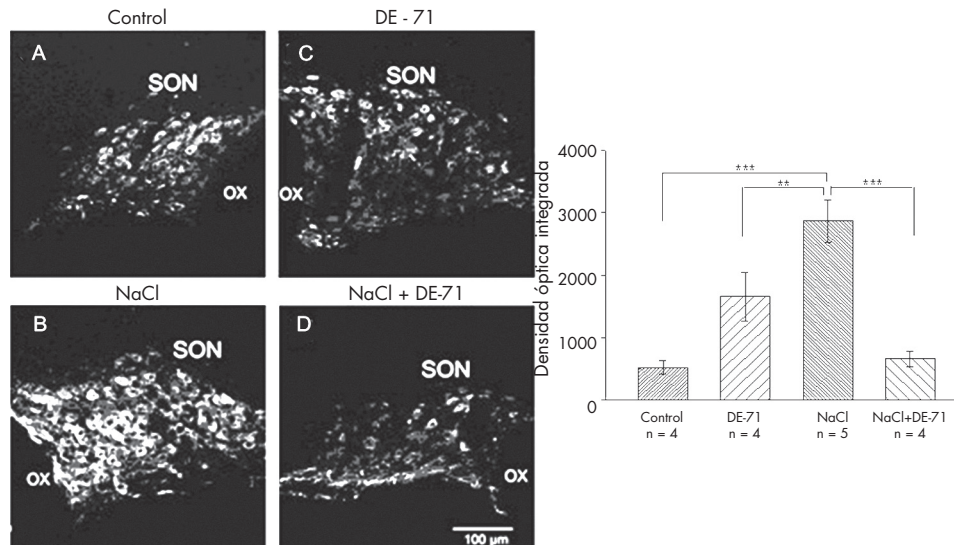
Inmunorreactividad a vasopresina en el núcleo supraóptico hipotalámico en ratas expuestas a DE-71

Figura 3. En el panel se muestran fotomicrografías de cortes coronales de cerebro de rata a nivel de núcleo supraóptico con inmunofluorescencia para la vasopresina. Control (A), deshidratada (NaCl, B), DE-71 (C) y deshidratada con DE-71 (D). Se observa un incremento en la inmunorreactividad a la vasopresina (VP-IR) en la deshidratada (B) comparada con el control que muestra una VP-IR basal. También se observa un ligero incremento de la VP-IR en las ratas tratadas con DE-71 (C) comparado con el control. En contraste hay un decremento en la intensidad de la VP-IR, así como en el número de fibras y neuronas en las ratas deshidratadas y tratadas con DE-71 (D) comparadas con las deshidratadas (B). Abreviaciones: SON, núcleo supraóptico; PVN, núcleo paraventricular; 3V, tercer ventrículo; OX, quiasma óptico. Barra = 100 μ m. La gráfica muestra los valores promedio de la densidad óptica integrada de las cuatro condiciones. Los asteriscos muestran la significancia estadística al usar la prueba ANOVA con una post hoc de Fisher (**=P<0.005, ***=P<0.001).

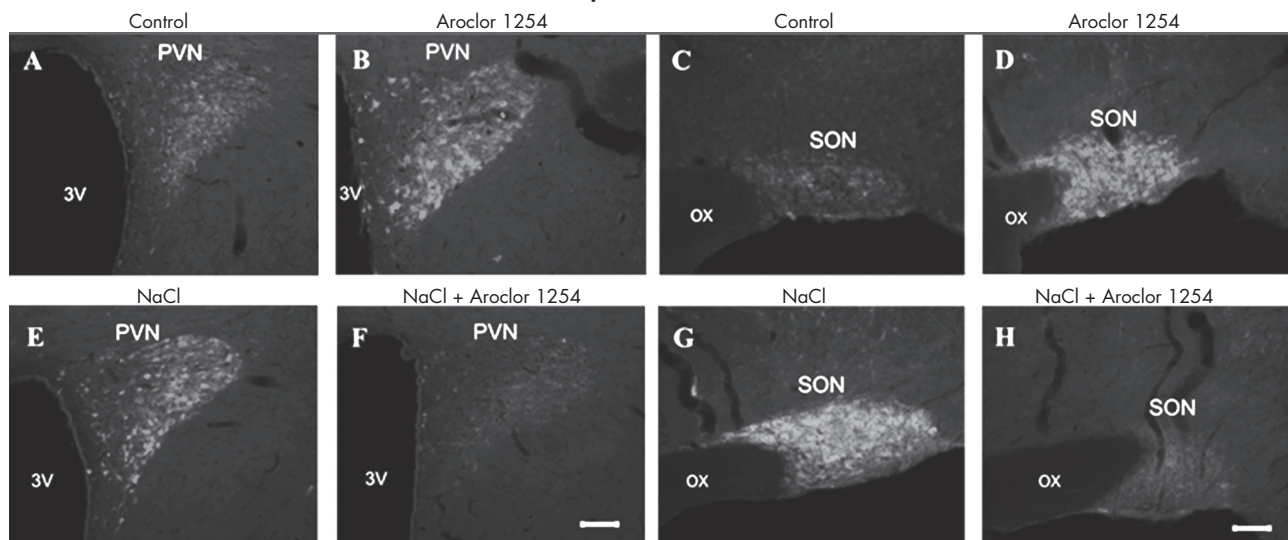
Inmunorreactividad a la sintasa del óxido nítrico neuronal en los núcleos paraventricular y supraóptico hipotalámicos en ratas expuestas a Aroclor 1254

Figura 4. En el panel se muestran fotomicrografías de cortes coronales de cerebro de rata a nivel de núcleo paraventricular y supraóptico hipotalámico con inmunofluorescencia para la nNOS. Controles (A y C), deshidratadas (NaCl, E y G), Aroclor 1254 (B y D) y deshidratadas con Aroclor 1254 (F y H). Se observa un incremento en la inmunorreactividad a la nNOS (nNOS-ir) en las deshidratadas (E y G) comparada con los controles que muestra una nNOS-ir basal. También se observa un incremento de la nNOS-ir en las ratas tratadas con Aroclor 1254 (B y D) comparadas con los controles. En contraste hay un decremento en la intensidad de la nNOS-ir, así como en el número de fibras y neuronas en las ratas deshidratadas y tratadas con Aroclor 1254 (F y H) comparadas con las deshidratadas (E y G). (Abreviaciones: SON, núcleo supraóptico; PVN, núcleo paraventricular; 3V, tercer ventrículo; OX, quiasma óptico. Barra = 100 μ m.)

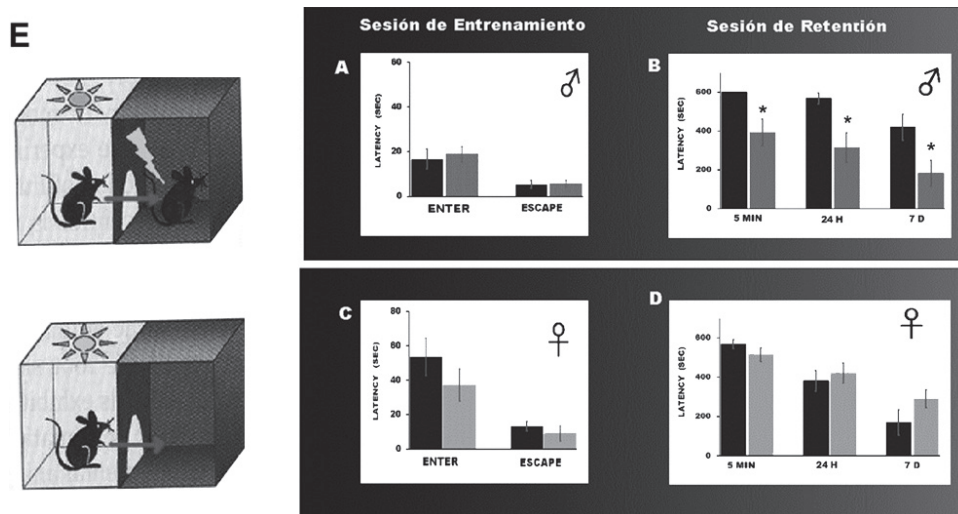


Figura 5. Efecto de la exposición perinatal de Aroclor 1254 sobre la prueba de evitación pasiva de los machos y las hembras controles y tratados. A y C. Latencia de entrada y salida del compartimento oscuro durante la sesión de entrenamiento donde se aplicó un shock eléctrico de 3-6 mA por 3 s (E). B y D. Latencias de la sesión de retención (sin shock eléctrico) a los 5 min, 24 h y 7 días posteriores a la sesión de entrenamiento. Las barras representan el promedio $\pm$ el error estándar. El análisis se realizó con una prueba *t-Student* y una prueba de *Mann-Whitney post hoc* (* $p < 0,05$). Las barras negras representan los controles; las barras grises los tratados con Aroclor 1254.

espacial). Posteriormente llevamos a cabo un estudio en un grupo para ver la actividad de la NOS (expresada como la actividad de la NADPH-d), en cortes de cerebro de diferentes regiones cerebrales (corteza prefrontal, hipocampo y tálamo dorsal) y en otro cuantificamos la nNOS, SynI y Sph por medio de Western Blot. Mostramos un aumento de la actividad de la NOS en todas las regiones cerebrales estudiadas en las ratas tratadas comparadas con los controles, principalmente en los machos. Con respecto a la expresión de las proteínas presinápticas SynI y Sph, se observó un decremento que no fue significativo. La prueba de aprendizaje mostró una disminución significativa de la adquisición y/o consolidación del aprendizaje y memoria en las ratas macho tratadas (figura 5).⁷⁴ La exposición perinatal a los PCB altera la síntesis y expresión del NO y de proteínas que participan en la consolidación de la memoria con mayor efecto en los machos. El efecto de los PCB sobre la inhibición de la NOS parece no ser a largo plazo, ya que se observa un incremento de su actividad en las ratas tratadas, aunque una disminución en su expresión; sin embargo, este efecto sí tiene una repercusión en la función. Hay que hacer notar que aproximadamente 50% de las crías mueren antes de llegar a los tres meses de edad, por lo que probablemente estemos estudiando a las menos afectadas.

El incremento reciente en el número de niños con trastornos del desarrollo neurológico, diagnosticados y tratados como autistas o con síndrome de falta de atención ha generado la necesidad pública de una investigación científica para identificar a los agentes ambientales que pueden contribuir a su etiología. Reportes recientes sugieren la posible partici-

pación de los PBDE, ya que se encontró en estudios hechos en humanos y experimentales una asociación significativa entre la exposición a PBDE y un decremento en el puntaje del IQ, alteraciones sensoriales y motoras, del aprendizaje y la memoria y déficit de atención de la infancia.⁹⁰⁻⁹³ Se han observado cambios morfológicos sutiles en la corteza, el hipocampo y el cerebelo después de la exposición a los bifenilos policlorinados (PCB) durante el desarrollo.

Nuestro grupo demostró que la exposición a los PBDE y PCB reduce significativamente el contenido de VP y PACAP⁹⁴ y estos péptidos participan en el desarrollo cerebral y en el comportamiento social que está afectado en el autismo, tales como la interacción social, afiliación y el aprendizaje social.⁹⁵⁻⁹⁷ Actualmente, en colaboración con la doctora Margarita Curraz-Collazo (Universidad de California Riverside), llevamos a cabo un estudio donde probaremos si la exposición a PBDE durante el desarrollo recapitula algunas de las características conductuales y neuropatológicas fenotípicas de los niños con síndrome de autismo.

EPÍLOGO

La situación en México acerca de la gestión de sustancias químicas es preocupante. No hay estudios sistemáticos de monitoreo que permitan saber el grado de contaminación con estos compuestos en la población. Los PBDE están en productos muy cercanos a nuestra vida diaria, como aparatos electrónicos, textiles, automóviles, alimentos, etc., por lo que aumenta su concentración día a día. Infinidad de estudios,

incluyendo los nuestros, demuestran la neurotoxicidad de estos compuestos sobre todo cuando la exposición es durante el desarrollo. Esta preocupación se basa en que no sólo no tenemos una legislación adecuada, sino que además no hay un sistema de monitoreo real de estas sustancias ni en la población (particularmente mujeres y niños) ni en el ambiente. De las 21 sustancias listadas en el Anexo A del Convenio de Estocolmo firmado por México, nuestro país no tiene la capacidad analítica de medir alrededor de nueve, y de las que sí podemos medir no se hace un monitoreo efectivo, por lo que no se sabe si las medidas tomadas han tenido un efecto real en la salud de la población y del ambiente (Comunicación personal doctor Gerardo Gold, CINVESTAV Mérida; Para mayor información consultar las páginas: www.ine.gob.mx, www.cristinacortinas.net, www.cec.org). Es necesario tomar acciones efectivas que lleven a mejorar esta situación.

AGRADECIMIENTOS

Financiado parcialmente por el proyecto UC-MEXUS CONACYT MLO-Margarita Curras. Fondo Miguel Alemán y Fondo de Apoyo a la Investigación INPRFM. A los doctores Gainer H (NIH)⁹⁸ y Hannibal J. por los anticuerpos para vasopresina y PACAP respectivamente; al doctor Kodavanti P. (USEPA) por la donación de los PBDE; al técnico Feliciano Camacho García, por su asistencia técnica y a la doctora Mhar Alvarez, pasante de investigación por su ayuda en la preparación del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Katsuki S. Reports of the study groups for "Yusho" (chlorobiphenyls poisoning). *Fukuoka Acta Med* 1969;60:403-553.
2. Nagayama J, Kuratsune M, Masuda Y. Determination of chlorinated dibenzofurans in Kanechors and "Yusho oil". *Bull Environ Contam Toxicol* 1976;15:9-12.
3. Miyata H, Kashimoto T, Kunita N. Studies on the compounds related to PCB. (V) Detection and determination of unknown organochlorinated compounds in Kanemi rice oil causing "Yusho." *J Food Hyg Soc* 1978;19:364-371.
4. Schecter A, Stanley J, Boggess K, Masuda Y et al. Polychlorinated biphenyl levels in the tissues of exposed and nonexposed humans. *Environ Health Perspect* 1994;102:149-158.
5. Swanson GM, Ratcliffe HE, Fischer LJ. Human exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs): a critical assessment of the evidence for adverse health effects. *Regul Toxicol Pharmacol* 1995;21:136-150.
6. Weinand-Harer et al. Behavioral effects of maternal exposure to an ortho-chlorinated or a coplanar PCB congener in rats. *Environmental Toxicology Pharmacology* 1997;3:97-103.
7. Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, De Vito M et al. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci* 2006; 93:223-241.
8. Mochida Y, Fukata H, Matsuno Y, Mori C. Reduction of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) in human body. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2007; 98:106-113.
9. Revich BA, Shelepchikov AA. [Environmental contamination with permanent organic pollutants and human health]. *Gig Sanit* 2008; 4:26-32.
10. Watanabe S, Kitamura K, Nagahashi M. Effects of dioxins on human health: a review. *J Epidemiol* 1999; 9:1-13.
11. Weber R, Gaus C, Tysklind M, Johnston P et al. Dioxin- and POP-contaminated sites—contemporary and future relevance and challenges: overview on background, aims and scope of the series. *Environ Sci Pollut Res Int* 2008; 15:363-393.
12. Huwe J, Pagan-Rodriguez D, Abdelmajid N, Clinch N et al. Survey of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and non-ortho-polychlorinated biphenyls in U.S. meat and poultry, 2007-2008: effect of new toxic equivalency factors on toxic equivalency levels, patterns, and temporal trends. *J Agric Food Chem* 2009; 57:11194-200.
13. Breivik K, Sweetman A, Pacyna JM, Jones KC. Towards a global historical emission inventory for selected PCB congeners—a mass balance approach 3. An update *Sci Total Environ* 2007; 377:296-307.
14. Wiseman SB, Wan Y, Chang H, Zhang X et al. Polybrominated diphenyl ethers and their hydroxylated/methoxylated analogs: environmental sources, metabolic relationships, and relative toxicities. *Mar Pollut Bull* 2011; 63:179-188.
15. Covaci A, Harrad S, Abdallah MA, Ali N et al. Novel brominated flame retardants: a review of their analysis, environmental fate and behaviour. *Environ Int* 2011; 37:532-556.
16. Król S, Zabiegała B, Namieśnik J. PBDEs in environmental samples: sampling and analysis. *Talanta* 2012; 93:1-17.
17. Birnbaum LS, Cohen Hubal EA. Polybrominated diphenyl ethers: a case study for using biomonitoring data to address risk assessment questions. *Environ Health Perspect* 2006; 114:1770-775.
18. Hale RC, La Guardia MJ, Harvey E, Gaylor MO et al. Brominated flame retardant concentrations and trends in abiotic media. *Chemosphere* 2006; 64:181-186.
19. Harrad S, Ibarra C, Diamond M, Melymuk L et al. Polybrominated diphenyl ethers in domestic indoor dust from Canada, New Zealand, United Kingdom and United States. *Environ Int* 2008; 34:232-238.
20. Abdallah MA, Harrad S, Covaci A. Isotope dilution method for determination of polybrominated diphenyl ethers using liquid chromatography coupled to negative ionization atmospheric pressure photoionization tandem mass spectrometry: validation and application to house dust. *Anal Chem* 2009; 81:7460-467.
21. Lagalante AF, Oswald TD, Calvosa FC. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels in dust from previously owned automobiles at United States dealerships. *Environ Int* 2009; 35:539-544.
22. Safe SH. Polychlorinated biphenyls (PCBs): Environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 1994; 24:87-149.
23. Petreas M, She J, Brown FR, Winkler J et al. High body burdens of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47) in California women. *Environ Health Perspect* 2003; 111:1175-1179.
24. Hites RA, Foran JA, Schwager SJ, Knuth BA et al. Global assessment of polybrominated diphenyl ethers in farmed and wild salmon. *Environ Sci Technol* 2004; 38:4945-4949.
25. Yogui GT, Sericano JL. Polybrominated diphenyl ether flame retardants in the U.S. marine environment: a review. *Environ Int* 2009; 35:655-666.
26. Wu N, Herrmann T, Paepke O, Tickner J et al. Human exposure to PBDEs: associations of PBDE body burdens with food consumption and house dust concentrations. *Environ Sci Technol* 2007; 41:1584-1589.
27. Roosens L, Abdallah MA, Harrad S, Neels H et al. Factors influencing concentrations of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in students from Antwerp, Belgium. *Environ Sci Technol* 2009; 43:3535-3541.
28. Hagmar L. Polychlorinated biphenyls and thyroid status in humans: a review. *Thyroid* 2003; 13:1021-1028.
29. Cromwell HC, Johnson A, McKnight L, Horinek M, Asbrock C et al. Effects of polychlorinated biphenyls on maternal odor conditioning in rat pups. *Physiol Behav* 2007; 91:658-666.
30. Corey DA, Juárez de Ku LM, Bingman VP, Meserve LA. Effects of exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) from conception on growth, and development of endocrine, neurochemical, and cognitive measures in 60 day old rats. *Growth Dev Aging* 1996; 60:131-143.

31. Schantz SL, Seo BW, Wong PW, Pessah IN. Long-term effects of developmental exposure to 2,2',3,5',6-pentachlorobiphenyl (PCB 95) on locomotor activity, spatial learning and memory and brain ryanodine binding. *Neurotoxicology* 1997; 18:457-467.
32. Donahue DA, Dougherty EJ, Meserve LA. Influence of a combination of two tetrachlorobiphenyl congeners (PCB 47; PCB 77) on thyroid status, choline acetyltransferase (ChAT) activity, and short- and long-term memory in 30-day-old Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 2005; 203:99-107.
33. Colciago A, Casati L, Mornati O, Vergoni AV et al. Chronic treatment with polychlorinated biphenyls (PCB) during pregnancy and lactation in the rat Part 2: Effects on reproductive parameters, on sex behavior, on memory retention and on hypothalamic expression of aromatase and 5 α -reductases in the offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 239:46-54.
34. Kodavanti PR, Osorio C, Royland JE, Ramabhadran R et al. Aroclor 1254, a developmental neurotoxicant, alters energy metabolism- and intracellular signaling-associated protein networks in rat cerebellum and hippocampus. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 256:290-299.
35. Peltola V, Mäntylä E, Huhtaniemi I, Ahotupa M. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in the rat testis after cigarette smoke inhalation or administration of polychlorinated biphenyls or polychlorinated naphthalenes. *J Androl* 1994; 15:353-361.
36. Carpenter DO. Polychlorinated biphenyls (PCBs): routes of exposure and effects on human health. *Rev Environ Health* 2006; 21:1-23.
37. Nau H. [Impacts and impact mechanisms of "dioxins" in humans and animals]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 2006; 113:292-297.
38. Boucher O, Muckle G, Bastien CH. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: a neuropsychologic analysis. *Environ Health Perspect* 2009; 117:7-16.
39. Revich BA, Shelepchikov AA. Environmental contamination with permanent organic pollutants and human health. *Gig Sanit* 2008; 4:26-32.
40. Miller-Pérez C, Sánchez-Islas E, Mucio-Ramírez S, Mendoza-Sotelo J et al. Los contaminantes ambientales bifenilos policlorinados (PCB) y sus efectos sobre el Sistema Nervioso y la salud. *Salud Mental* 2009; 32:335-346.
41. Crinnion WJ. Polychlorinated biphenyls: persistent pollutants with immunological, neurological, and endocrinological consequences. *Altern Med Rev* 2011; 16:5-13.
42. Kodavanti PR, Derr-Yellin EC, Mundy WR, Shafer TJ et al. Repeated exposure of adult rats to Aroclor 1254 causes brain region-specific changes in intracellular Ca²⁺ buffering and protein kinase C activity in the absence of changes in tyrosine hydroxylase. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 153:186-198.
43. Kodavanti PR, Tilson HA. Neurochemical effects of environmental chemicals: in vitro and in vivo correlations on second messenger pathways. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 919:97-105.
44. Sharma R, Derr-Yellin EC, House DE, Kodavanti PR. Age-dependent effects of Aroclor 1254R on calcium uptake by subcellular organelles in selected brain regions of rats. *Toxicology* 2000; 156:13-25.
45. Kater SB, Mills LR. Regulation of growth cone behavior by calcium. *J Neurosci* 1991; 11:891-899.
46. Abeliovich A, Paylor R, Chen C, Kim JJ et al. PKC gamma mutant mice exhibit mild deficits in spatial and contextual learning. *Cell* 1993; 75:1263-1271.
47. Kodavanti PR, Ward TR. Differential effects of commercial polybrominated diphenyl ether and polychlorinated biphenyl mixtures on intracellular signaling in rat brain in vitro. *Toxicol Sci* 2005; 85:952-962.
48. López D, Athanasiadou M, Athanassiadis I, Yáñez L et al. A Preliminary study on PBDEs and HBCDD in blood and milk from Mexican women. Kyoto, Japan: Fifth international symposium on brominated flame retardants Abstract; 2010.
49. Martínez L. Evaluación de la exposición de compuestos bromados (PBDEs) en niños de CD. Juárez Chihuahua y niños de dos poblaciones del estado de San Luis Potosí. Tesis de Maestría: Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2007.
50. Pérez-Maldonado IN, Ramírez-Jiménez M del R, Martínez-Arévalo LP, López-Guzmán OD et al. Exposure assessment of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in Mexican children. *Chemosphere* 2009; 75:1215-1220.
51. Doris PA. Vasopressin and central integrative processes. *Neuroendocrinology* 1984; 38:75-85.
52. Ludwig M. Functional role of intrahypothalamic release of oxytocin and vasopressin: consequences and controversies. *Am J Physiology* 1995; 268:E537-E545.
53. Stricker EM, Huang W, Sved AF. Early osmoregulatory signals in the control of water intake and neurohypophyseal hormone secretion. *Physiol Behavior* 2002; 76:415-421.
54. Sladek CD, Somponpun SJ. Estrogen receptors: their roles in regulation of vasopressin release for maintenance of fluid and electrolyte homeostasis. *Front Neuroendocrinology* 2008; 29:114-127.
55. Kadowaki K, Kishimoto J, Leng G, Emson PC. Up-regulation of nitric oxide synthase (NOS) gene expression together with NOS activity in the rat hypothalamo-hypophyseal system after chronic salt loading: Evidence of a neuromodulatory role of nitric oxide in arginine vasopressin and oxytocin secretion. *Endocrinology* 1994; 134:1011-1017.
56. Sabatier N, Shibuya I, Dayanithi G. Intracellular calcium increase and somatodendritic vasopressin release by vasopressin receptor agonists in the rat supraoptic nucleus: Involvement of multiple intracellular transduction signals. *J Neuroendocrinol* 2004; 16: 221-236.
57. Gillard ER, Coburn C, Gaertner M, Shahidzadeh A et al. Soluble guanylate cyclase is a critical effector of nitric oxide mediated local vasopressin release in the supraoptic nucleus. Program No. 195.11. Washington, DC: Society for Neuroscience; 2007.
58. Shibuya I, Noguchi J, Tanaka K, Harayama N et al. PACAP increases the cytosolic Ca²⁺ concentration and stimulates somatodendritic vasopressin release in rat supraoptic neurons. *J Neuroendocrinol* 1998;10:31-42.
59. Jamen F, Alonso G, Shibuya I, Widmer H et al. Impaired somatodendritic responses to pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) of supraoptic neurones in PACAP type I -receptor deficient mice. *J Neuroendocrinol* 2003; 15:871-881.
60. Gillard ER, León-Olea M, Mucio-Ramírez S, Coburn CG et al. A novel role for endogenous pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in the magnocellular neuroendocrine system. *Endocrinology* 2006; 147:791-803.
61. Rao KM. Molecular mechanisms regulating iNOS expression in various cell types. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2000; 3:27-58.
62. Sagar SM, Ferriero DM. NADPH diaphorase activity in the posterior pituitary: relation to neuronal function. *Brain Res* 1987; 400:348-352.
63. Powell CM. Gene targeting of presynaptic proteins in synaptic plasticity and memory: across the great divide. *Neurobiol Learn Mem* 2006; 85:2-15.
64. Kodavanti PR, Shafer TJ, Ward TR, Mundy WR et al. Differential effects of polychlorinated biphenyl congeners on phosphoinositide hydrolysis and protein kinase C translocation in rat cerebellar granule cells. *Brain Res* 1994; 662:75-82.
65. Villar MJ, Ceccatelli S, Rönnqvist M, Hökfelt T. Nitric oxide synthase increases in hypothalamic magnocellular neurons after salt loading in the rat. An immunohistochemical and in situ hybridization study. *Brain Res* 1994; 644:273-281.
66. Ueta Y, Levy A, Chowdrey HS, Lightman SL. Water deprivation in the rat induces nitric oxide synthase (NOS) gene expression in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei. *Neurosci Res* 1995; 23:317-319.
67. Ueta Y, Levy A, Powell MP, Lightman SL et al. Neuronal nitric oxide synthase gene expression in human pituitary tumours: a possible association with somatotroph adenomas and growth hormone-releasing hormone gene expression. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49:29-38.
68. Kodavanti PR, Tilson HA. Neurochemical effects of environmental chemicals: in vitro and in vivo correlations on second messenger pathways. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 919:97-105.

69. Sharma R, Kodavanti PR. In vitro effects of polychlorinated biphenyls and hydroxy metabolites on nitric oxide synthases in rat brain. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 178:127-136.
70. Mucio-Ramírez S, Miller-Pérez C, Sánchez-Islas E, Currás-Collazo M et al. Derangement of hypothalamic nitric oxide synthase activity in osmotic stressed rats exposed to Aroclor 1254 in utero. Washington, DC: Society for Neuroscience Abstract; 2008.
71. Omori N, Fukata H, Sato K, Yamazaki K et al. Polychlorinated biphenyls alter the expression of endothelial nitric oxide synthase mRNA in human umbilical vein endothelial cells. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26:811-816.
72. Llansola M, Montoliu C, Boix J, Felipe V. Polychlorinated biphenyls PCB 52, PCB 180, and PCB 138 impair the glutamate-nitric oxide-cGMP pathway in cerebellar neurons in culture by different mechanisms. *Chem Res Toxicol* 2010; 23:813-820.
73. Currás-Collazo MC. Nitric oxide signaling as a common target of organohalogen and other neuroendocrine disruptors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2011; 14:495-536.
74. Sánchez-Islas E, Garduño-Gutiérrez R, Mucio-Ramírez S, Miller-Pérez C et al. Effect of perinatal exposure to a mixture of polychlorinated biphenyls, Aroclor1254, on Nitric oxide synthase, synapsin I, synaptophysin and its repercussion on inhibitory avoidance Learning. Washington DC, USA: Society for Neuroscience Abstract; 2011.
75. León-Olea M, Talavera-Cuevas E, Sánchez-Islas E, Mucio-Ramírez S et al. Effects of polychlorinated biphenyls on nitrergic neurons and nitric oxide synthase activity in rat pups brain. San Diego, CA: Society Neuroscience Abstract; 2004.
76. Mucio-Ramírez S, Miller-Pérez C, Sánchez-Islas E, León-Olea M. Effects of in utero exposure to Aroclor 1254 on hypothalamic vasopressin immunoreactivity in osmotic stressed rats. Chicago, IL: Society for Neuroscience Abstract; 2009.
77. Currás-Collazo MC, León-Olea M, Mucio-Ramírez S, Watson-Siroboe A et al. Effects of in utero exposure to Aroclor 1254 on hypothalamic vasopressin immunoreactivity in osmotic stressed rats. Rouen, France: Neuroendocrine Effects of Endocrine Disruptors Abstract; 2010.
78. Mucio-Ramírez S, Miller-Pérez C, Sánchez-Islas E, Currás-Collazo M et al. Disruption of hypothalamic PACAP and vasopressin by in utero exposure to DE-71 in osmotic stressed rats. San Diego, CA: Society for Neuroscience Abstract; 2010.
79. Shah A, Coburn CG, Watson-Siroboe A, Whitley R et al. Altered cardiovascular reactivity and osmoregulation during hyperosmotic stress in adult rats developmentally exposed to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 256:103-113.
80. Yang ZH. [Advances in the study of the effect of nitric oxide on long-term potentiation]. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* 2000; 31:140-2.
81. Susswein AJ, Katzoff A, Miller N, Hurwitz I. Nitric oxide and memory. *Neuroscientist* 2004; 10:153-162.
82. Wang JL, An SC, Tai FD. [Reviews on relationship between nitric oxide and olfactory recognition memory]. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* 2004; 35:146-149.
83. Edwards TM, Rickard NS. New perspectives on the mechanisms through which nitric oxide may affect learning and memory processes. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31:413-425.
84. Paul V, Ekambaram P. Involvement of nitric oxide in learning & memory processes. *Indian J Med Res* 2011; 133:471-478.
85. Kosower EM. A molecular basis for learning and memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69:3292-3296.
86. Pasinelli P, Ramakers GM, Urban JJ, Hens JJ et al. Long-term potentiation and synaptic protein phosphorylation. *Behav Brain Res* 1995; 66:53-59.
87. Weiler IJ, Hawrylak N, Greenough WT. Morphogenesis in memory formation: synaptic and cellular mechanisms. *Behav Brain Res* 1995; 66:1-6.
88. Wiersma-Meems R, Van Minnen J, Syed NI. Synapse formation and plasticity: the roles of local protein synthesis. *Neuroscientist* 2005; 11:228-237.
89. Kleppisch T, Feil R. cGMP signalling in the mammalian brain: role in synaptic plasticity and behaviour. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 191:549-579.
90. Costa LG, Giordano G. Developmental neurotoxicity of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. *Neurotoxicology* 2007; 28:1047-1067.
91. Roze E, Meijer L, Bakker A, Van Braeckel KN et al. Prenatal exposure to organohalogen, including brominated flame retardants, influences motor, cognitive, and behavioral performance at school age. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1953-1958.
92. Herbstman JB, Sjödin A, Kurzon M, Lederman SA et al. Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environ Health Perspect* 2010; 118:712-719.
93. Messer A. Mini-review: polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants as potential autism risk factors. *Physiol Behav* 2010; 100:245-249.
94. Mucio-Ramírez S, Miller-Pérez C, Sánchez-Islas E, Currás-Collazo MC et al. Disruption of hypothalamic PACAP and vasopressin by in utero exposure to DE-71 in osmotic stressed rats. San Diego, CA: Society for Neuroscience Abstract; 2010.
95. Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM et al. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol* 2001; 49:597-606.
96. Dogrukol-Ak D, Tore F, Tuncel N. Passage of VIP/PACAP/secretin family across the blood-brain barrier: therapeutic effects. *Curr Pharm Des* 2004; 10:1325-1340.
97. Masuo Y, Morita M, Oka S, Ishido M. Motor hyperactivity caused by a deficit in dopaminergic neurons and the effects of endocrine disruptors: a study inspired by the physiological roles of PACAP in the brain. *Regul Pept* 2004; 123:225-234.
98. Ben-Barak Y, Russell JT, Whitnall MH, Ozato K et al. Neurophysin in the hypothalamo-neurohypophyseal system. I. Production and characterization of monoclonal antibodies. *J Neuroscience* 1985; 5:81-97.

Artículo sin conflicto de intereses