



Dr. Leonardo Trasande

ENFERMOS, GORDOS Y POBRES

Cómo combatir los
contaminantes químicos que
amenazan nuestra salud

PAIDÓS

SINOPSIS

Hay algo siniestro que acecha en nuestros hogares, se esconde en nuestros lugares de trabajo y contamina el aire que respiramos. Algo que hemos decidido ignorar durante demasiado tiempo. El Dr. Leonardo Trasande nos cuenta cómo nuestros entornos cotidianos están haciendo que estemos más enfermos, más gordos y seamos más pobres.

Con una mezcla de estilo narrativo, labor científica detectivesca y datos concretos acerca de las conexiones entre estas sustancias y las enfermedades, esta obra nos enseña qué podemos hacer para protegernos a nosotros y a nuestras familias a corto plazo, y cómo podemos contribuir a hacer efectivo el cambio que merecemos.

DR. LEONARDO TRASANDE

ENFERMOS, GORDOS Y

POBRES

**Por qué los contaminantes químicos
amenazan nuestra salud y cómo combatirlos**

Traducción de Ana Pedrero

*En recuerdo de Rachel Carson, Theo Colborn y Lou
Guillette. Sus legados nos inspiran a todos a
seguir con su labor para proteger la salud
humana y el medio ambiente de los disruptores
endocrinos.*

*Para mis dos hijos, Camilo y Ramiro, en cuyo futuro
pienso todos los días.*

INTRODUCCIÓN

Cada día, miles de sustancias químicas afectan de forma negativa a nuestros cerebros, a nuestros cuerpos y al medio ambiente. Estas sustancias invisibles al ojo humano no solo están alterando las hormonas más importantes de nuestro cuerpo y nuestro cerebro, sino que también están allanando el camino a múltiples enfermedades que en el futuro afectarán a nuestros hijos y a nuestros nietos durante décadas. No es fácil ni cómodo aceptar estas ideas, y puede que te lleves las manos a la cabeza cuando descubras que estas sustancias químicas se producen y distribuyen a gran escala, que están sometidas a una regulación mínima y que seguirán sembrando el caos en nuestras vidas durante generaciones.

Por muy nefasto que suene, es un escenario completamente real.

Estoy convencido de que conoces a alguien que tiene un trastorno de déficit de atención o hiperactividad (TDAH) o a alguien cuyo hijo o nieto ha sido diagnosticado de autismo. Puede que te hayas preguntado a qué se debe el drástico aumento de la obesidad y de la diabetes que se ha producido en la sociedad estadounidense en las últimas dos décadas. Estudio tras estudio, se ha demostrado que la mayor incidencia de estas afecciones se puede relacionar directamente con las sustancias químicas presentes en nuestros alimentos, en el medio ambiente y en los productos del hogar y de cuidado personal que utilizamos. Y puede que no seas consciente del lento pero estable incremento de los problemas de fertilidad que padecen tanto hombres como mujeres. Puede que no estés al día del descenso documentado en el recuento de espermatozoides entre hombres que apenas están en la veintena. Puede que todavía no te hayas planteado los costes económicos a largo plazo que supone para la sociedad que los niños nazcan con un coeficiente intelectual ya menoscabado. Y es que todo ello también son algunas de las terribles y reales consecuencias de la disrupción endocrina.

Una de las revelaciones públicas más importantes de que el uso generalizado de sustancias químicas sintéticas puede resultar dañino —y no solo proporcionar beneficios— tuvo lugar en 1962 cuando Rachel Carson publicó su libro *Primavera silenciosa*. Aunque los científicos llevaban desde la Primera Guerra Mundial cuestionando e investigando los efectos perjudiciales de las sustancias químicas sintéticas artificiales, el público general apenas empezaba a abrir los ojos ante los peligros que las sustancias químicas como el DDT, utilizado para rociar campos de cultivo, humedales e incluso nuestros vecindarios, suponían para nuestro hábitat natural. Medio siglo después, la apasionada exploración de Carson de los efectos nocivos de los pesticidas no solo sigue siendo relevante, sino que es un trágico recordatorio de que todavía no hemos resuelto del todo los problemas que señaló hace

más de cinco décadas; en realidad, tanto nuestro entorno como la salud y la supervivencia humanas están más amenazados que nunca.

Igual que a muchas otras personas, me preocupa seriamente hasta qué punto las sustancias químicas se siguen infiltrando en nuestro mundo, en nuestros cuerpos y en nuestros cerebros. Soy tan ecologista como cualquier persona en su sano juicio a quien le inquiete el estado en que se encuentra el aire que respiramos, el agua que bebemos y la tierra en que cultivamos nuestros alimentos, pero, por encima de todo, soy pediatra y padre de dos niños pequeños. Mi educación y formación empezaron en la Universidad de Harvard y en la Facultad de Medicina de Harvard. Recuerdo que, durante el proceso de selección para entrar en la Facultad de Medicina, me pidieron varias veces que explicara mi opinión sobre la propuesta de sanidad universal impulsada por el presidente Clinton. Todo el mundo parecía tener una opinión en un sentido u otro, pero yo no estaba seguro de tener la formación adecuada para poder responder a una pregunta sobre una política tan importante como aquella.

Empecé a preguntar si a los estudiantes se les enseñaba cómo se elaboran las políticas de sanidad y cómo los médicos podían influir en el proceso. No tardé en darme cuenta del poco espacio que se reservaba en el plan de estudios de la Facultad de Medicina para aprender sobre las fuerzas políticas y económicas que moldean la medicina. Lo cierto es que, incluso hoy en día, el plan de estudios típico de las facultades de medicina incluye muy poca materia sobre este tema, especialmente sobre las políticas relacionadas con la salud ambiental y el impacto de las sustancias químicas. Para formarme una opinión más fundamentada, me matriculé en la Escuela de Gobierno Kennedy de Harvard, donde profundicé en las políticas de sanidad y sus dimensiones económicas. Esta experiencia transformó de manera drástica mi forma de pensar en el campo de la asistencia médica. Me di cuenta de que tendría la oportunidad de ayudar a muchas más personas si podía trasladar mi conocimiento en medicina al proceso de influir en unas decisiones que podrían afectar a miles, e incluso millones, de personas.

Poco después de terminar mi residencia pediátrica en el Boston Children's Hospital y el Boston Medical Center, fui aceptado en un programa de becas para trabajar en el despacho de la entonces senadora Hillary Clinton. Se me pidió que me concentrara en dos ámbitos —la salud infantil y la salud ambiental— y me entusiasmó la idea de trabajar en políticas de sanidad para niños. El medio ambiente me interesaba, pero todavía no lo había relacionado con la salud de los niños de una forma demasiado significativa.

El tiempo que pasé trabajando para la senadora Clinton fue otra experiencia transformadora. Me ayudó a ser mucho más consciente del enorme y creciente impacto que tienen las sustancias químicas y otros factores ambientales sobre la salud humana y

el papel que desempeña la regulación en la eliminación o reducción de las exposiciones más nocivas. Terminé mi beca con un nuevo y revitalizado objetivo profesional: estudiar específicamente el impacto de las exposiciones ambientales en los niños y documentar los beneficios que la prevención podía proporcionar al público general.

Tras formarme en medicina ambiental, inicié mi carrera profesional en el punto en el que ciencia, medicina y políticas ambientales se cruzan. Actualmente, mis investigaciones se centran en identificar los factores ambientales, susceptibles de ser evitados, que contribuyen a la obesidad y otras afecciones crónicas en los niños, así como en medir y documentar los costes económicos que resultan de la falta de prevención de los riesgos ambientales. Hoy en día trabajo como profesor asociado de pediatría en la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York, de políticas de sanidad en la Escuela de Graduados en Servicio Público Wagner de la Universidad de Nueva York y en la Escuela de Salud Pública Global de la Universidad de Nueva York. Soy miembro de varios comités nacionales e internacionales que estudian el impacto de las sustancias químicas en los niños. Llevo trabajando en el campo de la salud ambiental cerca de veinte años.

Para mí, este libro supone una extensión de mi compromiso para garantizar que todo el mundo tenga la oportunidad de comprender la amenaza a largo plazo que suponen las sustancias químicas sintéticas y su relación con la disrupción endocrina. También espero ayudarte a profundizar tu comprensión de que, aunque es difícil medir los riesgos en el presente, muchas sustancias químicas tienen la habilidad —y la tendencia— de aparecer al final del camino, cuando ya suele ser demasiado tarde. De hecho, eso es precisamente lo que convierte a este libro en un mensaje tan oportuno y urgente. Cuanto más tardemos en actuar, en utilizar de verdad el poder que ostentamos como ciudadanos, en cambiar nuestros propios hábitos e influir en última instancia en las políticas gubernamentales, mayor será el peligro y mayores serán los efectos en nuestra propia salud y en la salud a largo plazo de nuestros hijos y nietos. Puede que muchos de los riesgos para la salud no sean totalmente evidentes en este momento, pero la ciencia es bastante clara y señala algunas enfermedades, el aumento de la obesidad y, de manera sorprendente, una pérdida de puntos de coeficiente intelectual, que se traduce en limitaciones en la capacidad de ganarse la vida, como posibles consecuencias de la exposición a sustancias químicas.

Puede que todo esto suene siniestro y aterrador, pero te aseguro que en este libro hallarás un mensaje de esperanza, especialmente en los dos últimos capítulos. Descubrirás que hay medidas que puedes tomar para protegerte a ti y a tu familia, y que los beneficios de tu implicación son mucho mayores de lo que te imaginas.

MI HISTORIA

En 2014, me pidieron que organizara el Grupo de Trabajo sobre la Carga de Morbilidad de los Disruptores Endocrinos, un grupo de cerca de treinta científicos procedentes de ocho países que asesora a sus respectivos legisladores sobre los costes de las enfermedades que se pueden vincular a sustancias químicas capaces de provocar una disrupción endocrina en nuestros cuerpos. (A lo largo del libro iré refiriéndome a este grupo de científicos, médicos y otros expertos sobre la disrupción endocrina de reconocimiento internacional.) Nuestros descubrimientos revelaron que, en Europa, las sustancias químicas a las que nos referimos aquí suponen unos costes adicionales asociados a las enfermedades de 163.000 millones de euros al año.^{1,2} En realidad, el grupo estudió menos del 5% de las sustancias químicas de disrupción endocrina conocidas. Así que, con toda probabilidad, todos estos miles de millones de euros no son más que una grave subestimación del problema. Puesto que tuvimos que limitar la cantidad de sustancias incluidas en el estudio, solo pudimos hacernos una ligera idea de los efectos nocivos que suponen todos los miles de sustancias que todavía no hemos tenido oportunidad de examinar. Para garantizar la simplificación de los estudios, decidimos no incluir muchas afecciones y enfermedades que estaban indirectamente relacionadas con la exposición a dichas sustancias químicas, entre ellas el cáncer de próstata, la osteoporosis, el cáncer de mama y ciertas enfermedades autoinmunes (es decir, enfermedades adultas desencadenadas en la infancia, en ocasiones incluso ya en el útero, tras la exposición a los químicos). Incluso los estudios más sofisticados diseñados para comprender estas sustancias químicas solo han sido capaces de rascar la superficie de un problema muchísimo más grave.

En este libro he decidido centrarme en unos cuantos grupos de sustancias químicas porque es importante que me ciña lo máximo posible a las evidencias científicas de mayor calidad. Aunque hay muchos otros grupos de sustancias químicas que pueden presentar riesgos similares, las investigaciones científicas más sólidas y actualizadas se han centrado en los grupos de sustancias aquí descritos. Así, en este libro aprenderás cómo ciertos grupos de sustancias químicas provocan la disrupción de nuestros sistemas endocrinos y dañan nuestra salud de formas irreparables. Aprenderás qué son estas sustancias y dónde se esconden: en tu hogar, en tu lugar de trabajo, en los alimentos que consumes y en parcelas inesperadas de tu entorno cotidiano. También empezarás a entender de qué manera estas sustancias afectan al cerebro y al cuerpo de tus familiares y al tuyo propio, y lo difícil que puede resultar seguirles la pista. A diferencia de una infección, cuyo origen se puede rastrear mediante análisis microbiológicos, las sustancias químicas pueden actuar de forma casi invisible; los chequeos o exámenes clínicos no siempre detectan las exposiciones a estas sustancias, y sus rastros pueden desaparecer mucho antes de que sus efectos se manifiesten.

En este libro se explica:

- cómo entran en nuestros cuerpos las sustancias de disrupción endocrina;

- cómo pueden imitar el comportamiento de nuestras hormonas y qué ocurre cuando lo hacen;
- de qué forma la disrupción endocrina puede contribuir a desarrollar un gran abanico de enfermedades, entre ellas trastornos cerebrales, disrupciones metabólicas como la diabetes de tipo 2 y la obesidad, así como enfermedades reproductivas;
- qué impacto tiene la creciente incidencia de estas enfermedades en los individuos y en la sociedad en general;
- cómo podemos limitar nuestra exposición a las sustancias más preocupantes mientras mantenemos el estilo de vida urbano, suburbano o rural que hayamos elegido;
- cuáles fueron las fuerzas —políticas, económicas y legislativas— que condujeron a la epidemia a la que nos enfrentamos actualmente, cuáles son los defectos del marco regulador y cómo tu poder como consumidor-comprador puede llegar a contrarrestar la carencia de cambios en las políticas, como ocurrió con la eliminación del plomo de la pintura, del bisfenol A (BPA) de los biberones y del Alar del zumo de manzana, entre muchos otros ejemplos.

En estas páginas descubrirás cuáles de los productos que tu familia usa en su vida diaria contienen disruptores endocrinos y qué pasos sencillos e inmediatos puedes dar para paliar sus riesgos. También he incluido algunos estudios de caso para que puedas apreciar los estragos que pueden provocar estas sustancias en la vida real. Los estudios de caso que describo son una recopilación de muchos pacientes que he visto a lo largo de mi carrera, cuyos nombres y detalles he cambiado deliberadamente para proteger su privacidad y enfatizar las conclusiones principales. Aunque muchos investigadores se alejan de la asistencia clínica, hasta la fecha sigo dedicándome a la pediatría clínica y tratando con pacientes y sus familias para seguir viendo de primera mano las situaciones reales que viven las personas de carne y hueso. Por mucho que me dedique al análisis político, la relación con los niños y sus familias centra mis investigaciones y me ayuda a transmitir mejor las implicaciones de mis estudios a los legisladores.

También he incorporado los estudios de investigación más importantes para ayudarte a entender por qué mis compañeros del campo de la disrupción endocrina y yo estamos tan preocupados y por qué tú también deberías estarlo. Hay ciertos actores públicos que restan importancia a estos problemas de salud y afirman que la ciencia se equivoca; hay incluso algunos miembros de la comunidad médica que tratan de minimizar el impacto de estas sustancias, rechazando los estudios que han arrojado resultados claros e irrefutables, estudios que fueron meticulosamente diseñados y replicados por científicos independientes.

Por eso, aunque no pretendo que te obsesiones con los estudios que he incluido en este libro, sí quiero que tengas presente que, mientras las voces impulsadas por las corporaciones intensifican sus ataques contra quienes sabemos lo que está ocurriendo y tratan de convencer al público de la inexistencia de los peligros absolutamente reales de estas sustancias, cada vez es más importante que veas cómo y en qué sentido están destrozando la ciencia y tergiversando los estudios.

No pretendo abrumarte con estadísticas, jerga médica y datos espeluznantes, sino explicarte la trágica historia de los disruptores endocrinos y el caos que están sembrando en la salud humana mediante un análisis sobre el estado de nuestra condición actual, como especie y como planeta, que he podido alcanzar gracias a mi posición de cercanía con quienes están a la cabeza del descubrimiento científico y con las mentes más brillantes de los campos de la disrupción endocrina, la obstetricia, la toxicología, la salud pública y la pediatría, entre otros.

Dado que uno de mis campos de investigación conlleva medir los costes económicos que la exposición a los disruptores endocrinos suponen para la sociedad, también incluiré algunas cifras. La mención de la carga económica no pretende en absoluto subestimar los peligros para la salud, más bien todo lo contrario: puesto que las empresas y los fabricantes de sustancias químicas a menudo discuten sobre los supuestos elevados costes de crear productos más seguros, es indispensable que midamos los costes económicos de la inacción para poder llevar a cabo una evaluación justa y exacta de sus repercusiones. Pronto descubrirás que sale más caro no hacer nada que invertir en productos más seguros y en nuevos reglamentos normativos.

El conocimiento es poder, y espero que este conocimiento te motive para participar en esta oportunidad de desencadenar un cambio trascendental y tomar medidas reales para protegerte a ti y a los tuyos.

Las evidencias más sólidas y tempranas han documentado los efectos de los disruptores endocrinos sobre el cerebro, así que empezaremos por este punto; luego exploraremos lo que sabemos sobre los disruptores endocrinos y sus efectos sobre la obesidad y los riesgos metabólicos; y después examinaremos el papel de los disruptores endocrinos en las enfermedades reproductivas, cada vez más comunes.

Aprovecharé cada uno de estos puntos para hablar de los costes económicos asociados a las enfermedades provocadas por los disruptores endocrinos porque son significativos y reales. Por último, compartiré las historias de algunas personas que he conocido a lo largo de mi carrera clínica y que padecen afecciones que podrían estar relacionadas con la exposición a disruptores endocrinos. Soy cuidadoso con las palabras que escojo. Casi todas las afecciones mencionadas tienen diversos orígenes y factores, y surgen de la suma de la predisposición genética, los hábitos de la persona y los

contaminantes ambientales, y por eso digo que «podrían estar relacionadas» con los disruptores endocrinos. Algunos representantes de la industria y sus científicos utilizan la existencia de esta multiplicidad de factores para restar importancia o refutar la conexión entre las sustancias químicas y las enfermedades. Aun así, de la misma manera que la probabilidad de que la actividad humana contribuya al cambio climático es alta, las evidencias científicas se han ido acumulando hasta el punto de que los científicos están casi cien por cien seguros de que los disruptores endocrinos contribuyen al menos a uno, y probablemente a muchos, de los trastornos metabólicos, reproductivos y del sistema nervioso que estás a punto de descubrir.

Confío en que, al tener conocimiento de estas sustancias químicas y comprender realmente el impacto de esos compuestos en cuestión, te sentirás llamado a concienciar a los demás y a tomar cartas en el asunto. Si he hecho bien mi trabajo, te sentirás más empoderado, más seguro de tu conocimiento y más envalentonado para hacerte oír. No es necesario que nos metamos todos en política; en realidad, yo siempre fundamento mi perspectiva en los conocimientos científicos y en el sentido común.

Mi labor como pediatra, investigador científico y experto en políticas se centra exclusivamente en ayudar a los padres y demás adultos a unir todos los puntos que componen estos descomunales costes para que influyamos por fin en la postura adoptada por los responsables políticos. Nuestra sociedad no logrará que se implementen cambios verdaderos y duraderos por medio de regulaciones hasta que no comprendamos la astronómica carga que el hecho de no controlar de ningún modo la relación entre las sustancias químicas y sus efectos supone para la sociedad, el gobierno y la propia economía. Pero también es de suma importancia que cada uno de nosotros nos hagamos oír. Todos nosotros, ciudadanos de a pie, tenemos el poder y el derecho de influir en las decisiones, ya sea con nuestros tuits o con nuestras billeteras. Nuestras elecciones y nuestros hábitos importan.

Sé que aquí hay mucha información que digerir. Pero debes entender que estas sustancias químicas son reales, son peligrosas y están arraigadas en los estilos de vida de la mayoría de las personas. Y lo más importante de todo es que no van a desaparecer a menos que les plantemos cara con contundencia.

PRIMERA PARTE

LA ERA DE LA DISRUPCIÓN ENDOCRINA

CAPÍTULO 1

¿QUÉ ESTÁ PASANDO?

Ciudad de Nueva York, 1962. Unas cuantas decenas de niños de entre cuatro y doce años corretean en un parque de cemento, trepan por las estructuras y se turnan para montarse en los columpios de acero y en el balancín de madera. Sus gritos de alegría resuenan en el aire, por encima del ruido del tráfico de Nueva York y de los silbidos de los barcos del puerto y de los humos que salen de las chimeneas de las zonas industriales de la ciudad. Son más de las tres de la tarde y el colegio ha terminado por hoy. Casi todas las madres de los niños están sentadas en los bancos cercanos y dejan que los pequeños corran libremente y disfruten de su oasis urbano. Desde mi perspectiva como pediatra, puedo asumir tranquilamente que la mayoría de los niños han sido vacunados; que la tosferina (tos sibilante), el tétano, la difteria y la polio ya no suponen ningún riesgo. Que las paperas y el sarampión también han pasado a la historia. Y es que, con la Ley de Ayuda a la Vacunación de 1962, el gobierno federal empezó a hacerse responsable de la protección de sus ciudadanos más jóvenes y vulnerables contra enfermedades prevenibles y a menudo letales.¹

Veo a algunos niños con cicatrices recientes de varicela o con síntomas de un resfriado, pero al margen de ello, estos niños están excepcionalmente sanos en comparación con las generaciones que los precedieron. Gracias al uso generalizado de las vacunas y al descubrimiento de la penicilina y otros antibióticos, los niños nacidos entre finales de los años cincuenta y principios de los sesenta se beneficiaron de grandes pasos en la investigación médica que los protegieron de un montón de enfermedades infecciosas que históricamente habían afectado a niños pequeños y habían contribuido a unos elevados índices de mortalidad infantil. La mayoría de los niños presentan un peso y una altura dentro de la media y demuestran un entusiasmo físico y mental que surge de su evidente salud física. Representan la diversidad étnica y racial propia de Manhattan que refleja a varias generaciones de inmigrantes procedentes de todo el mundo.

Si tuviera que examinar más de cerca el crisol cultural de este parque, extrayendo y analizando la sangre y la orina de estos niños y sus madres, es más que probable que mis observaciones sobre su buena salud quedaran confirmadas. Y si llevara mis análisis más allá y me fijara en los marcadores de su desarrollo emocional y social, así como en

sus coeficientes intelectuales, los niños presentarían puntuaciones estables y apenas hallaría algún valor atípico.

Ahora imaginemos el mismo parque en el Nueva York de 2019: el parque de cemento se ha sustituido por una superficie de retales de hierba artificial y una superficie esponjosa hecha a partir de neumáticos reciclados. Los columpios de metal y goma han desaparecido, igual que las estructuras trepadoras y el balancín. Ahora, los niños juegan en un laberinto de escaleras, toboganes y construcciones que parecen sacadas de un gimnasio. Los colores son llamativos —azul, amarillo, rojo, verde y naranja chillón—, un arcoíris que promete diversión sin riesgos. Los mismos chillidos de alborozo abundan mientras los niños corren y se persiguen. La ciudad que los rodea es más ruidosa; los silbidos de los barcos y de las chimeneas han desaparecido. Las calles y el aire parecen más limpios, y cuando te fijas en los bancos cercanos, las madres, los padres y demás cuidadores tienen un teléfono inteligente en la mano.

Si me fijo más detalladamente en este parque actual, observo otras diferencias notables. En general, los niños son más grandes y corpulentos. Un niño de nueve años puede aparentar doce debido a su metro y medio de estatura. Una niña de ocho años tiene pechos y caderas propios de una chica de catorce. Los adultos también han cambiado: la mitad presentan sobrepeso, muchos de los cuales rayan la obesidad.

Y si tuviera que examinar a estos niños y a sus cuidadores más de cerca mediante un examen físico y psicológico detallado, hallaría otros rasgos alarmantes: al menos uno o dos habrían sido diagnosticados con trastorno del espectro autista;² algunos presentarían discapacidades intelectuales significativas; y más del 13% de los niños y más del 5% de las niñas tendrían TDAH.³ Muchos de los niños tendrían alguna alergia alimentaria⁴ y presentarían indicios de afecciones que solían verse únicamente en ancianos y enfermos, como la diabetes, el colesterol alto y la hipertensión. Si me adentrara en sus futuros, muchos de esos niños terminarían presentando un recuento de espermatozoides bajo y muchas de esas niñas desarrollarían problemas reproductivos, entre ellos endometriosis e infertilidad. En pocas palabras: la biología y la fisiología básicas de los niños ha cambiado en cuestión de una o dos generaciones.

¿Qué está pasando aquí?

CONTAMINANTES INVISIBLES

¿Qué ha cambiado tan radicalmente en estos cincuenta y siete años para que la constitución y la salud subyacentes de estos niños y otros como ellos se haya deteriorado hasta ese punto? ¿Qué ha desencadenado y ha provocado la aparición temprana de enfermedades graves que hace tan solo una generación eran consideradas extremadamente raras?

Aunque la combinación de grupos étnicos puede haber cambiado, el número total de personas que viven en Nueva York se ha mantenido bastante estable desde 1962. Y, en términos generales, la ciudad ha mejorado. La propia ciudad ha sobrevivido a más de una crisis fiscal y al destripamiento y derribo de sus barrios más pobres, pero desde entonces ha prosperado, alzándose como un ave fénix, y ha alcanzado nuevas alturas. La contaminación del aire se ha reducido; el acceso a la asistencia médica ha aumentado; las leyes municipales garantizan refugio a cualquiera que lo solicite. A pesar de que los precios de la vivienda han subido considerablemente, la ciudad en su conjunto ahora ofrece una mayor protección a los más vulnerables.

Pero esta historia no trata sobre la ciudad de Nueva York, sino sobre cómo los entornos físicos de todas las comunidades están bajo el asedio de los disruptores endocrinos que nos rodean. Esta historia trata sobre cómo la introducción y el aluvión de cientos, si no miles, de sustancias químicas han cambiado literalmente —y cuando digo «cambiado» quiero decir «dañado»— los cuerpos y los cerebros de millones de personas. Esta historia trata sobre cómo muchas de las enfermedades pueden no estar afectando todavía de manera visible a los adultos, pero sí afectarán a sus descendientes, a una generación o quizá más. Esta historia pone de manifiesto cómo las superficies de las comunidades a las que consideramos nuestro hogar —ya sean urbanas, suburbanas o rurales— ocultan una terrible amenaza para la salud y los futuros de nuestros hijos y nietos.

¿Es todo esto una simple consecuencia del estilo de vida del primer mundo? Sí y no.

Muchas de estas enfermedades se han atribuido a los estilos de vida sedentarios, a los enormemente apetecibles alimentos procesados repletos de azúcar, a la falta de ejercicio, y a la falta de acceso a frutas y verduras frescas. La secuenciación del genoma humano ha permitido identificar algunos de los orígenes de enfermedades crónicas como la diabetes y la obesidad, de trastornos cerebrales como el TDAH y el autismo, y de problemas reproductivos que incluyen la endometriosis, el bajo recuento de espermatozoides y la infertilidad, tanto femenina como masculina. Sin embargo, cuanto más acercamos la lupa, más compleja se vuelve la situación. Hay estudios que demuestran que las exposiciones ambientales pueden modificar la expresión génica (sin cambiar la secuencia codificadora) y conducir a enfermedades y disfunciones. Esto sugiere que hay otros factores, escondidos en lo más recóndito, que desencadenan este tremendo aumento de las llamadas enfermedades asociadas al estilo de vida.

Lo que ahora sabemos, gracias a la riqueza y variedad de los estudios llevados a cabo en todo el mundo, es que entre estos factores ocultos se encuentran las exposiciones ambientales a sustancias químicas que han penetrado el suelo, las granjas y los alimentos; los cosméticos, los productos de higiene y los muebles de nuestras

casas; y los espacios abiertos tales como jardines, céspedes, campos y parques de ocio. Las evidencias más sólidas que relacionan las causas y los efectos están vinculadas a cuatro grandes categorías de sustancias químicas, pero se conocen al menos mil sustancias más que constituyen disruptores endocrinos. Y es un cálculo a la baja, ya que muchas sustancias no han sido examinadas y, por lo tanto, se libran del escrutinio de los científicos y de la comunidad médica.

Las sustancias químicas sobre las que se dispone de evidencias más sólidas en cuanto a sus efectos sobre la salud son los pesticidas, los retardantes de llama, los plastificantes y los bisfenoles, los cuales se utilizan en el revestimiento de las latas de alimentos y bebidas. Inicialmente se pensó que, para causar daños, estas sustancias debían permanecer en el organismo, como ocurre con las infecciones virales o bacterianas. Ahora observamos que, a pesar de que las propias sustancias suelen ser excretadas a los pocos días, dejan tras de sí una serie de efectos duraderos. Y aquí viene lo más aterrador: los efectos de este contacto químico pueden hacerse visibles años después y ser incluso transmitidos a la siguiente generación. A esto es a lo que yo llamo el impacto «relámpago» de estas sustancias nocivas. Se ha demostrado que tienen efectos potentes, duraderos y que cambian la vida de todos, pero especialmente las de los bebés y los niños pequeños, cuyos órganos todavía se están desarrollando, en los que provocan problemas como:

- coeficiente intelectual más bajo
- obesidad
- diabetes de tipo 2
- defectos de nacimiento
- infertilidad
- endometriosis
- trastorno de déficit de atención/hiperactividad
- fibromas
- recuentos bajos de espermatozoides
- cáncer de testículo
- cardiopatías

- autismo

- cáncer de mama

Puede que te estés preguntando cómo es posible que un grupo de afecciones tan diversas tengan algo en común. Pero lo tienen, y se trata de un marcador de disrupción endocrina directamente relacionado con cualquier sustancia química individual o con la combinación de miles de sustancias que todavía no están reguladas por Estados Unidos y que se siguen fabricando y utilizando en el ámbito comercial en cientos de productos.

A pesar de que todavía no hemos estudiado todas las sustancias químicas que están presentes en nuestros hogares, alimentos y entorno, los estudios apuntan a vínculos altamente probables, cuando no definitivos, entre estos cuatro grupos de sustancias y enfermedades de al menos tres sistemas que resultan esenciales para tener una buena salud: el sistema cerebral y nervioso, el metabolismo y la función reproductiva.

¿QUÉ ES LA DISRUPCIÓN ENDOCRINA?

La palabra «endocrina» hace referencia al sistema de hormonas (mensajeras químicas que el cuerpo produce y utiliza). La disrupción endocrina es, en los términos más sencillos, cualquier perturbación en el funcionamiento correcto de las hormonas en nuestro organismo causada por la exposición a sustancias químicas sintéticas. En ocasiones, las sustancias químicas imitan la actividad de una hormona al adherirse a los receptores, lo que provoca que se produzca y/o libere demasiada cantidad de una hormona determinada. En otros casos, estas sustancias bloquean la activación de una hormona o provocan una disminución en la producción o circulación de una hormona por la sangre. Cuando una sustancia química externa altera el funcionamiento esperado de una hormona, puede causar anomalías en las células y los tejidos, y los sistemas de órganos como el cerebro o los órganos reproductivos pueden verse afectados negativamente, lo que en última instancia contribuye a la aparición de enfermedades y disfunciones. Cuanto más aprendemos sobre los genes, las proteínas y las pequeñas moléculas de las células, más conscientes somos de que dichas sustancias químicas pueden alterar las funciones hormonales de formas muy sutiles, como por ejemplo mediante el aumento o reducción de la producción de genes sin llegar a modificar el código genético.⁵

EL PUNTO DE INFLEXIÓN DE LA DISRUPCIÓN ENDOCRINA

Si bien es cierto que algunos libros y publicaciones científicas anteriores habían hecho sonar las alarmas en cuanto a la disrupción endocrina, fue una declaración científica emitida por la Endocrine Society en 2009 la que puso oficialmente esta cuestión en el mapa médico y científico.⁶ Los 17.000 miembros de la Endocrine Society son científicos y médicos que ejercen la endocrinología en 120 países, lo que la convierte en «la organización más antigua, de mayor envergadura y más activa del mundo dedicada a la investigación sobre las hormonas y al ejercicio clínico de la endocrinología». En 2012, la Organización Mundial de la Salud y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente publicaron un informe que calificaba a los disruptores endocrinos de ser «una amenaza global y creciente para la salud pública».^{7,8} Tres años más tarde, la Federación

Internacional de Ginecología y Obstetricia publicó sus propias recomendaciones e hizo un llamamiento para que se tomaran medidas de inmediato y así evitar daños.⁹ Más tarde, en 2015, una segunda declaración de la Endocrine Society documentó un mayor número de evidencias científicas —1.333 referencias— y una mayor preocupación por los disruptores endocrinos y sus efectos sobre la salud humana.¹⁰ Y ya en julio de 2018 la Academia Americana de Pediatría alertó sobre las sustancias químicas sintéticas que se añaden de forma deliberada o inadvertida a los alimentos y los contaminan, e instó tanto a las familias como a los legisladores a actuar con la máxima urgencia.¹¹ Estas organizaciones internacionales de primer nivel lo están diciendo alto y claro: las evidencias no dejan de crecer; ha llegado el momento de tomar medidas concretas.

ACCIÓN *VERSUS* INACCIÓN

Hace mucho tiempo que los órganos reguladores de Estados Unidos son conocedores de las conexiones entre las enfermedades relacionadas con el sistema endocrino y los miles de sustancias químicas que siguen sin ser reguladas. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades llevan a cabo encuestas frecuentes entre la población de Estados Unidos, y los análisis de sangre y orina de una muestra representativa de la población forman parte del proceso. Estas encuestas confirman que la presencia de disruptores endocrinos químicos en los organismos de los estadounidenses es bastante común. En una encuesta de 2013-2014, el 95% de los adultos presentaban niveles detectables de bisfenol A y prácticamente todos presentaban niveles detectables de un ftalato que se encuentra de manera habitual en los recipientes de comida, el di(2-etilhexil), también conocido como DEHP.¹²

Por mucho que los padres de todo el país escojan con cuidado productos cuyas etiquetas aseguran que no contienen BPA, puede que no sean conscientes de la infinidad de otras fuentes de sustancias químicas nocivas y de disruptores endocrinos a las que pueden estar exponiendo a sus hijos sin saberlo.

Se ha permitido que las empresas estadounidenses sigan produciendo, comercializando y distribuyendo estas sustancias químicas con la excusa de estar ofreciendo productos de mayor calidad a los consumidores o de suponer beneficios para la producción de alimentos. La industria se escuda en una enorme nube de desinformación para afirmar que estas sustancias son «seguras». Y, como consecuencia, todos nosotros —los habitantes de este país, de este continente y de este planeta— seguimos estando expuestos a estas perjudiciales sustancias a diario.

La Unión Europea ha puesto en marcha el proceso de regulación de muchas de estas peligrosas sustancias, pero hasta la fecha, en Estados Unidos no se ha hecho más que obstaculizarlo. Deja que te describa otra situación que refleja esta discrepancia entre las regulaciones en Europa y Estados Unidos.

Imagina que estás comprando en cualquiera de los centros comerciales de Estados Unidos para preparar unas vacaciones en familia. Compras champú, pasta de dientes, algo de ropa nueva y algo para picar en el avión. Al mismo tiempo, en Francia o Alemania otra familia está haciendo lo mismo, organizándose con ilusión para pasar una semana en la playa. La familia europea sigue unos pasos similares y adquiere productos de higiene personal, algunas prendas de ropa y algo de comida para la despensa de la casita de la playa.

Si pudiera tomar una muestra de sangre y de orina de ambas madres, hallaría una diferencia significativa en la cantidad y el volumen de sustancias químicas sintéticas en sus organismos. La mujer estadounidense media presentaría niveles de retardantes de llama bromados que se considerarían enormemente elevados en Alemania o Francia.

Desde 2003, Europa ha prohibido 1.300 sustancias químicas de productos cosméticos de las que se sabe que provocan cáncer, mutaciones genéticas, problemas reproductivos o defectos de nacimiento.¹³ En 2006, Europa aprobó un reglamento para el registro, evaluación, autorización y restricción de sustancias químicas llamado REACH (por sus siglas en inglés) que exige que las sustancias químicas que se encuentran habitualmente en los productos de cuidado personal, alfombras y moquetas, prendas de vestir y alimentos se revisen en busca de efectos potenciales sobre la salud y, de ser necesario, se sustituyan por alternativas más seguras. En comparación, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) solo ha prohibido o restringido el uso en productos cosméticos de once sustancias químicas.¹⁴

También hace tiempo que sabemos que las sustancias químicas que se usan como retardantes de llama son peligrosas. Puede que recuerdes ese material parecido al plástico que se usaba en los pijamas de los niños o los materiales ignífugos que se utilizaban para evitar que algunos muebles, como los colchones o los sofás, prendieran fuego. En 1975, la ley de California exigía que se sometiera a los rellenos de espuma de los muebles a un «test de llama abierta». Los materiales como la espuma de poliuretano se ponían en contacto con una llama pequeña, como la de una vela, durante un mínimo de doce segundos, y resultaba más fácil superar la prueba si los muebles habían sido tratados con retardantes de llama bromados. Tuvieron que pasar décadas —hasta 2013, cuando estas sustancias se asociaron con daños en el cerebro fetal en desarrollo— para que se revisara la ley, de forma que se mejorara la seguridad antiincendios sin tener que usar retardantes de llama químicos.¹⁵

En Europa nunca se implementó tal requisito y los fabricantes europeos empezaron a retirar de manera gradual el uso de retardantes de llama bromados en la década de 1990, y fueron finalmente prohibidos en 2006. Aunque existen otras diferencias entre las políticas de Estados Unidos y de Europa en cuanto a los retardantes de llama químicos,¹⁶ la ley de California dio lugar a grados de exposición distintos entre Estados

Unidos y Europa, que se han documentado en numerosas ocasiones a lo largo de la pasada década.¹⁷ A pesar de que estas sustancias ya se están retirando poco a poco, existe toda una categoría de retardantes de llama organofosforados que está sustituyendo a los bromados. No me centraré en ellos en este libro porque apenas está empezando a aparecer información sobre estas sustituciones, pero algunos estudios relevantes —entre los que se encuentran los de Heather Patisaul y Scott Belcer de la Universidad Estatal de Carolina del Norte— han observado una acumulación de estos químicos en placentas, efectos en el desarrollo cerebral de las ratas y cambios de expresión en genes que resultan cruciales en la metabolización de lípidos y carbohidratos.^{18,19,20}

El presidente Obama firmó una actualización de la Ley de Control de Sustancias Tóxicas en 2016 para mejorar la revisión de las sustancias químicas y garantizar así su seguridad, pero es poco probable que la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA, por sus siglas en inglés) cuente con los fondos o el apoyo político necesarios para evaluar los miles de sustancias químicas que carecen de suficientes datos de experimentación.²¹ En los primeros días de la administración Trump hemos presenciado algunos intentos de socavar la recién revisada ley. Aunque Estados Unidos le ha llevado la delantera a Europa en cuanto a la limitación de la exposición a ciertos pesticidas, el antiguo administrador de la Agencia de Protección Ambiental, Scott Pruitt, ignoró los hallazgos de múltiples estudios exhaustivos con el argumento de que se trataba de «resultados predeterminados» y denegó la petición de que se pusiera fin al uso agrícola del clorpirifós, un pesticida organofosforado que se ha demostrado que daña el cerebro en desarrollo al afectar al funcionamiento de la tiroides durante el embarazo.²² La Agencia de Protección Ambiental fue criticada duramente tras tomar esta decisión y en agosto de 2018 un tribunal federal ordenó a dicha agencia que prohibiera el uso agrícola del clorpirifós.

La razón por la que Europa prohibió los retardantes de llama bromados —usados para evitar que muebles, dispositivos electrónicos y electrodomésticos se incendien— es muy clara. Las evidencias que relacionan estas sustancias con determinados efectos en los cerebros en desarrollo son sumamente contundentes, puesto que existen estudios independientes sobre distintas poblaciones en todo el mundo que han mostrado resultados similares y han presentado observaciones coherentes con las obtenidas en las pruebas de laboratorio.

Puede que te estés preguntando cómo es posible que estas sustancias químicas provoquen daños cerebrales. Puede que cuestionen la idea de que el gobierno y los legisladores puedan ignorar o hacer la vista gorda ante los estudios que demuestran las conexiones entre los disruptores endocrinos y las enfermedades. Es innegable que hemos sido testigos de considerables polémicas mientras los padres y los médicos tratan de lidiar con toda esta información. Pero lo cierto es que los drásticos aumentos

que estamos viendo en enfermedades que solían ser raras son muy reales, y que ninguno de nosotros —tampoco nuestros hijos y nietos— somos inmunes a ellas.

¿CÓMO DECIDIMOS CUÁNDO TOMAR MEDIDAS?

Hace poco más de cincuenta años, en pleno debate sobre el tabaco, sir Austin Bradford Hill dio una conferencia trascendental sobre cuándo y cómo podemos estar absolutamente seguros de la causalidad o de la relación de causa y efecto entre dos hechos determinados. Dejó claro que no existe ninguna norma estricta para determinar si una asociación es causal, puesto que en gran medida depende del contexto de la enfermedad y de las circunstancias concretas de cualquier individuo. Hill puso el ejemplo de la restricción del uso de un medicamento para paliar las náuseas matutinas en las mujeres embarazadas, sugiriendo que se podrían tomar medidas sobre la base de «evidencias relativamente pequeñas», ya que «no hay ningún tipo de duda de que esta buena mujer y la industria farmacéutica sobrevivirán». Cuando se trata de un cancerígeno profesional, un volumen «razonable» de evidencias basta para que los legisladores intervengan y prevengan. Este consejo resulta crucial porque muchas personas (e incluso científicos) han usado de manera errónea la palabra *causalidad*.²³

De la causalidad nunca se puede estar seguro; ni siquiera los ensayos controlados aleatorizados que se utilizan para los medicamentos logran demostrar siempre la causalidad. Constantemente observamos fenómenos y los comparamos con nuestra experiencia humana, ajustando nuestras interpretaciones a medida que avanzamos. Lo mejor que podemos hacer, como científicos, es poner la información sobre la mesa junto a todas las dudas e interpretar la probabilidad de que exista un fenómeno científico, de forma muy similar a lo que han hecho los científicos que estudian el cambio climático. Yo mismo a menudo tengo que luchar contra la delgada línea que separa la correlación de la causalidad, y muchos otros científicos se enfrentan al mismo dilema. Lo habitual es que la investigación plantee nuevas preguntas en lugar de proporcionar respuestas que nos ayuden a comprender los fenómenos humanos. Ahora bien, la pregunta de si se debe prevenir de forma proactiva no depende de la presencia o ausencia de causalidad.

Igual que si fueras el miembro de un jurado, debes desarrollar tus propias impresiones. ¿Es la preponderancia de la evidencia argumento suficiente para tomar medidas con el objetivo de prevenir enfermedades que en ciertos casos no se harán visibles hasta dentro de diez o veinte años, incluso más? ¿O debemos disponer de evidencias que planteen más que una duda razonable? Mi propio camino como científico, pediatra y padre me ha permitido formarme una opinión. Me esforzaré al máximo para concentrarme únicamente en «los datos» para que tú puedas formarte la tuya.

Así de complicada es la tarea científica.

LAS BUENAS NOTICIAS Y POR QUÉ MEDIMOS LOS COSTES

A pesar de lo urgente que es la situación, también hay buenas noticias: en el pasado, ya hemos logrado eliminar sustancias químicas de nuestro entorno. Fijémonos por ejemplo en el plomo, el amianto, el mercurio, el arsénico y el tabaco. Nos costó muchos años y tuvimos que enfrentarnos a la resistencia de las corporaciones, pero los científicos y los médicos lograron por fin convencer a los legisladores de los efectos nocivos de dichas sustancias. Nadie discute el hecho de que la exposición a estas sustancias provoca daños permanentes en el organismo y especialmente en el cerebro en desarrollo, y que las consecuencias para toda la vida incluyen una reducción del potencial cognitivo, problemas conductuales y emocionales, falta de atención y otras dificultades que a

menudo requieren de apoyo también en la edad adulta. Afortunadamente, hoy disponemos de regulaciones que nos protegen de los conocidos peligros de estas sustancias.

Uno de los resultados más importantes de los estudios sobre el plomo, el amianto y el mercurio fue la comprensión de los enormes costes que los peligros de estas sustancias químicas suponían para la sociedad en su conjunto. Porque, aunque un padre o madre no advierta los sutiles efectos de las sustancias químicas ambientales en el desarrollo cerebral de sus hijos, las consecuencias que tienen en la población general son profundas. En el caso del plomo, por ejemplo, existen muchos estudios que han demostrado que incluso una baja exposición puede alterar de forma permanente la función cerebral y provocar una disminución del coeficiente intelectual. Ahora imagina por un momento que el estadounidense medio perdiera unos cinco puntos de coeficiente intelectual. Si el coeficiente intelectual medio se encuentra cerca de los cien puntos (lo que significa que el 2,5% de la población se encuentra por debajo de los setenta puntos, que es la definición convencional de la discapacidad intelectual), la pérdida de cinco puntos significaría que 3.400.000 personas presentarían discapacidades intelectuales. Para ser exactos, eso supondría un aumento del 57%, lo que significa que el número de estadounidenses con discapacidades intelectuales aumentaría de 6.000.000 a 9.400.000.²⁴

Desde el punto de vista económico, los estudios llevados a cabo han estimado una y otra vez que cada niño nacido en Estados Unidos con un nivel medio de inteligencia ganará aproximadamente un millón de dólares a lo largo de su vida. Toda reducción de puntos de coeficiente intelectual supone una pérdida del 2% (o veinte mil dólares) en el potencial de generar ingresos. Teniendo en cuenta que cada año nacen cuatro millones de niños, la disminución de un punto en el coeficiente intelectual en el total de la población de niños nacidos en un año determinado supone la reducción de ochenta mil millones de dólares en potencial de generar ingresos a lo largo de la vida, y por extensión, una pérdida equivalente en la productividad económica general. Esta pérdida es todavía más significativa —e incluso pasmosa— si contamos no solo la pérdida de coeficiente intelectual sino también el aumento de TDAH, obesidad, enfermedades reproductivas, cánceres y cardiopatías, además de todas las demás afecciones derivadas de los miles de sustancias químicas que siguen sin estar reguladas y siguen afectando negativamente al potencial de generar ingresos.

Cuando el plomo se retiró de la gasolina en la década de 1970, los niveles de este metal pesado cayeron en unos doce microgramos por decilitro, lo que correspondió a una subida en el coeficiente intelectual de entre 2,2 y 4,7 puntos en los niños nacidos en la década de los años 2000 en comparación con los niños nacidos en la década de 1970. Hasta la fecha, y puesto que los niños no están expuestos al plomo en la gasolina, se estima que la productividad económica de Estados Unidos ha aumentado entre 110.000

millones y 319.000 millones de dólares.²⁵ Sí: cada uno de los trescientos millones de estadounidenses obtenemos el equivalente de hasta mil dólares en devolución de impuestos todos los años porque hicimos lo correcto y eliminamos el plomo de la gasolina en los años setenta.

A escala global, la retirada del plomo de la gasolina sigue proporcionando un estímulo económico anual de 2.450.000 millones de dólares, el equivalente al 4,3% del producto interior bruto (PIB) mundial.²⁶ Sí, has leído bien. Esa es la correspondencia entre el coeficiente intelectual y el potencial de generar ingresos. (Teniendo en cuenta que algunas pinturas todavía contienen plomo, podemos seguir apuntando a un 1% de pérdida global en el PIB.²⁷)

Los estudios científicos sobre la contaminación por plomo incitaron cambios en las políticas públicas de forma que se regulara el uso de este metal pesado en la gasolina y otros productos en Estados Unidos. Pero los costes y la pérdida de oportunidades económicas derivados de otras sustancias químicas, especialmente los disruptores endocrinos, todavía perduran.

A medida que avance este libro todavía te costará más asimilar esta información, pero afortunadamente la encontrarás enmarcada en un contexto de fuentes fiables y cercanas que no solo te ayudarán a entender el panorama general, sino que también te proporcionarán herramientas concretas que te animarán a tomar medidas. No pretendo asustarte, sino invitarte a que te sientas lo más esperanzado, optimista y empoderado posible.

A menudo resulta difícil e incómodo escuchar y aceptar una realidad nueva, porque a todos nos cuesta cambiar de forma de pensar y abrirnos a la posibilidad de que hayamos estado en peligro sin ser conscientes de ello. Lo entiendo perfectamente. Aceptar la verdad sobre estas nocivas sustancias puede provocar aprensión, dudas y miedo. Pero te pido que, a medida que leas, recuerdes que es mucho lo que puedes hacer tanto para protegerte a ti mismo y a los tuyos como para poner fin a este desenfreno químico.

CAPÍTULO 2

SIGAMOS EL RASTRO DE LAS PISTAS HORMONALES

El hecho de permitir que las sustancias químicas se infiltren en nuestro entorno —desde el suelo hasta el mar y los alimentos que consumimos— no es nuevo. Hace dos mil años, los sumerios utilizaban compuestos a base de azufre para controlar a los insectos y los ácaros. En Europa, la revolución industrial trajo consigo métodos de control de plagas para acelerar la producción agrícola. Preocupados por sus cultivos, los agricultores aceptaron encantados la promesa de productos que protegerían sus cosechas —y sustentos— ante todo tipo de insectos, hongos y otras amenazas naturales que afectan a las plantas. Y, aunque algunos de estos productos eran de origen natural, no dejaban de ser perjudiciales. Por ejemplo, a finales del siglo XIX se utilizaban pesticidas que contenían arsénico para evitar que los escarabajos dañaran las patatas. A medida que se generalizó el uso del plomo en la pintura, se combinó con derivados del arsénico para crear pesticidas de plomo y arsénico que gozaron de gran popularidad.

El siglo XX trajo consigo otra oleada de opciones sintéticas para el control de plagas. Los pesticidas organofosforados, por ejemplo, se desarrollaron inicialmente como agentes nerviosos para uso en humanos durante la Segunda Guerra Mundial. Estas sustancias alteraban el funcionamiento normal del cerebro al bloquear la degradación de un neurotransmisor (la acetilcolina) que usan las neuronas para comunicarse entre ellas. Así, se determinó que resultaban efectivos para el exterminio de insectos mediante el mismo mecanismo, pero con unas concentraciones de exposición mucho menores. Entonces se creyó que la diferencia entre los humanos y los insectos bastaba para protegernos, y la industria de los pesticidas trabajó conjuntamente con el gobierno federal y el Congreso para diseñar una legislación sobre «un etiquetado veraz». La Agencia de Protección Ambiental no existía en 1947, cuando se aprobó la Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas, y el Departamento de Agricultura de Estados Unidos era la agencia encargada de gestionar estos asuntos. La Administración de Alimentos y Medicamentos ganó autoridad y actuó como supervisora en las enmiendas de 1958 y 1960 de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de Estados Unidos, la cual prohibía el uso de pesticidas reconocidos como cancerígenos en alimentos.

Si echamos la vista atrás, es evidente que estos intentos de proteger los alimentos de las sustancias químicas y otros compuestos que pueden resultar nocivos para la salud humana fueron poco entusiastas. La cláusula Delaney, que prohibía el uso de cualquier sustancia química que provocara cáncer como aditivo en los alimentos, independientemente de la dosis que fuera necesaria para la aparición de la enfermedad, se eliminó en 1996.¹ En un contexto regulador tan débil como este, tan parecido al

actual, las corporaciones siguieron desarrollando e introduciendo miles de sustancias químicas más en productos que se utilizaban en más de 160 millones de hectáreas de tierras de cultivo.

Fijémonos por ejemplo en el dicloro difenil tricloroetano, comúnmente conocido como DDT, que fue desarrollado por un científico alemán en 1873 para acabar con los insectos que propagaban enfermedades como la malaria y el tifus. En la década de 1940, otro científico, el Dr. Paul Müller, descubrió que el DDT era un insecticida agrícola efectivo, y las corporaciones empezaron a producirlo y comercializarlo a gran escala como pesticida para los cultivos y los espacios abiertos. Pronto se hizo patente que el DDT era capaz de viajar largas distancias y permanecer en el ambiente durante años. También se acumulaba en los tejidos adiposos y se asoció con el desarrollo de cáncer de mama y de otros tipos. Y, aun así, a pesar de las evidencias que demostraban que el DDT era peligroso para los humanos, se siguió utilizando. Müller recibió el Premio Nobel de Medicina en 1948. A pesar de que la Agencia de Protección Ambiental prohibió el DDT en 1972, el medio ambiente y nuestros cuerpos todavía presentan evidencias de la exposición a la que fueron sometidos. Basta con preguntarle a Anderson Cooper, en cuyos análisis de sangre y orina descubrimos niveles detectables de DDT durante el documental *Planeta en peligro* emitido por la CNN en 2007. Pero ya hablaremos de su caso más adelante.

Entonces, si tanto los expertos que trabajaban en laboratorios científicos como los miembros de las corporaciones conocían los riesgos, ¿por qué permitieron que se siguiera produciendo y utilizando? Dudo que quisieran provocar daños en las personas de forma intencionada, pero puede que se consolaran con el argumento— tan práctico como miope— al que yo llamo «inocente hasta que se demuestre lo contrario».

Tal como señala el ecologista Will Allen, ya en 1929 el *American Journal of Health* publicó un estudio que demostraba que algo más de trece millones de kilos de arseniato de plomo y trece millones de kilos de arseniato de calcio —ambos reconocidos como tóxicos— fueron hallados en alimentos y otros materiales usados por personas, como algodón, carbón y materiales de construcción.² El clima de posguerra forzó el inicio de una era de «mejor calidad de vida mediante la química», un eslogan que DuPont utilizó durante casi cincuenta años. El creciente uso de las sustancias químicas sintéticas fue recibido con entusiasmo para la fabricación de electrodomésticos, prendas de vestir y tapizados resistentes a las llamas, y plásticos. Sí, había algunas señales de alarma, como muertes derivadas de manzanas envenenadas por culpa del arsénico de los pesticidas, pero los casos eran poco comunes, igual que hoy en día. Y la química sintética ofrecía grandes esperanzas para el tratamiento de las enfermedades y mejoraba la salud. En la década de 1940 se creía que el dietilestilbestrol (DES) era una medicina milagrosa que reducía las complicaciones del embarazo y los abortos espontáneos al actuar como un

estrógeno sintético. Más de setenta años después, estamos descubriendo nuevas consecuencias en los nietos de las embarazadas que tomaron ese medicamento.

Entonces, ¿qué nos pasa? ¿Por qué nos cuesta tanto actuar en aras de la seguridad y ponerla en práctica? ¿Por qué las grandes empresas siempre parecen tener el control sobre la protección del consumidor?

LAS VOCES QUE SE HACEN OÍR

Afortunadamente, Estados Unidos siempre ha sido un país que permite, o más bien estimula, que haya voces que hablen sin reservas y carguen contra las ideas establecidas, algo que ha ocurrido especialmente en el campo de las ciencias ambientales. Rudolf Steiner a finales del siglo XIX, Rachel Carson a principios de los años sesenta, Theo Colborn y Pete Myers en los años noventa, y muchos otros a quienes he tenido el honor de conocer y con los que he podido trabajar, han hablado sin tapujos sobre los peligros de las sustancias químicas. Rachel Carson abrió nuevos caminos con su libro superventas *Primavera silenciosa*, en el que reunió evidencias convincentes sobre la conexión entre las sustancias químicas y las muertes de animales; la destrucción de océanos, lechos de ríos, praderas y tierras de cultivo; y los efectos nocivos en las personas. En concreto, habló del DDT como ejemplo de que «la guerra química no se gana jamás, y toda forma de vida se ve atrapada en su violento fuego cruzado». ³ Pero también se mostraba esperanzada al señalar que «[G]ran parte del conocimiento necesario ya está a nuestro alcance, solo que no lo utilizamos». Hablaba del año 1962, y nuestro conocimiento no ha hecho más que crecer. No sorprende que, tras la popularidad de *Primavera silenciosa*, las corporaciones químicas, la Asociación Médica Americana y las empresas agricultoras industriales trataran de menoscabar a Carson y los estudios y afirmaciones que había incluido en su libro. Por suerte, tal como Will Allen señala en su ampliamente documentada cronología del progreso ambiental como muestra de apoyo hacia Carson, el Comité Asesor de Ciencia del presidente expresó su respaldo a Carson y a su trabajo.

Poco después, entre 1966 y 1969, a siete mujeres jóvenes de entre quince y veintidós años se les diagnosticó un tipo extremadamente raro de cáncer vaginal en el Hospital General de Massachusetts. En este hospital, nadie había visto estos cánceres antes de 1966. Aunque se habían escrito informes de caso de este tipo de cáncer, siempre habían afectado a mujeres de edad mucho más avanzada. Los casos de estas mujeres jóvenes sorprendieron a los médicos del Hospital General de Massachusetts y se inició una investigación sobre sus causas. Se descubrió que ninguna de las mujeres había utilizado tampones ni se había dado duchas vaginales, solo una de ellas había mantenido relaciones sexuales anteriormente y ninguna había tomado pastillas anticonceptivas. Estas evidencias llevaron a que los preocupados médicos, encabezados por Arthur Herbst, consultaran los informes de nacimiento de las pacientes. ¿Qué fue lo que

encontraron? Una característica común a los siete casos salió a la luz: a las madres de todas las pacientes les habían administrado dietilestilbestrol (DES) durante el embarazo. Un octavo caso que seguía el mismo patrón se identificó en otro hospital de Boston.⁴

Los investigadores quisieron ir más allá para evaluar si el dietilestilbestrol constituía una diferencia clave, y para ello relacionaron cada caso con otras cuatro chicas en función de la fecha y el hospital de su nacimiento. Otros datos recabados de los informes de nacimiento incluían el peso, la edad en la que empezaron a tener la menstruación, complicaciones en el embarazo, uso de otras medicaciones durante el embarazo, enfermedades durante la infancia tanto de las madres como de las chicas, historial de amigdalectomía, animales domésticos, tabaquismo, ocupación y formación de padres y madres, uso de cosméticos por parte de madres e hijas, etcétera. Solo un factor presentó una diferencia significativa: todas las chicas que tenían ese cáncer nacieron de madres que tomaron dietilestilbestrol, y todas las chicas que no tenían cáncer nacieron de madres que no lo habían tomado. Se calculó que las probabilidades de que esta diferencia hubiese ocurrido de forma aleatoria eran del 0,001%. (La mayoría de los científicos consideran que el límite para determinar que una asociación es significativa y digna de seguir siendo cuestionada o motivo de preocupación se encuentra en el 5%.) Los hallazgos del ya notorio estudio sobre el DES se publicaron en el *New England Journal of Medicine* en 1971 y se sigue considerando que constituyeron un antes y un después, ya que sentaron las bases de gran parte del conocimiento que hoy tenemos sobre los disruptores endocrinos. Los niños que nacieron de madres que habían tomado dietilestilbestrol pasaron a ser conocidos como «niños DES». Estos hallazgos procedían de una población que había sido expuesta deliberadamente a una cantidad de estrógeno sintético que provocaba efectos clínicos, pero dio lugar a una mayor preocupación sobre exposiciones de niveles mucho más bajos a los estrógenos sintéticos. Más adelante, se descubrió que el DES también tenía otros efectos en chicas que no terminaban desarrollando ese cáncer tan poco frecuente. Ahora sabemos que la exposición al DES se asocia con el cáncer de mama, la infertilidad, los abortos espontáneos y los embarazos ectópicos.^{5,6,7,8} Los niños no eran inmunes a los efectos del DES, y se observó que los llamados «hijos del DES» presentaban ciertos tipos de defectos de nacimiento y quistes no cancerígenos en los conductos que transportan el esperma desde los testículos.⁹ También existen estudios en desarrollo que apuntan a un efecto relacionado con la obesidad y los riesgos cardiovasculares décadas después de la exposición prenatal.¹⁰

Los estudios sobre los nietos del DES han empezado a documentar los efectos reproductivos en los niños nacidos de mujeres expuestas al DES, en concreto la posición incorrecta de la abertura de la uretra, o hipospadias, que puede requerir cirugía correctiva.¹¹ Nos adentraremos en la relación entre los disruptores endocrinos y el hipospadias más adelante, pero estos hallazgos despiertan grandes preocupaciones en cuanto a los cambios que los disruptores endocrinos pueden desencadenar en la

expresión génica (sin cambiar el código genético en sí mismo) y que pueden ser transmitidos de forma que los nietos o incluso los bisnietos puedan sufrir consecuencias adversas provocadas por dichas exposiciones. Nuestro conocimiento sobre el epigenoma —así es como se llama— todavía es muy primario, pero los estudios de laboratorio están expresando graves preocupaciones sobre las consecuencias futuras provocadas por exposiciones de bajo nivel a los disruptores endocrinos que podrían seguir manifestándose durante décadas, o quién sabe si más tiempo.

EL ADVENIMIENTO DE LA ERA DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

Una forma habitual de definir los problemas asociados con las sustancias químicas de actividad hormonal presentes en el entorno surgió de las reuniones «Wingspread» (que deben su nombre al recinto donde se celebraban), organizadas por Theo Colborn en Wisconsin en 1991. Un grupo de científicos de fama mundial se reunió para identificar el gran abanico de sustancias químicas que podían provocar consecuencias letales para la salud humana y el medio ambiente.¹² Fue precisamente allí donde el término «disruptor endocrino» se definió por primera vez. Lamentablemente, no tuve el privilegio de trabajar con la ya fallecida Theo Colborn, quien se doctoró siendo ya abuela, a la edad de cincuenta y ocho años, y estableció una organización de investigación, la Endocrine Disruption Exchange, cuyo propósito es aplicar los datos científicos más rigurosos para identificar los disruptores endocrinos. Su labor sigue viva gracias al magnífico ejemplo de su legado.¹³

En la misma época, un científico pediatra danés, Niels Skakkebaek, estaba empezando a compartir los asombrosos resultados de un estudio que había estado llevando a cabo con hombres. Skakkebaek publicó un artículo en el que documentaba una alarmante reducción en el recuento de espermatozoides entre los hombres en un periodo de cincuenta años.¹⁴ (Hablares más sobre ello en el capítulo 5.) Un conjunto de datos más amplio recopilado en 2017 en todo el mundo ha confirmado dicha tendencia¹⁵ al respaldar los trascendentales hallazgos de Skakkebaek y documentar el continuo empeoramiento de los efectos de los disruptores endocrinos sobre la función reproductiva.

En 1996, Theo Colborn, John Peterson Myers y la periodista del *Boston Globe* Dianne Dumanoski publicaron el libro superventas *Nuestro futuro robado*.¹⁶ Inspirado en la labor de Rachel Carson, el libro describía una gran cantidad de incidentes relacionados con la infiltración de las sustancias químicas en nuestro entorno, donde dañan o matan a los animales salvajes. Relacionaron tanto directa como indirectamente las evidencias de la destrucción química de la vida animal en todo el mundo con una serie de disruptores endocrinos que estaban provocando distintos efectos, desde infertilidad hasta mutaciones genéticas, cambios de sexo, cáncer, infecciones mortales y muertes. Dichas evidencias incluían el descubrimiento de águilas estériles en Florida en la década de

1940; la desaparición de las nutrias en la Inglaterra de los años cincuenta; una generación entera de visones estériles que básicamente eliminó a toda la población de visones en los Grandes Lagos; gaviotas argénteas con malformaciones en el lago Ontario en los años setenta y una «extinción» masiva de delfines listados en España en 1992. Basándose en múltiples análisis que ponían de manifiesto el impacto de estas sustancias químicas y otras sustancias contaminantes sobre la fauna en todo el mundo, demostraron que no solo se veía afectado un único sistema hormonal, sino múltiples. Y, así, el libro de Colborn, Myers y Dumanoski logró atraer más atención sobre el término *disrupción endocrina*. Myers utilizó el término por primera vez en «respuesta al hecho de que muchos elementos del sistema endocrino estaban siendo afectados, y [el término] denotaba estimulación endocrina en algunos y una reacción antagonista en otros. Era evidente que las consecuencias resultaban altamente disruptivas para el desarrollo». También identificaron el paralelismo entre la disrupción climática y la disrupción endocrina: había unas fuerzas que estaban alterando grandes sistemas y provocando toda una serie de consecuencias disruptivas. Ello fue lo que los llevó a sugerir que el término *disrupción endocrina* resultaba apropiado para el fenómeno al que se estaban enfrentando. Los efectos sobre los animales se revelaban como señales de advertencia para los humanos. Aunque los estudios en humanos acababan de empezar en ese momento, *Nuestro futuro robado* termina apuntando hacia un resultado evidente de la exposición a los disruptores endocrinos: el precio que pagarán los seres humanos.

Tras la publicación de *Nuestro futuro robado* hubo quien afirmó que la ciencia había «exagerado» y atacó a la credibilidad profesional de los autores. Muchas de estas fuertes críticas fueron financiadas por grupos de interés especiales que recibían fondos de corporaciones químicas que se dedicaban a minimizar los peligros de sus productos. A ninguno de los que nos encontrábamos en primera línea de investigación sobre los disruptores endocrinos nos sorprendió tal reacción.

DÓNDE NOS ENCONTRAMOS

Para poder entender dónde nos encontramos ahora y dónde deberíamos estar en el futuro próximo, resulta útil conocer lo que algunos de los que tratamos cara a cara con la disrupción endocrina hemos visto, es decir, ponerse en nuestra piel, por decirlo de alguna forma. Puedo asegurar, sin asomo de duda, que todos tenemos una cosa en común: nos lo tomamos como algo personal.

Antes de comprometerse personal y profesionalmente con la erradicación de los disruptores endocrinos, Pete Myers era ornitólogo. ¿Qué lo llevó a cambiar de rumbo profesional de forma tan drástica? «Había estado viajando mucho a la costa desértica de Perú para estudiar a varias poblaciones de aves. Hubo cambios drásticos en su población —una reducción del 90% en tan solo una década— y quería saber qué les estaba ocurriendo a estas aves», recuerda. «Mientras viajábamos por la región, sabíamos

que nos estábamos acercando a un río por el olor a pesticida, ya que se usaban mucho en las zonas irrigadas cercanas a los lechos fluviales. Empezamos a especular con la idea de que los pesticidas pudieran estar interfiriendo con la orientación migratoria de las aves, ya que, tras pasar la temporada de no reproducción en la costa de Perú, migran a Canadá y a Alaska. Las muestras cerebrales procedentes de aves que se encontraban más al norte en la cadena migratoria revelaron grandes cantidades de pesticidas que encajaban con nuestra hipótesis.» Este descubrimiento hizo que se centrara en el estudio de cómo las sustancias químicas artificiales impregnan los entornos y provocan disrupciones endocrinas.

Desde la publicación de *Nuestro futuro robado*, otros dos grandes problemas han salido a la luz: la conexión entre las sustancias químicas y la obesidad y la diabetes —un tipo de sustancias que ahora se conocen como *obesógenos*— y la herencia transgeneracional de la disrupción endocrina (tal como he explicado anteriormente al hablar del DES). En otras palabras, los daños que afectan al organismo de un progenitor no solo se manifiestan en sus hijos y sus nietos, sino también en sus bisnietos. A pesar de que los estudios sobre el tema todavía se centran en una capa superficial del fenómeno, sí sabemos que el bisfenol A —usado en los revestimientos interiores de latas de comida, en el papel térmico de los recibos y en los sellantes dentales— y el tributilo de estaño —una sustancia que se utiliza para evitar la acumulación de microorganismos en los cascos de los barcos— pueden inducir obesidad en los bisnietos de los animales expuestos, o en la tercera generación apartada de la exposición.

En una conversación reciente, Pete dijo: «Han cambiado muchas cosas desde que escribimos *Nuestro futuro robado*. Hemos aprendido mucho. Desde entonces, ha quedado claro que los tipos de preguntas que estábamos planteando iban por el buen camino y, tal y como admitimos en su momento, la ciencia era incierta. Pero nuestra intención principal era estimular la investigación. Ahora, más de veinte años después, resulta que teníamos razón».

A diferencia del entusiasmado y extrovertido Pete Myers, mi amigo y compañero científico Bruce Blumberg es callado y reservado. Se formó como biólogo del desarrollo, el tipo de científico que pasa mucho tiempo en el laboratorio, observando células de organismos para entender mejor cómo cambian y se adaptan con el paso del tiempo y de las generaciones. Tal como me explicó, lo que le interesaba era «esa cosa pegajosa del exterior de las células» y se sentía atraído por lo que conocemos como «receptores huérfanos». Un día, un amigo suyo, también biólogo, lo llamó por teléfono: «Oye, Bruce, ¿te has enterado de lo de las ranas con deformaciones de Minnesota?».

Esa pregunta lanzó a Bruce en una dirección investigadora nueva que no había considerado: las sustancias químicas. No tardó en darse cuenta de que tanto las ranas que presentaban malformaciones como otras especies que estaban empezando a

presentar extrañas mutaciones habían estado expuestas a sustancias químicas que contaminaban los ríos, lagos y océanos que habitaban. Empezó a trabajar con un grupo de científicos japoneses a principios de la década de 2000; entonces, los japoneses estaban invirtiendo mucho dinero en investigaciones sobre disrupción endocrina. Estaban examinando las sustancias químicas que permanecen en el entorno «desde el charco hasta el océano». Una sustancia en concreto, el tributilo de estaño, era tan potente que estaba revirtiendo el sexo de los peces, y una dosis diminuta bastaba para provocar cambios de sexo en las caracolas, de hembra a macho.

Entonces, Bruce sometió al tributilo de estaño a más pruebas, especialmente en relación con los receptores nucleares hormonales, su campo de investigación anterior. Como científico, siguió los datos sin tener muy claro adónde lo conducirían. En este caso, la ciencia lo llevó a un receptor de ácidos grasos. En resumen: Bruce abrió el camino hacia el entendimiento sobre cómo algunas sustancias químicas, entre ellas el tributilo de estaño, pueden actuar como obesógenos en los humanos. «Establecer ese vínculo en los humanos —recuerda Bruce— habría sido un gran descubrimiento, pero jamás trabajamos en humanos. El vínculo son los PPAR gamma en los ratones y los humanos.» Esta conexión (un grupo de receptores llamados PPAR que influyen en la forma en que el cuerpo gestiona las calorías) establece los cimientos de lo que hoy se conoce como la hipótesis de los obesógenos.

Todos y cada uno de los estudios que Bruce y sus colegas han publicado han seguido demostrando que la exposición a los disruptores endocrinos desencadena alteraciones epigenéticas en la expresión génica, lo que predispone al cuerpo a producir más células adiposas que, con el tiempo, conducen a un obcecado aumento de peso y a la obesidad. ¿Por qué es perjudicial la obesidad? Porque está relacionada con las enfermedades de la vesícula biliar, la hipertensión, la enfermedad de las arterias coronarias y ciertos tipos de cáncer. Los niños obesos tienen más probabilidades de seguir siéndolo durante toda su vida, lo que les provocará una reducción de calidad de vida y de oportunidades económicas, y otras consecuencias negativas de efecto dominó.

Bruce dirige un laboratorio en la Universidad de California en Irvine, donde no ha dejado de estudiar los disruptores endocrinos y su relación con la obesidad y la diabetes en animales. Cuando nos reunimos para hablar de este libro, le pregunté cuál era el mensaje más importante que le gustaría transmitir al público general. Sin dudar, dijo: «Que todo el mundo sepa que estas sustancias existen y que nos ponen en peligro, a nosotros y a nuestros hijos. Que la gente colabore con asociaciones de propietarios y con los colegios. A escala local, los padres pueden ejercer un gran poder si saben lo que quieren».

TRES PASOS HACIA DELANTE, CUATRO HACIA ATRÁS

Otro estudio crucial que nos ha ayudado a comprender los efectos que las exposiciones a sustancias químicas tienen sobre las hormonas fue llevado a cabo por la Dra. Virginia (Ginny) Rauh, quien inició su carrera como trabajadora social ayudando a niños pobres de la ciudad de Nueva York. «Veía a los bebés. Los cogía en brazos, los observaba y empecé a preocuparme. Estábamos a finales de 1970 y principios de 1980, y de pronto estaba viendo muchos más bebés prematuros que no se habían desarrollado bien. Eran muy pequeños.»

Ginny estaba tan preocupada que decidió estudiar epidemiología para entender los efectos del estilo de vida sobre el embarazo, el estrés fetal y los resultados en el momento del parto. En 1998 inició su primer estudio financiado sobre niños con la Dra. Frederica Perera y otros colegas de la Escuela de Salud Pública Mailman de la Universidad de Columbia, por lo que en la actualidad ese grupo original de bebés ya ha alcanzado la edad de veinte años. Su estudio es un buen ejemplo de cómo los momentos oportunos y un poco de suerte han influido en este campo. En 2000, cuando todavía estaban seleccionando participantes para el estudio, la Agencia de Protección Ambiental prohibió el uso doméstico del pesticida organofosforado clorpirifós (la misma sustancia cuyo uso agrícola Scott Pruitt decidió *no* prohibir en 2017). En ese momento, el clorpirifós se usaba ampliamente para luchar contra las plagas en los hogares urbanos, y de ahí que esta conjunción de hechos diera lugar a un experimento natural muy valioso que proporcionó algo similar a un ensayo clínico, cosa que no es fácil de llevar a cabo para estudiar las exposiciones a sustancias químicas por razones éticas, entre otros factores.

Antes de la prohibición, observaron reducciones en el peso y la talla en el momento del nacimiento relacionadas con los niveles de clorpirifós hallados en el cordón umbilical de los bebés.¹⁷ En otras palabras: se observó que la exposición estaba relacionada con los niños más pequeños. Los pesos de nacimiento más bajos son un motivo importante de preocupación porque los bebés de menor peso tienen más probabilidades de padecer problemas cognitivos y cardiovasculares en un futuro. Tras la prohibición, puesto que los niveles de exposición se redujeron significativamente, los niveles de peso más bajos en los recién nacidos desaparecieron, lo que sugirió que evitar las exposiciones al pesticida resultaba beneficioso. Más adelante, a medida que los niños fueron creciendo, Ginny observó que los que estuvieron expuestos al clorpirifós habían perdido, en algunos casos, de tres a cinco puntos de coeficiente intelectual.¹⁸ Como ya hemos visto, aunque una madre no perciba una pérdida de tres a cinco puntos de coeficiente intelectual, si cien mil niños padecen este tipo de déficit, la economía a escala global sí lo percibe.

Este efecto es coherente con otros estudios que demuestran que las exposiciones a los organofosforados se asocian con las reducciones de la función cognitiva en los niños.^{19,20} Los resultados eran significativos incluso cuando los investigadores tenían en

cuenta otros muchos factores, como el estatus socioeconómico y otras exposiciones ambientales, como por ejemplo al plomo.

Ginny y sus compañeras de la Universidad de Columbia también hicieron un seguimiento de los niños a la edad de siete años con estudios con imágenes por resonancia magnética. Los niños más expuestos presentaban un adelgazamiento del córtex frontal y parietal que se asociaba con los déficits identificados en las pruebas psicológicas.²¹ Asimismo, recientemente ha observado temblores en los niños más expuestos.²² En el próximo capítulo hablaremos sobre las implicaciones de estos temblores y otros impactos en cerebros jóvenes, pero, por ahora, ten presente esta lección importante que nos ofrece el trabajo de Ginny: una de las principales sustancias químicas que se relacionan con estas reducciones medibles de coeficiente intelectual, temblores y pérdida de función cognitiva es el clorpirifós, considerado seguro por la Agencia de Protección Ambiental.

LA DOSIS NO SIEMPRE HACE AL VENENO

Desde 1996, muchos científicos de una multitud de campos y especialidades se han unido a las filas de los que estamos preocupados por la disrupción endocrina. Poco después de la publicación de *Nuestro futuro robado*, la Dra. Pat Hunt, genetista reproductiva y entonces profesora e investigadora en Case Western Reserve en Ohio, se convirtió en «toxicóloga por accidente». «Corría el año 1998 y estaba estudiando óvulos de ratón para comprender por qué las mujeres producen óvulos anómalos, un problema grave de nuestra especie que provoca infertilidad y empeora a medida que la edad de la madre avanza [...] Todos los ratones —ambos grupos— tenían un gran número de óvulos que presentaban anomalías cromosómicas. Esto ocurre cuando los cromosomas no se separan correctamente durante la división que se da antes de la liberación del óvulo. La presencia excesiva o demasiado reducida de cromosomas es una causa común de los abortos espontáneos y de los desórdenes genéticos, incluidos los defectos de nacimiento. Seguimos el rastro del rápido aumento de estas anomalías y lo relacionamos con el plástico que había en las jaulas y las botellas de agua de los ratones. Parece ser que el limpiasuelos que se usaba para limpiar los elementos de la jaula había dañado de manera accidental el plástico, lo que había provocado que el plástico exudara BPA.»²³

El descubrimiento accidental de Pat hizo famosa la palabra BPA. «En ese momento, lo más espeluznante era constatar lo rápido que se producían los cambios en los óvulos tras la exposición.» Como genetista, a Pat le interesaba descubrir cuál era la dosis mínima que podía administrar para obtener los efectos que estaba observando. Este es un enfoque distinto del que siguen los toxicólogos. Los toxicólogos que leyeron su estudio dijeron que «desafiaba a su lógica» que unas exposiciones tan pequeñas pudieran provocar unos problemas tan drásticos e irreversibles como aquellos.

Los estudios llevados a cabo por Pat y otros destacados investigadores de su campo nos dejaron dos grandes descubrimientos. El primero fue que el compuesto químico BPA, que es omnipresente en las latas de bebidas y alimentos, y en los recibos de papel térmico, desencadena cambios genéticos específicos del sistema reproductivo (profundizaremos en ello más adelante). El segundo descubrimiento, que podría considerarse más importante y que ha sido corroborado por estudios independientes llevados a cabo por muchos otros investigadores, ha desempeñado un papel muy importante en la destrucción de un paradigma que había reinado durante quinientos años.

Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, más conocido como Paracelso, fue un físico, alquimista y astrólogo suizo del siglo XVI. De todos sus muchos aforismos y pronósticos, el que más se cita es «Todas las sustancias son venenos, no existe ninguna que no lo sea. La dosis diferencia un veneno de un remedio». ²⁴ Algunos lo consideran el padre del campo de la toxicología. Pocos reparan en que Paracelso podría haberse apoyado en esta afirmación para justificar su uso del mercurio y de los opiáceos, pero asumamos que su juicio estaba claro en el momento en que concibió esta idea.

Sería de sentido común pensar que el grado de una exposición tóxica constituye una variable fiable para predecir su impacto en una relación lineal. Este concepto es similar a la noción de que debemos consumir «de todo, pero con moderación». Con la mayoría de los venenos, se ha demostrado que esta idea es cierta; y la mayoría de las regulaciones, si no todas, se han atenido a esta interpretación para decidir cuáles son los niveles seguros en lo que se refiere a los productos farmacéuticos, los contaminantes del aire, las sustancias químicas que se utilizan para fabricar los envases de los alimentos, los pesticidas y toda una serie de otras exposiciones potencialmente peligrosas.

Y, aun así, en cuanto las investigaciones sobre los disruptores endocrinos han irrumpido en escena, han surgido cientos de estudios que presentan más de una decena de sustancias químicas cuyos efectos desafían a Paracelso. La recopilación más reciente de este tipo de estudios de cambio de paradigma, llevada a cabo por Laura Vanderberg y sus colegas de la Universidad de Massachusetts, ya tiene cinco años de antigüedad, y las evidencias procedentes de los laboratorios siguen acumulándose. ²⁵ Esta regla aparece quebrantada con tanta frecuencia en la literatura científica que la directora del Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental, la Dra. Linda Birnbaum, ha expresado la necesidad de que las agencias reguladoras se replanteen sus enfoques para poder tener en cuenta dicho quebrantamiento. ²⁶

El primer resultado inesperado es que los efectos pueden aumentar con mayor celeridad ante niveles de exposición bajos y aumentar más lentamente ante niveles de exposición elevados. A esto lo llamamos *no linealidad*. Son muchos los investigadores

independientes que han observado una no linealidad en los efectos del plomo, del metilmercurio, de los pesticidas organofosforados y de los retardantes de llama bromados sobre el desarrollo del cerebro.²⁷ Paracelso no contaba con el beneficio de comprender la compleja biología molecular de las hormonas. La curva clásica que representa la respuesta hormonal es una función sigmoidea (o en forma de ese) porque se trata de «receptores de gran afinidad»: unas pequeñas cantidades de hormonas naturales se unen a estos receptores e inducen importantes resultados biológicos. Pues bien, lo mismo ocurre con los disruptores hormonales, y no es un caso necesariamente específico del cerebro. Por ejemplo, en 2012, yo mismo observé junto a varios colegas una asociación no lineal de BPA en los niveles de orina de niños con obesidad.²⁸

Pero la segunda anomalía —que puede resultar todavía más inconcebible, incluso si eres Paracelso— es el hecho de que las hormonas pueden seguir curvas en forma de U, o no monótonas, en las que exposiciones muy elevadas parecen inducir un efecto menor que las dosis medias. Pero eso no es lo mismo que la no linealidad.²⁹ Con la no monotonía, se ve cómo los efectos se acumulan rápidamente en los niveles más bajos y se revierten a medida que los niveles se elevan mucho más. La primera evidencia procedió de la próstata, cuando Fred vom Saal, de la Universidad de Missouri, observó que los niveles más bajos de DES provocaban un aumento del peso de la próstata en ratones, pero no vio ningún cambio en los ratones que presentaban unos niveles todavía más elevados de DES.³⁰ Laura Vandenberg y sus colegas recopilaron más de seiscientos estudios sobre dieciocho disruptores endocrinos con evidencias de no monotonía, incluidos el BPA y la atrazina, un herbicida de uso muy extendido en los cultivos de maíz.³¹ De nuevo, esta situación pone de manifiesto lo difícil que resulta eliminar las concepciones erróneas sobre la ciencia.

Podemos incluso explicar los mecanismos mediante los cuales puede aparecer la no monotonía (menudo término, ¿eh?). Ángel Nadal, de la Universidad Miguel Hernández de Elche (España), y sus colegas han examinado los efectos del BPA sobre el páncreas y han observado una función en U. El equipo de Ángel ha hallado una explicación recientemente: la forma de la respuesta procede de dos tipos distintos de receptores que se activan ante niveles de exposición diferentes.

Se cree que los efectos no monótonos del BPA en las células beta pancreáticas se deben a dos receptores competidores que se activan ante distintos niveles de exposición. El botón de «encendido» es el receptor de estrógeno de tipo beta, mientras que el botón de «apagado» es de tipo alfa. Los niveles bajos «encienden» el botón de la insulina, reduciendo así la velocidad del flujo del calcio al interior de las células. La carencia de flujo de calcio provoca una descarga eléctrica que, a su vez, estimula la segregación de gránulos de insulina. Los niveles más elevados activan un botón de «apagado» distinto y contrarrestan parte de la función del botón de «encendido» (que permanece activo) al abrir las mismas células al flujo de calcio y mitigar la descarga

eléctrica. La ausencia de descarga eléctrica reduce la segregación de insulina. Esta combinación de sucesos da lugar a que la relación del BPA con la segregación de insulina sea no monótona y *contraparacelsiana*. La no exposición implica una segregación mínima, mientras que los niveles bajos aumentan mucho la segregación de insulina, y los niveles más elevados solamente producen un cambio intermedio en los niveles de insulina.

Dibuja dos líneas rectas en el mismo gráfico en puntos distintos, suma sus efectos y obtendrás esta curva en forma de U que tan poco convencional parece.³² ¿Y qué deducimos de eso? Pues que la dosis no determina al veneno de la forma en que Paracelso creía. Los efectos de las dosis bajas no se pueden predecir a partir de experimentos con dosis elevadas. En ocasiones, el efecto de las dosis bajas/medias es más potente; a veces es totalmente distinto, incluso opuesto a lo que provoca la dosis elevada. Y, aun así, las pruebas reguladoras asumen que las pruebas con dosis elevadas revelarán qué ocurre, si es que ocurre algo, ante dosis bajas.

Los hallazgos de Ángel y Pat han sido corroborados por otros científicos y han contribuido en gran medida a la lucha contra los disruptores endocrinos y los esfuerzos por lograr que las políticas nos protejan de estos conocidos agresores. La Administración de Alimentos y Medicamentos prohibió a escala federal el uso del BPA en los biberones y botellas para bebés en 2012, un gesto que se consideró «un paso pequeño y tardío en la dirección correcta».^{33,34}

Los científicos se enfrentan a problemas todos los días. Pat Hunt habló sobre el punto muerto en el que se encontraba en lo referente a interpretar sus propios datos y a identificar al culpable. «Debemos hallar la forma de acortar distancias para que estemos todos en el mismo bando.» En ese momento, Pat estaba enfocando el problema como una genetista centrada en los niveles más bajos de exposición, mientras que los toxicólogos estaban concentrándose en los niveles más elevados porque se les asignó la tarea de identificar cuáles eran los niveles de exposición seguros. La intuición le decía a Pat que la relación entre el BPA y los cambios en los ovarios no se debía a que un contaminante o cualquier otra circunstancia estuvieran alterando sus resultados. «¡Este tema me ha estado torturando!», me dijo, absolutamente frustrada. ¿Por qué? Porque al principio le resultó prácticamente imposible obtener datos limpios y convencer a los representantes de la industria e incluso a algunos toxicólogos de que aceptaran la realidad de que el efecto de la exposición a sustancias químicas como el BPA no depende necesariamente de la dosis.

En 2016, veintiocho estados de Estados Unidos estaban considerando aprobar o habían aprobado ya leyes para limitar el uso de sustancias químicas sintéticas en productos de consumo.³⁵ Estas acciones estatales promovieron el trabajo conjunto de la industria química con defensores del medio ambiente y miembros del Congreso para

consensuar las actualizaciones de la legislación principal que establece las reglas sobre cómo la Agencia de Protección Ambiental debe revisar y evaluar las sustancias químicas. En un momento dado, la senadora Barbara Boxer acusó a la empresa American Chemistry Council de haber sido ellos quienes, a efectos prácticos, habían redactado la ley.³⁶ Fuera cierto o no, la industria sí ejerció una influencia significativa en los cambios que el presidente Obama convirtió en ley en 2016.³⁷ A pesar de que muchos han dicho que la implementación de la nueva ley ha sido menoscabada, es importante enfatizar que, sin el trabajo excepcionalmente duro y minucioso de una gran comunidad de científicos, jamás habríamos dispuesto de los datos científicos necesarios para impulsar acciones destinadas a proteger al público.

UN POCO DE CLARIDAD

Quisiera que dirigieras tu atención a la tensión que existe entre los estudios científicos que he utilizado para respaldar la tesis principal de este libro —los peligros que las sustancias químicas ocultas suponen para la salud y el bienestar de las personas en general y de los niños en concreto— y los distintos grupos y personas que buscan desautorizar las evidencias. Un caso concreto tiene que ver con el BPA, una sustancia química cuyo uso se ha prohibido en la fabricación de biberones y botellas para bebés. A pesar de la prohibición, el BPA sigue utilizándose, especialmente en los revestimientos de las latas que se utilizan para envasar verduras, refrescos, judías y cerveza, por ejemplo. Los estudios sobre el BPA han dado lugar a un debate científico considerable. Mientras escribo estas líneas, la Administración de Alimentos y Medicamentos ha hecho públicas sus observaciones de un estudio sobre el BPA a gran escala llamado CLARITY [«Claridad», en español], en el que se cuestiona la idea de que la exposición al BPA suponga un problema, especialmente en cuanto a su consideración de contaminante alimentario. Los estudios llevados a cabo por la Administración de Alimentos y Medicamentos y por la industria plantean que el BPA no es un problema, mientras que los estudios académicos se muestran mucho más preocupados. La Administración de Alimentos y Medicamentos y la industria sugieren que los estudios académicos no siguen el sistema de calidad de Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP, por sus siglas en inglés) y que, por lo tanto, deberían ser ignorados. Eso de «buenas prácticas» suena bien, ¿verdad? Irónicamente, dicho sistema se redactó tras haberse descubierto que la industria y sus laboratorios contratados habían falsificado datos sobre toxicidad química. Los laboratorios académicos, que jamás tuvieron problemas relacionados con la falsificación de datos de toxicidad química, raramente disponen de los recursos necesarios para llevar a cabo toda la burocracia reguladora asociada a dicho sistema de buenas prácticas, de forma que se apoyan en replicaciones independientes de sus hallazgos para garantizar la validez y fiabilidad científica.

El estudio CLARITY prometía convertirse en una forma de garantizar que la Administración de Alimentos y Medicamentos, la industria y los académicos pudieran ponerse de acuerdo sobre los efectos del BPA y de arrojar luz sobre un debate que se ha presentado como algo turbio. Académicos como Tom Zoeller de la Universidad de Massachusetts se unieron al estudio con la mente abierta y la creencia verdadera de que la Administración de Alimentos y Medicamentos emplearía las mejores prácticas científicas, entre ellas evitar la contaminación de los animales no expuestos, algo que se ha detectado en algunos estudios de GLP. Lamentablemente, los defectos de los estudios de GLP han reaparecido, y la Administración de Alimentos y Medicamentos decidió publicitar un informe sobre sus resultados antes de someterlos al escrutinio de otros científicos o de colaborar con los científicos académicos que colaboraban con la Administración de buena fe. En su campo, Tom es un líder maduro, estable y calmado (hablaremos más sobre él en el capítulo 3, cuando tratemos el tema de los disruptores endocrinos y sus efectos sobre el cerebro). Y, aun así, no reprimió sus críticas ni dejó de señalar la influencia de la industria, la cual ha «apartado a la ciencia moderna de la determinación de la seguridad de las sustancias químicas».³⁸

Para sugerir que el BPA es seguro, la Administración de Alimentos y Medicamentos se sirve de unas presuposiciones sobre biología que son ya muy antiguas y cuestionables. Por ejemplo, hacen referencia a pruebas que sugieren la inexistencia de efectos relacionados con el BPA en el peso del útero de los ratones para argumentar que no existen efectos sobre el aparato reproductor femenino. Recordemos que el peso del útero de los ratones no tiene implicación alguna en relación con la salud humana. También se trata de una medida muy aproximada, puesto que las exposiciones en los primeros años de vida pueden desencadenar cambios sutiles en el desarrollo del aparato reproductor que pueden causar endometriosis y otras formas de infertilidad. La Administración de Alimentos y Medicamentos también rechazó toda posibilidad de no monotonía, la idea de que las sustancias químicas no necesariamente deben provocar efectos cada vez mayores a medida que aumentan los niveles de exposición. En ocasiones se observa cómo los efectos aumentan y luego disminuyen. Los propios datos de CLARITY, el estudio de la Administración de Alimentos y Medicamentos, sugieren que existen efectos asociados a los niveles de exposición más bajos. Dichos efectos desaparecen en niveles de exposición más elevados, pero la Administración rechaza los efectos de los niveles más bajos porque no obedecen a sus anticuadas reglas sobre exposición y respuesta. Las razones que explican los efectos de los niveles más bajos de exposición que desaparecen en los niveles más elevados parten de una comprensión más profunda de las muchas enzimas y receptores que una sustancia química es capaz de alterar. Las razones tras la no monotonía parten de los principios básicos de la endocrinología, algo que la Administración parece no comprender o en lo que quizá no quiere entrar.

Hay otros estudios sobre el BPA de la Administración que hace tiempo que me preocupan. En un estudio con humanos que revisé se había pedido a los participantes que recogieran su orina durante veinticuatro horas para medir todo el BPA que excretaban. La Administración usó los niveles extremadamente bajos de BPA que detectaron para respaldar una de sus controvertidas perspectivas sobre el metabolismo del BPA en el cuerpo humano. Sin embargo, la producción media de orina de seis litros por participante y día casi hizo que se me salieran los ojos de las órbitas.³⁹ El volumen de orina diario medio en los humanos es de menos de un litro a dos litros en veinticuatro horas. Mucho tuvieron que beber en apoyo a la causa científica de la Administración, y no pude dejar de preguntarme si los participantes lograron pegar ojo durante el estudio. Una interpretación alternativa y muy sencilla de los niveles extremadamente bajos de BPA en la orina es que la abundancia de producción de orina diluyó la concentración de BPA. Como mínimo, la enorme producción de orina hace que la interpretación sea cuestionable, que por otro lado contradice otros estudios llevados a cabo por académicos independientes.

Por último, la Administración decidió publicar los hallazgos de CLARITY sin esperar a tener los datos académicos, cuando su propósito fundamental era descubrir por qué había diferencias entre los estudios llevados a cabo entre los académicos y la industria. Basta decir que los investigadores independientes tienen que pasar por una estricta revisión antes de que los Institutos Nacionales de Salud decidan financiar sus estudios. El GLP no es un requisito para obtener hallazgos sólidos y los estudios académicos no deberían rechazarse solo porque no dispongan del sello del sistema GLP. Los investigadores académicos presentan sus estudios para someterlos a revisión por pares para recabar opiniones buenas, feas y malas de sus compañeros de disciplina antes de publicarlos en revistas científicas. Todos los estudios que gozan de rigor científico deberían ser tenidos en cuenta cuando se trata de tomar decisiones sobre la protección del público, incluso si provienen de la industria, pero la Administración y la Autoridad Europea para la Seguridad de los Alimentos han adoptado la perspectiva de que solo los estudios GLP deben ser aceptados, cosa que obliga a que un montón de ciencia de calidad se quede fuera.⁴⁰

En los tiempos de «noticias falsas» que corren, debemos ir con cuidado al interpretar los posibles conflictos de intereses de la ciencia de los que hablan las noticias. Desearía que los periodistas fueran estrictos en este sentido con los académicos, la industria y el gobierno por igual. Muchos periodistas examinan con mucho fervor los artículos y plantean preguntas difíciles que se les han escapado a algunos revisores científicos. Disfruto de este tipo de conversaciones cuando hablo con la prensa porque siempre insisto en someter mis propios datos a análisis y reanálisis independientes antes de redactar un manuscrito para su publicación.

Lamentablemente, la prensa no siempre destaca por poner en el punto de mira las motivaciones que pueden llevar a algunos a pintar el panorama científico de una forma determinada.

TU «CARGA CORPORAL» DEPENDE DE TI

Al poco de haber iniciado mi carrera, tuve el privilegio de trabajar con Anderson Cooper para la serie especial de la CNN *Planeta en peligro*. El periodista televisivo sabía de la presencia oculta de sustancias químicas en nuestro entorno y de su relación con las enfermedades. Hacerse pruebas a uno mismo para comprobar el nivel de exposición a estas sustancias no es una práctica habitual ni, francamente, recomendable para cualquiera. La mayoría de los laboratorios clínicos no miden los niveles ínfimos de sustancias químicas ambientales con el mismo grado de precisión que acostumbran a tener los estudios de investigación. Como veremos más adelante, los datos de estos estudios pueden resultar especialmente cruciales cuando se trata de monitorizar la carga de morbilidad provocada por estas sustancias y por los cambios de exposición que pueden resultar de los cambios de políticas.

Anderson decidió probar su propio experimento. Llegó al laboratorio en Nueva York para reunirse conmigo y someterse a lo que llamamos un «test de carga corporal». Los Holland, una familia que se había sometido a unas pruebas similares tres años atrás, habían despertado su curiosidad. El padre, Jeremiah, de treinta y siete años, quería saber si alguna de las sustancias químicas nocivas de las que había oído hablar estaban presentes en su cuerpo. Y lo estaban, pero lo que resultó verdaderamente asombroso fue el hecho de que uno de sus hijos, Rowan (de solo dieciocho meses), presentó unos niveles siete veces más elevados de los que se observaron en sus padres. Anderson quería saber cuántas de las 246 sustancias químicas detectables en ese momento estarían presentes en sus propios análisis de sangre y de orina.

Hallamos niveles detectables de más de cien sustancias, entre ellas el DDT. Anderson atribuía el DDT a un viaje a África. Hasta la fecha, en algunas regiones del África subsahariana, la malaria es lo suficientemente endémica y los mosquitos son tan resistentes a otros pesticidas que todavía se utiliza el DDT. (Incluso los estadounidenses que jamás han viajado a África tienen DDT en sus organismos debido a la gran persistencia de la sustancia en el entorno.)

Los resultados de Anderson también apuntaban a exposiciones muy elevadas a ciertos ftalatos que se han utilizado para fabricar cremas, cosméticos y desodorantes. Comparamos los resultados de Anderson con los datos disponibles más recientes de las muestras biológicas que los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recogen regularmente de una muestra representativa de estadounidenses. El nivel de ftalato de monobutilo de Anderson estaba por encima del 95% del observado en la población de Estados Unidos. Según la respuesta de un representante del American Chemistry Council, la presencia de un nivel tan elevado no constituye en sí misma un

riesgo para la salud humana.⁴¹ Sin embargo, se ha observado que los niveles por debajo de los detectados en la orina de Anderson están asociados con la dificultad de concebir en parejas que están intentando tener hijos. Entre los hombres más mayores, estos mismos niveles también se han asociado con reducciones en los niveles séricos de testosterona. Las reducciones en los niveles de testosterona se han asociado con la muerte temprana por enfermedades cardiovasculares, independientemente de otros factores.⁴² Estas implicaciones no afectan solo a las vidas de las personas, sino que también salen caras a la economía. Hablaremos más sobre estos hallazgos en el capítulo 5.

Entonces, ¿dónde nos encontramos ahora? ¿Es sostenible someter a todos y cada uno de nosotros a pruebas de carga corporal para identificar y medir los niveles de sustancias químicas de nuestros organismos? ¿Y qué hacemos con esa información? ¿Esperar y desear que todo vaya bien? Afortunadamente, no hace falta que te gastes el dinero en estas costosas pruebas ahora mismo. Como verás en las páginas siguientes, tienes muchas vías de acción, vías que te iré recordando a lo largo de las páginas de este libro.

Aunque nuestra comprensión de las sustancias químicas ha avanzado mucho desde que Arthur Herbst y sus colegas detectaron un grupo de cánceres en Boston, todavía nos enfrentamos a la incredulidad y a la connivencia de los defensores de la industria química que quieren silenciar la verdad sobre las conexiones entre las sustancias químicas y las enfermedades. En los próximos capítulos hablaré sobre un grupo de científicos comprometidos que han estudiado los efectos de los disruptores endocrinos con tesón y meticulosidad. Son el legado de Rachel Carson, Theo Colborn y tantos otros. Estos científicos han dedicado sus mentes, corazones y cuerpos a buscar la verdad y proteger al público. No me cabe ninguna duda de que la ciencia seguirá evolucionando después de que se publique este libro, lo que demostrará que ciertos aspectos de nuestra comprensión actual son o bien incompletos, o bien imprecisos. Como científicos, esa es nuestra misión: seguir poniendo a prueba nuestras hipótesis, una y otra vez. Para lo que no tenemos tiempo es para esperar a que se agraven los daños.

¿QUÉ PROBABILIDAD HAY DE QUE X PROVOQUE Y?

Sopesar las evidencias tal como se presentan actualmente y decidir qué hacer con ellas en el futuro es algo que no está resultando fácil ni a los científicos ni a los legisladores. Los problemas relacionados con el cambio climático ponen esta dificultad de manifiesto, sobre todo porque las discusiones no dejan de producirse en escenarios públicos.

Tanto es así que el trabajo al que estamos haciendo referencia aquí para valorar los datos científicos relacionados con los disruptores endocrinos parte de un marco desarrollado por el Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático. Por cada impacto y causa del cambio climático, los expertos alcanzaron un consenso sobre las probabilidades mediante un enfoque coherente y transparente basado en la solidez de

las evidencias. A la medicina y a la ciencia, este tipo de retos no les son ajenos. Los grupos de trabajo han desarrollado muchos marcos para explicar el estado de la ciencia mediante la aplicación de métodos rigurosos.⁴³

A los efectos de este análisis, todas las evidencias recogidas aquí describen la labor de expertos que se dieron cita en 2014 para evaluar las evidencias acerca de los disruptores endocrinos y sus efectos en el desarrollo del cerebro, la obesidad y la diabetes, y en las condiciones reproductivas de hombres y mujeres. En los próximos capítulos conoceremos a algunos de estos expertos, pero lamentablemente no dispongo del espacio necesario para compartir todas sus experiencias y habilidades en este libro.

El trabajo de estos expertos aparece en seis artículos publicados en el *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, así como en el *International Journal of Andrology*.^{44,45,46,47,48,49} En las notas finales se explica cómo encontrar estos artículos por si se quieren consultar más detalles. Teniendo en cuenta que todos estos expertos son seres humanos y que, como tales, no son inmunes a los sesgos cuando se trata de evaluar las evidencias científicas, este grupo de investigadores de primer orden fue seleccionado por sus habilidades, talentos y conocimientos de los campos científicos correspondientes. Otros podrán discutir sus decisiones, aunque todas ellas han sido descritas con gran detalle y mucho cuidado. También emplearon métodos rigurosos y exhaustivos durante todo el proceso con el objetivo de obtener los resultados más precisos posibles.

Las seis publicaciones describieron la carga de morbilidad y los costes asociados a quince enfermedades relacionadas con exposiciones a disruptores endocrinos en Europa. Mis compañeros y yo dimos continuidad a estos estudios publicando otro análisis en el que documentábamos la carga de morbilidad y los costes de estas mismas enfermedades en Estados Unidos en el *Lancet Diabetes and Endocrinology* en 2016. Todas estas publicaciones fueron sometidas al riguroso escrutinio de revisiones por pares anónimas, lo que constituyó una medida de cautela adicional para asegurarnos de que se obtenían los resultados más conservadores, válidos e irrefutables posibles.

El trabajo de estos expertos estuvo condicionado por el tiempo, y en este campo la ciencia evoluciona rápidamente. He señalado las actualizaciones que he añadido a las observaciones de estos grupos de expertos y he incluido información relevante sobre otros efectos de los disruptores endocrinos que los grupos sencillamente no tuvieron el tiempo o el margen necesario para abordar en su momento.

SEGUNDA PARTE

CÓMO NOS DAÑAN LAS SUSTANCIAS QUÍMICAS

CAPÍTULO 3

EL ATAQUE CONTRA EL CEREBRO Y EL SISTEMA NERVIOSO

Conocí a Michael, el primer hijo de una joven pareja, en la unidad de cuidados intensivos unos meses después de haber empezado mi residencia en pediatría. Aunque nació algo prematuro, a las treinta y cinco semanas de gestación, presentó bastante vitalidad al nacer y seguramente habría ido a la unidad de bebés sanos si su peso no hubiese estado justo por debajo del parámetro definido por el hospital en ese momento. Era lento comiendo y tardó una semana en irse a casa.

A medida que pasaba el tiempo y realizaba visitas de seguimiento, yo me iba sintiendo cada vez más cómodo a la hora de examinar a niños y diferenciar lo sano de lo insano y lo típico de lo atípico. Muchos de mis colegas me habían dicho que aquel era el mayor reto de ese año de prácticas. En cada una de las visitas, veía que Michael estaba compensando su relativamente corta gestación con un buen crecimiento, pero sin ser exagerado. Al mismo tiempo desarrollé una buena relación con sus padres.

Mis prácticas pronto se convirtieron en residencia y, mientras tanto, Michael seguía creciendo. En la visita de seguimiento de los dieciocho meses, la madre de Michael, Andrea, me dijo, emocionada, que estaba nuevamente embarazada, esta vez de una niña, y me preguntó si podría ser el médico de atención primaria de sus dos hijos. Como flamante profesional de la pediatría, me encantaba y emocionaba la idea de desempeñar un papel en aquella familia joven en pleno crecimiento. Durante la visita de Michael, Andrea mencionó, casi de pasada, que algunas de sus amigas —otras madres del grupo de juego del niño— habían advertido que Michael no parecía ser igual de interactivo que otros niños de su edad.

Al empezar a examinarlo, me di cuenta de que no parecía establecer contacto visual conmigo. Al principio dudé de mi juicio porque había estado de guardia la noche anterior, y pensé que eso podía estar condicionando mi percepción. Le pregunté a Andrea sobre otros detalles del comportamiento y el carácter de Michael. A los quince meses, solo había usado un par de palabras, y ahora utilizaba unas ocho. Esta información me tranquilizó, pero seguía teniendo ciertas preocupaciones sobre una posible demora en el desarrollo cerebral de Michael. Aquellos podían ser indicios de una discapacidad del comportamiento como el autismo.

Se sabe que el apoyo temprano, ya sea mediante logopedia, terapia ocupacional u otras intervenciones, puede mejorar las condiciones a largo plazo de los niños que presentan retrasos en el desarrollo, con independencia de si el pequeño termina siendo diagnosticado definitivamente con una discapacidad del desarrollo. Yo soy un buen ejemplo del impacto positivo que pueden tener dichas intervenciones. De bebé, padecí al menos dos enfermedades con fiebre que también desencadenaron breves episodios de convulsiones. Ahora sabemos, gracias al estudio *Collaborative Perinatal Project*, que este tipo de convulsiones no inducen déficits de larga duración.¹ En mi caso, dejé de hablar poco después de sufrirlas. Todavía guardo un vívido recuerdo de las sesiones de logopedia en el Hospital de St. Vincent's en Manhattan. Afortunadamente, tanto mi mujer como mis hijos, mis compañeros de trabajo y mis amigos pueden dar fe de que no suelo quedarme sin palabras. Pero, por desgracia, Michael no lograría terminar de superar sus dificultades por completo.

LA DELICADA TAREA DE DIAGNOSTICAR DISFUNCIONES CEREBRALES

Actualmente tenemos la suerte de disponer de un programa federal para la intervención temprana al amparo de la Ley de Educación para Individuos con Discapacidades (IDEA, por sus siglas en inglés) de 1986. Gracias a este programa, las primeras evaluaciones son gratuitas para las familias que son derivadas al programa por parte de un pediatra u otro profesional médico, y los padres pueden solicitar una evaluación sin coste alguno. El Departamento de Intervención Temprana está nutrido de terapeutas ocupacionales, trabajadores sociales y otros profesionales que llevan a cabo evaluaciones periódicas del desarrollo con una atención más detallada de la que puede proporcionar un pediatra en el contexto de una consulta llena de pacientes. Gracias a IDEA, los niños que todavía no van al colegio reciben un tipo de apoyo y de terapia que pueden mejorar sus condiciones a largo plazo.

El caso de Michael me preocupaba, pero todavía no estaba seguro de si finalmente el diagnóstico se encuadraría dentro del espectro autista. A medida que crecen, algunos niños cuyo desarrollo presenta cierto retraso temprano pueden superarlo y terminar rindiendo bien en el colegio y teniendo un comportamiento normal en general.

Terminé mi residencia justo después de que Michael cumpliera dos años, y dejé Boston para trabajar en Washington y, más adelante, en la ciudad de Nueva York. Aunque no dispongo de su historial clínico, mantuve el contacto con su familia durante algunos años y puedo decir que, gracias a una familia entregada y a un equipo de atención multidisciplinar, las siguientes evaluaciones de Michael revelaron un perfil de autismo con un coeficiente intelectual dentro de los niveles ordinarios. Algunos podrían clasificar el perfil de Michael como «autismo de alto funcionamiento», aunque otros siguen considerando que este término es polémico. En líneas generales, el pronóstico para el futuro de estos niños no es totalmente distinto que el de los niños considerados

neurotípicos, aunque sí se enfrentan a continuas dificultades sociales y dificultades en las acciones que requieren planificación motora, como escribir.

Cuando pienso en el periodo de mi formación médica, me doy cuenta de que la situación de Michael era inusual en aquel entonces. Ahora, dieciocho años después, esta historia es mucho más habitual. En el año 2000, los diagnósticos de autismo se encontraban en uno de cada 250 niños y niñas. Hoy se estima que uno entre 59 niños y niñas está dentro del espectro autista. La frecuencia es mayor entre los niños que entre las niñas y se sitúa en uno cada 37.²

Los datos científicos disponibles sugieren aumentos también en otros trastornos del desarrollo. En 2011 en Estados Unidos, al 11% de los niños en edad escolar se les diagnosticó un trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH), en comparación con el 7,8% de 2003 y el 9,5% de 2007.³ Aunque algunos de estos incrementos se atribuyen a los cambios en los diagnósticos, es difícil justificar que la proporción total del aumento se deba tan solo a este factor.

No puedo asegurar que el autismo de Michael fuera una consecuencia directa de la exposición a los disruptores endocrinos. Las enfermedades o trastornos raramente se deben a una única causa, en especial los que afectan al cerebro, y son muchos los factores que hacen difícil establecer la causalidad en casos como el de Michael. Tampoco se puede decir que hubiera una predisposición genética puesto que no había nada en el historial familiar que así lo indicara. No todos los niños con autismo son iguales, seguramente porque las partes del cerebro afectadas son distintas en cada caso. Por ejemplo, sabemos que a muchos niños con autismo también se les diagnostica TDAH. Y, a pesar de que el coeficiente intelectual de Michael se encuentra dentro de los parámetros ordinarios, algunos niños con autismo presentan déficits cognitivos considerables. Desde el punto de vista de la investigación, agrupar a los niños que presentan déficits ligeramente distintos complica la tarea de encontrar una señal o una exposición común que provoque efectos en partes específicas del cerebro. Aunque mi intuición me decía que su autismo se debía, al menos en parte, a los disruptores endocrinos, es poco probable que pudiéramos dar con una huella química dejada por la exposición a estas sustancias. Así es la naturaleza relámpago de muchos disruptores endocrinos: una vez han infligido el daño, desaparecen del cuerpo rápidamente —en algunos casos, la sustancia desaparece al cabo de uno o dos días—, pero sus efectos pueden durar toda la vida.

Puesto que la aparición de trastornos cerebrales como el autismo es sumamente compleja, los científicos han hallado otras formas para determinar la relación entre los disruptores endocrinos y las pérdidas cognitivas. Dichas pérdidas abarcan desde déficits sutiles, indetectables en las consultas de pediatría, hasta discapacidades significativas que requieren de apoyos relacionados con la conducta, la educación y

otros aspectos a largo plazo. Aunque las hormonas sexuales masculinas y femeninas están involucradas en el desarrollo cerebral, se ha observado que las evidencias más sólidas que demuestran los efectos adversos de los disruptores endocrinos en el cerebro están relacionadas con el funcionamiento deficiente del sistema hormonal tiroideo, incluidas las disfunciones tiroideas maternas extremadamente sutiles durante el embarazo que pueden afectar al desarrollo del cerebro del feto.

La hormona tiroidea debe casi toda su fama a sus efectos sobre el crecimiento, pero también es una señal crucial para que las células cerebrales (las neuronas, que son las encargadas de emitir señales eléctricas, y las células gliales, que se encargan de mantener la arquitectura del cerebro, entre otras cosas) maduren durante el desarrollo fetal y la primera infancia. La hormona tiroidea es la responsable de que ciertas partes clave del cerebro maduren para llevar a cabo pensamientos complejos, la toma de decisiones, la gestión del comportamiento social (el córtex prefrontal) y los movimientos coordinados (el cerebelo).⁴ La hormona tiroidea también es la responsable de que las células cerebrales construyan los cimientos para que el cerebro se pueda desarrollar y madure de manera correcta. Imaginemos que el cerebro es un sistema de metro o de ferrocarril: sin la estimulación adecuada de la hormona tiroidea, las vías no quedarán correctamente conectadas; así, en cuanto los trenes tengan permiso para empezar a circular, las condiciones serán de lo más propicias para que ocurra un descarrilamiento en forma de autismo, TDAH y otras anomalías cognitivas.

Cualquier pediatra conoce la importancia de la hormona tiroidea en los bebés. En los últimos cincuenta años, uno de los grandes logros en materia de prevención ha sido la implementación del cribado neonatal, el cual se lleva a cabo mediante un pinchazo en los talones del recién nacido para obtener muestras de sangre que se envían a los laboratorios estatales de salud pública.

El Dr. Robert Guthrie inició este programa de cribado neonatal hace unos cincuenta años. Hoy, se examina a los recién nacidos para descartar más de cuarenta trastornos, entre ellos la anemia de células falciformes, algunas formas de fibrosis quística y el hipotiroidismo congénito. El hipotiroidismo congénito es una enfermedad eminentemente tratable cuya incidencia se estima en uno de cada 1.200-2.500 nacimientos.⁵ Puede ser consecuencia de la carencia de la glándula tiroidea o del desarrollo inadecuado de esta. Si no se trata enseguida, los niños con hipotiroidismo congénito padecen graves discapacidades intelectuales.

Hace diez o incluso quince años, se consideraba que los niveles maternos de la hormona tiroidea no afectaban al desarrollo del cerebro del bebé, en parte porque se suponía que la hormona tiroidea no atravesaba la placenta. Pero una serie de estudios llevados a cabo por la ya fallecida endocrinóloga española Gabriella Morreale de Escobar cambiaron nuestra perspectiva sobre los potenciales efectos de la disfunción

tiroidea fetal al demostrar que la hormona tiroidea sí atraviesa la placenta. Química de formación, Gabriella Morreale fue contratada para medir los niveles de yodo a petición de su marido, un médico que se encontraba estudiando el bocio. Aquella experiencia la motivó a concentrar toda su carrera académica en la tiroides. Mediante su trabajo con animales observó que los déficits fetales de la hormona tiroidea producían unos efectos en el cerebro similares a los causados por el hipotiroidismo congénito.⁶ Un estudio con niños originarios de Maine publicado en 1999 en la revista *New England Journal of Medicine* también identificó déficits cognitivos entre niños nacidos de madres cuyos niveles clínicos de hormona tiroidea eran significativamente bajos.⁷

La producción materna de la hormona tiroidea es fundamental porque la glándula tiroidea fetal no llega a ser totalmente funcional hasta mediados del segundo trimestre de gestación (entre las dieciocho y las veinte semanas). Algunos estudios más recientes han documentado con una coherencia extraordinaria un gran abanico de consecuencias derivadas de cambios incluso sutiles en la hormona tiroidea dentro del rango clínico normal que se emplea para evaluar a las mujeres embarazadas. El 15% de las mujeres embarazadas de Estados Unidos presentan niveles normales de hormona tiroidea, pero también elevaciones en la hormona estimulante de la tiroides,^{8,9} lo que sugiere que la glándula tiroidea funciona a un ritmo acelerado para tratar de compensar las necesidades del feto. Los efectos de esta combinación, que recibe el nombre de hipotiroidismo subclínico, incluyen pequeños cambios en el coeficiente intelectual así como autismo y TDAH clínicamente significativos.¹⁰ Si echamos la vista atrás, esta combinación de factores bien podría haber preparado el camino para los descarrilamientos que provocaron el autismo de Michael.

EL CASO DE LA TIROIDES

La necesidad urgente de evitar el daño cerebral ha dado pie a las investigaciones sobre la administración de suplementos a las mujeres embarazadas que presentan hipotiroidismo subclínico. En 2017, el *New England Journal of Medicine* publicó un ensayo controlado y aleatorizado en el que se examinaba el efecto de administrar un sustituto de levotiroxina (hormona tiroidea) a las madres. El estudio no observó beneficio alguno en la función cognitiva cuando los hijos alcanzaron la edad de cinco años.¹¹ Los investigadores habían albergado la esperanza de ver algunas mejoras en los nacimientos prematuros, puesto que ciertos estudios han asociado el hipotiroidismo subclínico con el parto prematuro, pero tampoco se observaron diferencias en cuanto a abortos espontáneos o nacimientos prematuros.

Existen algunas explicaciones alternativas para estos resultados negativos, de manera que es demasiado pronto para saber si la administración más precisa o temprana de suplementos de hormona tiroidea contribuirán en algún momento al óptimo desarrollo cerebral de los bebés. Un factor que complica la interpretación de

estos estudios es que una cantidad excesiva de hormona tiroidea durante el embarazo también puede ser perjudicial para el bebé. Algunas madres del estudio pueden haber recibido una dosis demasiado elevada, lo que puede haber alterado los resultados. He aquí otra analogía: imagina que tenemos un gran grupo de violines o de guitarras ligeramente desafinados y que no todos necesitan los mismos ajustes de afinación. Si a todos se les aplican los mismos ajustes, algunos quedarán perfectamente afinados, mientras que otros chirriarán un poco. Lo mismo ocurre con el tratamiento de los problemas de la tiroides. Basta decir que sigue habiendo debate sobre los suplementos entre la comunidad obstétrica. En un hospital en el que trabajo, los obstetras hacen pruebas a las madres para ver si presentan hipotiroidismo subclínico y les administran suplementos; en otro, no. Hay que seguir atentos, pero el mensaje general parece ser que, ante todo, hay que hacer lo que se pueda para que la tiroides de la madre siga funcionando correctamente, por ejemplo mediante la recomendación de llevar a cabo diversas pruebas antes del embarazo.

Los niveles inadecuados de yodo siguen siendo la causa más común de la insuficiencia tiroidea, pero también hay otros factores. Las mujeres con enfermedades autoinmunes como el lupus pueden presentar glándulas tiroideas hipofuncionantes, y también se ha demostrado que la exposición a disruptores endocrinos altera la función tiroidea. Los estudios de laboratorio han revelado que la exposición a estas sustancias químicas puede provocar los mismos patrones celulares y la misma arquitectura en el cerebro que se derivan de una insuficiencia de yodo en la dieta y reducciones en la hormona tiroidea. Si por casualidad eres detective, piensa en dos huellas digitales que coinciden, y luego piensa en lo difícil que resulta apuntar a una única «causa».

Te alegrará saber que Estados Unidos ha prohibido el uso de algunos disruptores tiroideos que se sabe que reducen la función cognitiva de los niños. Los bifenilos policlorados, o PCB, se utilizaban en los transformadores eléctricos y otros equipos hasta 1977, año en que fueron prohibidos en el país. La Convención de Estocolmo prohibió su uso y venta a escala global en 2001.¹² Ahora vemos cómo los niveles de PCB no dejan de disminuir entre la población de Estados Unidos; las encuestas de biomonitorización de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades muestran unos descensos extraordinarios. Dicho esto, estamos hablando de una de las sustancias químicas que más persisten en el suelo, en la vida acuática y en el cuerpo humano.

La persistencia «de larga estela» de estas sustancias quedó demostrada en un estudio de referencia. En 1997, veinte años después de la prohibición de los PCB, Joseph y Sandra Jacobson, de la Universidad Estatal de Wayne, en Míchigan, describieron detalladamente las diferencias entre los niños nacidos de madres que consumieron pescado contaminado de los Grandes Lagos. Los niños más expuestos tenían el triple de posibilidades de obtener puntuaciones bajas-medias en las pruebas de coeficiente

intelectual y de mostrar un retraso de al menos dos años en comprensión lectora con respecto de los demás niños.¹³ Hasta hace poco, no estaba muy claro cómo los PCB provocaban este efecto. En la última década, los estudios con animales han revelado que la exposición a los PCB produce perturbaciones en el movimiento de las neuronas hacia las regiones pertinentes del córtex durante el desarrollo del cerebro.¹⁴ Además, las células no reaccionan ante la hormona tiroidea de la misma forma, lo que provoca que haya partes del cerebro que permanecen subdesarrolladas y sin la arquitectura óptima para el aprendizaje y el comportamiento.^{15,16}

Todavía existe cierto debate sobre hasta qué punto los estudios en humanos confirman cómo los disruptores endocrinos afectan a la función tiroidea y terminan provocando disfunciones cerebrales. Tal como dijo sir Austin Bradford Hill, la causalidad no entiende de umbrales absolutos.¹⁷ Sin embargo, también puedes hacerte la siguiente pregunta: ¿cuántas pruebas necesitas para creer que los disruptores endocrinos desempeñan cierto papel en los trastornos cerebrales y en la pérdida de rendimiento cognitivo? En el caso de los PCB, los médicos de los años setenta lograron persuadir a los legisladores para que los prohibieran. ¿Por qué? Porque es evidente que también son cancerígenos.

Casi parece que estamos jugando a la ruleta rusa: ¿por qué arriesgarnos, teniendo en cuenta la evidencia de que las sustancias químicas que contienen los pesticidas y los retardantes de llama pueden estar relacionados con las convulsiones, los temblores, la pérdida de coeficiente intelectual, el TDAH y el autismo que padecía Michael, como tantos otros? Profundicemos un poco en más ejemplos de evidencias.

CÓMO LOS PESTICIDAS ATACAN AL CEREBRO

Los pesticidas llevan entre nosotros mucho, muchísimo tiempo. Las sustancias químicas como los organofosforados se desarrollaron durante la Segunda Guerra Mundial como armas químicas, pero luego pasaron a utilizarse para controlar plagas, roedores y malas hierbas, incluso microorganismos. La Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas (FIFRA, por sus siglas en inglés) define los pesticidas como «cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a evitar, destruir, repeler o mitigar cualquier plaga».¹⁸

¿Por qué se siguen utilizando y produciendo tantos pesticidas cincuenta años después de que Rachel Carson advirtiera sobre sus peligros? Además de la necesidad de gestionar las plagas en el ámbito doméstico y agrícola, uno de los principales factores que racionalizó el uso de los pesticidas fue la teoría de que los cerebros humanos eran menos vulnerables a los pesticidas que los de los roedores. Al menos, ese ha sido el argumento esgrimido para seguir usando pesticidas organofosforados como el clorpirifós. Puede que recuerdes el trabajo de Ginny Rauh y sus colegas de la

Universidad de Columbia. Ya desde la década de 1940, y hasta hace poco, los científicos pensaban que los organofosforados que midió en los niños que estaba estudiando estaban bloqueando una enzima llamada acetilcolinesterasa, la cual descompone la acetilcolina en ácido acético y colina. Cuando los pesticidas organofosforados bloquean la acetilcolinesterasa, los organofosforados evitan pausas en la neurotransmisión (o transmisión entre células nerviosas).¹⁹ Los cerebros de los roedores son más susceptibles que los cerebros humanos, y esa fue una de las razones por las que estos pesticidas se introdujeron de una forma tan generalizada sin preocupación alguna. En el mundo paracelsiano en el que la dosis determinaba si una sustancia era venenosa o no, eso era justamente lo que hacían los niveles de exposición elevados, mientras que los niveles bajos parecían no tener ese poder, o al menos no en los humanos.

El descubrimiento por parte de los investigadores de que los niveles bajos de organofosforados provocaban otros efectos estableció un punto de inflexión clave. Mediante estudios de laboratorio se demostró que estas sustancias afectaban negativamente a los cerebros de los animales *sin* inhibir la acetilcolinesterasa.²⁰ Mediante otra serie de estudios, los científicos descubrieron que los efectos de ciertos pesticidas sobre la hormona tiroidea en los animales aparecían en unos niveles mucho *más bajos* que los necesarios para bloquear la acetilcolinesterasa.²¹ La parte más inquietante de estos dos descubrimientos se puso de manifiesto cuando nos dimos cuenta de que estos niveles más bajos de exposición se corresponden aproximadamente con los niveles que se observan con mayor frecuencia entre los humanos. Y lo que es todavía más preocupante es que los investigadores relacionaron el momento de las alteraciones en la hormona tiroidea en los animales con el periodo de máximo crecimiento cerebral, y en especial del córtex.²² Es cierto que se trataba de estudios con animales, pero el historial de etapas críticas del desarrollo cerebral humano que se han comprendido mediante el uso de modelos animales es extenso. El argumento según el cual se asumía que las exposiciones bajas a los pesticidas podrían ser seguras para los humanos resultó estar herido de muerte. Y ello le dio la vuelta por completo a este campo de estudio.

Confirmar los hallazgos identificados en animales y luego ver si los mismos efectos o resultados se observan en los humanos conlleva un tiempo considerable. ¿Por qué? Sencillamente, porque los humanos tienen una esperanza de vida más prolongada que los animales de laboratorio. Igual que llevó tiempo ver si Michael padecería o no un trastorno del desarrollo, los investigadores suelen tener que esperar a que los niños tengan al menos entre cuatro y siete años antes de poder detectar los efectos que la exposición a sustancias químicas durante el embarazo ejerce sobre el coeficiente intelectual. Y eso siempre que dispongas de fondos necesarios para llevar a cabo estudios en humanos en el preciso momento en el que se publican los estudios de laboratorio indicativos, algo que es excesivamente idealista. Añade algo de tiempo previo para solicitar dichos fondos. Y al final, añade tiempo extra para llevar a cabo

análisis estadísticos, debatir los resultados, redactarlos y pasar por el duro proceso de la revisión por pares. Ahora ya ves por qué suele haber un desfase temporal significativo entre los estudios en laboratorio y sus versiones con humanos.

El Grupo de Trabajo sobre la Carga de Morbilidad de los Disruptores Endocrinos que mencioné al inicio del libro estaba formado por distintos subgrupos, uno de los cuales se centraba específicamente en los efectos sobre el desarrollo cerebral. Los expertos sobre desarrollo neurológico que reuní en 2014 analizaron tres estudios muy detallados de larga duración llevados a cabo con humanos: uno de Ginny Rauh y su equipo en la Universidad de Columbia, otro de la ciudad de Nueva York y otro procedente de una comunidad de agricultores de California.²³ Todos llegaron a la misma conclusión: a medida que aumentaba la exposición a estos insecticidas durante el embarazo, el coeficiente intelectual del niño disminuía; la única duda era cuánto. Los datos sugerían que, por cada décuplo en el nivel de pesticidas, el efecto oscilaba entre 1,4 y 5,6 puntos.²⁴

El estudio de Ginny fue especialmente importante dado el cambio político que se implementó durante la selección de los sujetos, tal como mencioné en el capítulo 2. Se prohibió el uso doméstico del pesticida clorpirifós, lo que provocó una bajada en los niveles de exposición. Los niños nacidos antes de que se impusiera la prohibición presentaban un peso y una talla menores al nacer, un efecto que no se observó en los bebés que nacieron tras la prohibición. Las medidas del peso y de la talla tomadas al nacer constituyen predictores sólidos del desarrollo futuro del cerebro. En la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Ginny y su equipo publicaron las asombrosas diferencias que se daban en los cerebros de los niños más expuestos a la edad de siete años.²⁵ La delgadez del córtex frontal y parietal encajaba con los déficits identificados en las pruebas psicológicas. ¿Habríamos visto este tipo de cambios en una resonancia magnética de Michael? Nunca lo sabremos con seguridad, pero es perfectamente posible.

Evidentemente, por razones éticas, no se llevan a cabo ensayos controlados y aleatorizados sobre exposiciones a los pesticidas. En lo que a los riesgos químicos se refiere, tenemos que recurrir a estudios en los que observamos a humanos y examinamos los efectos sobre la salud de los niveles de pesticidas a los que resulten estar expuestos en sus vidas cotidianas. Otra dificultad añadida es que las relaciones entre exposición y efecto no siguen líneas rectas. Y las asociaciones no son más que eso, por lo que son incapaces de demostrar la causalidad por sí solas. Pero cuando la realidad de los llamados estudios observacionales es congruente con los resultados de los experimentos con animales (donde se pueden controlar muchos otros factores), ambos encajan y pueden resultar enormemente útiles y valiosos cuando se trata de interpretar posibles relaciones de causa y efecto. Los expertos del grupo que formé en 2014 reunieron criterios de múltiples fuentes reputadas y establecidas para sopesar las

evidencias y estimar la probabilidad de causalidad entre la exposición prenatal a los organofosforados y sus efectos adversos en la función cognitiva. No es casualidad que algunos de estos métodos fueran desarrollados por el Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático para lidiar con desafíos similares a la hora de sopesar las evidencias sobre el cambio climático.

Cuando el equipo presentó sus resultados, me quedé completamente atónito. Estimaban una probabilidad de al menos un 70%, y algunos miembros defendían un porcentaje más elevado, de casi el 100%. El mensaje era claro: la evidencia del efecto de los pesticidas organofosforados sobre el cerebro mediante las alteraciones en la hormona tiroidea es casi igual de convincente como la evidencia de que el plomo provoca envenenamiento.

Nos pusimos a calcular las consecuencias para la población de niños nacidos en Europa en 2010. Si un niño regresa del colegio con una pérdida de un punto en el coeficiente intelectual, puede que sus padres no se den cuenta, pero este tipo de pérdidas destacan cuando se ven a una escala que representa a la población entera. Extrapolamos las consecuencias a Europa mediante los datos de exposición más representativos que fuimos capaces de encontrar. El escenario más probable sugería que, en Europa, ningún niño padecía una pérdida de coeficiente intelectual superior a 5,3 puntos. Debido a los resultados ligeramente distintos obtenidos de los estudios con humanos, surgen algunas incertidumbres, de forma que establecimos un rango de estimaciones. En el mejor de los casos, los niños más expuestos perdían 1,7 puntos de coeficiente intelectual, y en el peor, la pérdida se situaría en los 7,0 puntos.²⁶

Las madres se dan cuenta de casi todo, pero puede que una sutil diferencia en la inteligencia de sus hijos se les pase por alto. A la economía, sin embargo, seguro que no se le escapa. Tal como he explicado en el capítulo 1, cada punto de coeficiente intelectual se traduce en una reducción en el potencial adquisitivo de un 2%.²⁷ Esta pérdida de potencial se debe en parte a una menor participación en el mundo laboral, pero también podría ser consecuencia de un salario inferior. Si tenemos en cuenta que el ciudadano medio de Estados Unidos tiene unas ganancias de un millón de dólares a lo largo de su vida, un punto de coeficiente intelectual equivale, de media, a unos veinte mil dólares. Si hacemos los ajustes necesarios en cuanto a cambios de divisas y diferencias en la paridad de poder adquisitivo, el precio de un punto de coeficiente intelectual en Europa oscila entre los cinco mil y los veinticinco mil euros. Teniendo en cuenta que cuatro millones y medio de europeos pierden entre una tercera parte de 1 punto de coeficiente intelectual y algo más de 5 cada uno, estimamos que la productividad económica que se pierde en total es de 125.000 millones de euros. Sumémosle el hecho de que estas pérdidas desplazan a unos 59.300 niños al espectro de las discapacidades intelectuales, además de los costes educativos adicionales y de otros

tipos, y obtendremos un total de 21.000 millones de euros que deberemos añadir al volumen de pérdidas.

Los resultados finales se resumen en una probabilidad de un 70% o más de que una exposición ambiental tóxica tenga un coste de 146.000 millones de euros al año (el equivalente a 194.000 millones de dólares al año, según el cambio actual). El precio de un Boeing 787 nuevo es de 194 millones de dólares. Imagina que hubiera un 70% de posibilidades de que alguien robara uno de esos aviones *cada día*. Pues bien, eso no costaría tanto como las exposiciones a los pesticidas organofosforados cuestan en Europa: ese 70% de posibilidades correspondería a que alguien robara *mil* Boeing 787 al año. Si presuponemos que la exposición se mantiene tal como está frente a la ausencia de cambios en las políticas o en el comportamiento, el ciclo de aviones robados se repite año tras año, a medida que una nueva población base de niños nace con las mismas consecuencias.

¿Y qué significa todo esto?

La buena noticia es que la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos no solo hizo lo correcto al prohibir el uso doméstico del organofosforado clorpirifós en 2001,²⁸ sino que la Ley de Protección de Calidad de los Alimentos (o FQPA, por sus siglas en inglés) añadió un factor para proteger la seguridad para los niños que redujo los niveles permitidos de pesticidas organofosforados en los alimentos y redujo sustancialmente las exposiciones a los organofosforados a las que se enfrentan los niños en Estados Unidos.²⁹ En un ejemplo de que las cuestiones de salud ambiental no tienen por qué ser partidistas, la Ley de Protección de Calidad de los Alimentos se aprobó por unanimidad en ambas Cámaras del Congreso.

En 2016 publicamos un análisis en *Lancet* que se centraba en la diabetes y en la endocrinología y que observó que los costes derivados de los pesticidas organofosforados eran mucho menores en Estados Unidos (45.000 millones de dólares) que en Europa (194.000 millones de dólares). Es preferible que alguien robe un avión todas las semanas a que lo haga todos los días, pero aun así puede que llame la atención del presidente Trump. Las políticas cambian los niveles de exposición, las exposiciones contribuyen a las enfermedades, y las enfermedades también le cuestan caro a la economía. En este caso, Estados Unidos es literalmente más inteligente —y rico— que Europa gracias a las regulaciones ambientales que protegen a la población.

Ya avisé de que también habría malas noticias. Por muy increíble que suene, la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, entonces dirigida por su antiguo administrador Scott Pruitt, rechazó en abril de 2017 una petición para revocar todas las tolerancias residuales en alimentos del clorpirifós, describiéndolo como «crucial para la agricultura de Estados Unidos» y para «garantizar un suministro abundante y asequible

de alimentos para este país y el resto del mundo». ³⁰ La petición planteada a la Agencia de Protección Ambiental se basaba en una propuesta para prohibir todos los usos del clorpirifós dados los riesgos demostrados para las mujeres y los niños, así como para los agricultores. ¿Y qué dijo Pruitt en su nota de prensa? Sugirió que los hallazgos de efectos nocivos eran «predeterminados» y que, por lo tanto, cualquier petición de modificar la política actual estaba sesgada. Su departamento también recurrió al argumento de que el clorpirifós era la única opción efectiva para algunos cultivos. Esto es manifiestamente falso, y un tribunal federal concluyó que la Agencia de Protección Ambiental había actuado de manera ilegal al ignorar a los científicos de la agencia que habían advertido de que el clorpirifós era perjudicial.

El argumento de «alimentar al mundo» es cada vez más endeble. Un metaanálisis reciente que comparaba los frutos de los cultivos convencionales y de los orgánicos demostró que ambos métodos agrícolas pueden ser equivalentes si se dan unas buenas prácticas de gestión, unos tipos determinados de cultivos y buenas condiciones de crecimiento. ^{31,32} Asumamos por un momento que no existe ninguna alternativa al clorpirifós y que es necesario para sostener el abastecimiento global de alimentos. Como mínimo, hay una serie de importantes repercusiones que habría que tener en cuenta al tomar una decisión de esta magnitud, ya que habrá un número significativo de niños que no podrán contribuir plenamente al futuro de la economía global. Pero la declaración del administrador Pruitt sobre el clorpirifós no dice nada al respecto. ³³

¿QUÉ PUEDES HACER A PARTIR DE AHORA?

¿Cómo puedes reducir tu exposición a los pesticidas? Para empezar, puedes comprar y consumir alimentos orgánicos: fruta, verdura, pasta, arroz, leche, queso y carne. Tenemos la suerte de vivir en un mundo en el que cada vez se venden más alimentos orgánicos. El consumo orgánico es especialmente importante en el caso de las verduras y hortalizas de hoja verde porque te comes la parte de la planta que entra en contacto con el pesticida. Ningún método de limpieza es cien por cien efectivo cuando se trata de eliminar los residuos de los pesticidas por completo.

Pero antes de que vayas corriendo a la frutería, deja que te cuente algunas cosas sobre cómo te puede ayudar comer alimentos orgánicos. En un estudio de 2006, Chensheng Lu y sus compañeros, entonces en la Universidad Emory, observaron a un grupo de alumnos de primaria durante quince días y les dieron exclusivamente alimentos orgánicos. ¿Cuál fue el resultado? Los científicos demostraron que «una dieta orgánica proporciona un efecto drástico e inmediato contra las exposiciones a los pesticidas organofosforados de uso frecuente en la producción agrícola». También concluyeron con contundencia que los niveles más elevados de pesticidas hallados en la orina de los niños antes del estudio se debían a la exposición recibida a través de los alimentos que ingerían. ³⁴ Un estudio más reciente, de 2015, llevado a cabo por Asa Bradman y sus compañeros de la Universidad de California en Berkeley, también confirmó la efectividad de una intervención dietética orgánica en las comunidades urbanas y agrícolas de rentas bajas. El éxito del estudio es una muestra del valor que tiene hacer un esfuerzo específico para comprar productos orgánicos cuando se trata de las frutas y verduras que están más expuestas a los pesticidas. Y es que las trazas de metabolitos de organofosforados, así como el herbicida 2,4-D (que se ha asociado con el linfoma no Hodgkin y el sarcoma, un cáncer que afecta a los tejidos blandos), también disminuyeron. ³⁵

Ingerir alimentos orgánicos supone una diferencia inmediata y medible. A modo de aclaración, diré que no estoy hablando de diferencias nutricionales, ya que estas se han estudiado sin obtener resultados convincentes. Cuando adquieres alimentos con la etiqueta de «orgánico», puedes estar seguro de que no contienen ningún organismo modificado genéticamente (OMG). Aunque sigue existiendo cierto debate científico sobre la seguridad de los alimentos modificados genéticamente, yo suelo recomendar que no se consuman, sobre todo teniendo en cuenta que algunos cultivos modificados genéticamente se han tratado con herbicidas como el glifosato. Debemos ser conscientes de que la ingeniería genética no tiene por qué ser mala en sí misma. Ha resultado inquietante ver cómo el debate sobre los OMG se convertía en una discusión a favor y en contra de la genómica. Las repercusiones son mucho más complejas de lo que han afirmado muchos (quienes se juegan ciertos intereses económicos).

LOS RETARDANTES DE LLAMA

Otro grupo de sustancias químicas cuyos efectos sobre la hormona tiroidea prenatal, y en última instancia sobre el desarrollo y el funcionamiento del cerebro, han quedado documentados por un conjunto abrumador de evidencias, se clasifican con el término general de retardantes de llama. Los retardantes de llama están presentes en el interior de los rellenos de espuma de algunos muebles, en los tejidos sintéticos, las moquetas y los suelos. Dentro de este grupo, las sustancias más preocupantes están compuestas principalmente de carbonos y bromos (llamados organohalogenados) y, en concreto, los llamados éteres de polibromodifenilos, o PBDE, por sus siglas en inglés.

Con este libro no pretendo que nadie se convierta en químico. Dicho esto, es muy fácil buscar en internet diagramas asociados con los PBDE y la hormona tiroidea. Sus estructuras químicas guardan un asombroso parecido. Una de las diferencias es que los PBDE contienen bromo y la hormona tiroidea contiene yodo, pero ambos elementos se encuentran en la misma columna de la tabla periódica, y existe cierta semejanza entre sus átomos. En el cuerpo humano, las funciones suelen obedecer a la estructura química. Fíjate, por ejemplo, en cómo se crean los productos farmacéuticos. Los medicamentos se diseñan generando estructuras químicas idénticas que encajen con los receptores y provoquen así toda una serie de efectos en el cuerpo humano. Las sustancias químicas no se fabrican así: se diseñan por las propiedades que aportan a los materiales (en este caso, para hacerlos ignífugos). Pero, aunque estas sustancias químicas sintéticas no estén diseñadas para actuar en el cuerpo humano, pueden provocar conflictos inintencionados cuando sus estructuras son similares a las hormonas naturales que desencadenan efectos biológicos. Y eso es lo que ocurre con muchos retardantes de llama químicos.

Los expertos en desarrollo neurológico del Grupo de Trabajo sobre la Carga de Morbilidad de los Disruptores Endocrinos que he ido mencionando crearon una tabla para comparar veinte estudios de laboratorio y con animales sobre retardantes de llama químicos que reveló un patrón coherente (aunque no fuera perfecto).³⁶

Los PBDE interfieren con la fijación de la hormona tiroidea en su receptor. También pueden alterar la metabolización de la hormona tiroidea, limitando así el impacto de hormona tiroidea disponible. Además, algunos estudios sugieren efectos sobre el cerebro animal independientes de la función tiroidea. Esto significa que es probable que estas sustancias interactúen con otros sistemas y secuencias que todavía están por identificar.

Revisamos los resultados de otros cuatro estudios que habían examinado los niveles de PBDE en la sangre de las madres o en la sangre del cordón umbilical de los bebés y la capacidad intelectual de los niños obtenida mediante pruebas de coeficiente intelectual.^{37,38,39,40} Tres estudios de Estados Unidos mostraron efectos negativos sobre la función cognitiva a medida que aumentaban los niveles de PBDE; más adelante hablaremos de lo que se ha observado en relación con el autismo y el TDAH. Los investigadores controlaron meticulosamente otros factores como el estatus socioeconómico y factores ambientales que pudieran explicar las observaciones, pero las asociaciones persistieron.

Las observaciones de un estudio llevado a cabo en España fueron menos convincentes, lo cual puso de manifiesto las repercusiones que resultan de una diferencia importante entre las políticas de Estados Unidos y de Europa.⁴¹ Puesto que la obligación de utilizar retardantes de llama impuesta en California no existe en Europa, los niveles observados en el estudio español eran mucho más bajos que los que revelaban los estudios de Estados Unidos. Resulta bastante asombroso que el estudio español detectara una tendencia a la baja en cuanto a las funciones cognitiva y motora, ya que los bajos niveles observados deberían haber dificultado la detección de cualquier efecto en el cerebro.

Los expertos en desarrollo neurológico del Grupo de Trabajo sobre la Carga de Morbilidad de los Disruptores Endocrinos decidieron que la evidencia que apuntaba a los PBDE como la causa probable de las reducciones observadas en la función cognitiva de los niños era extremadamente sólida (el grado de certeza era de un 70% o superior, parecido al concluido en cuanto a los pesticidas organofosforados).

Los PBDE son un buen ejemplo de las repercusiones de las diferencias en las políticas sobre el aumento de las enfermedades y de las discapacidades y, en última instancia, de los costes que debe asumir la sociedad. En Estados Unidos hay más niños afectados por exposiciones prenatales a los PBDE que en Europa, y las pérdidas de coeficiente intelectual son mayores. Los costes de la exposición a los PBDE son estratosféricos: 266.000 millones de dólares en Estados Unidos, comparados con los 13.000 millones de dólares en Europa.⁴² La triste realidad que debemos añadir es que existen diferencias raciales y étnicas en los niveles de exposición a estas sustancias. Acabamos de terminar un estudio que documenta que los blancos no hispanos solo

acumulan el 54% de exposición a los PBDE a pesar de constituir el 66% de la población nacida en 2010. Los afroamericanos y los latinos padecen en mayor proporción las consecuencias y los costes mencionados.

¿QUÉ SON EXACTAMENTE LOS PBDE?

El uso de este tipo de sustancias, derivadas en gran parte del bromo —un veneno—, ha aumentado desde que California aprobó una legislación en los años setenta para protegerse contra los incendios domésticos.⁴³ Los PBDE se pueden encontrar en los plásticos que se utilizan en los muebles (sofás, sillas y colchones), en los dispositivos electrónicos, los aislantes de los cables, la espuma de los asientos de los coches y las moquetas. Los PBDE y otros retardantes de llama químicos también se utilizan en los juguetes y las prendas de ropa para niños, entre otros productos infantiles.

ATENTO A LOS CULPABLES OCULTOS

- Ya estarás haciéndote una idea de que son muchas las formas en que la hormona tiroidea puede verse afectada por las sustancias químicas y desencadenar una o más disfunciones cerebrales. He aquí un resumen de otros culpables químicos que pueden provocar efectos adicionales y en fases posteriores en el cerebro.
- Las sustancias químicas ocultas en los productos utilizados para empaquetar alimentos —como los envoltorios de plástico, las bolsas y los envases de comida para llevar— son una fuente potencial de disruptores de la tiroides. En concreto, el **perclorato**, una sustancia que se emplea en la fabricación de combustible para cohetes, misiles, fuegos artificiales, bengalas y explosivos, también se utiliza para prevenir la adherencia estática en envoltorios de plástico y papel. Interfiere con la absorción del yodo necesario para la producción de la hormona tiroidea, igual que el **tiocianato**, un contaminante presente en el humo del tabaco, y el **nitrateo**, que se usa en los fertilizantes. Un estudio que observaba a mujeres embarazadas con hipotiroidismo de base reveló que los altos niveles de perclorato estaban asociados con coeficientes intelectuales más bajos en sus hijos.
- Seguro que al **bisfenol A (BPA)** ya lo conoces. Esta sustancia sintética se usa en el revestimiento de las latas de alimentos y bebidas, así como en el papel térmico que se emplea para los recibos, aunque se ha prohibido en los biberones y botellas para bebés. El BPA se conoce sobre todo por ser un estrógeno sintético; de hecho, se consideró como agente farmacéutico para evitar los abortos espontáneos en las mujeres embarazadas, pero no era tan potente como el DES (y ya hemos explicado la historia del DES en el capítulo 1). Puede alterar el funcionamiento de la tiroides y evitar que la hormona tiroidea se fije durante el desarrollo del córtex, la parte del cerebro que participa en tantas de las funciones exclusivas de los humanos. Puede que hayas visto que un montón de botellas de agua y otros envases llevan una etiqueta que dice «sin BPA». A medida que se ha puesto de moda la retirada del BPA, también han aparecido un puñado de sustitutos: el BPP, el BPF, el BPS, el BPZ y el BPAP, por nombrar unos cuantos, los cuales plantean amenazas similares, si no peores. Lo mejor es evitar los envases de plástico duro (policarbonato) por completo.
- Los **ftalatos** también son otra fuente de inhibidores y disruptores de la tiroides. Este grupo de sustancias se utiliza para los plásticos suaves, como los de los envases de los alimentos, y para realzar los aromas y olores de productos de cuidado personal como las cremas y los cosméticos. Se trata de un grupo muy diverso, y en el próximo capítulo hablaremos de su posible contribución a efectos metabólicos, reproductivos y relacionados con la obesidad. Algunos de los ftalatos presentes en cremas y cosméticos actúan para bloquear los efectos de la hormona sexual masculina (testosterona), mientras que otros ftalatos que se utilizan en los envases de alimentos y en los suelos pueden actuar como estrógenos. En los estudios de laboratorio nos podemos centrar en un ftalato en concreto o en otras exposiciones a sustancias químicas, y no cabe duda de que los ftalatos presentes en los envases de los alimentos pueden influir en la expresión de los genes que

impulsan la producción de la hormona estimulante de la tiroides. Estas sustancias pueden actuar como un «relámpago», ya que no dejan ninguna huella específica de la exposición que nos permita deducir los tipos de efectos que ejercen en los cerebros de los niños pequeños en pleno desarrollo.

- Las sustancias perfluoroalquiladas, o **PFA**, son moléculas conocidas por contener múltiples átomos de flúor en su estructura, lo que les proporciona unas características antiadherentes que las hace atractivas para su uso en tejidos, muebles y utensilios de cocina. El ácido perfluorooctanoico (PFOA) es uno de los PFAS de «cadena larga» y se utiliza en el teflón. Estas sustancias interfieren con la fijación de la hormona tiroidea. Aunque algunos estudios con humanos han demostrado efectos potencialmente nocivos sobre el desarrollo cerebral, la evidencia es más contundente en cuanto a sus efectos sobre el crecimiento fetal y el peso en el nacimiento. Se han documentado otros efectos nocivos en los humanos en comunidades cercanas a las plantas de producción en las que se fabrican PFAS de cadena larga. Finalmente, las empresas químicas negociaron la retirada gradual de estos PFAS, y los niveles de PFOA en los humanos y el medio ambiente han disminuido. Pero todavía queda agua contaminada por culpa del uso anterior de los PFAS en todo el país. Por ejemplo, en Hoosick Falls, una comunidad al norte del estado de Nueva York, dos grandes fabricantes han sido denunciados después de que se descubriera que el abastecimiento de agua potable estaba contaminado por PFOA.
- Uno de los sustitutos del PFOA es una sustancia química llamada **GenX**. Y no, no se refiere a los miembros de la Generación X (yo pertenezco a ella y no soy una persona desafecta ni desorientada, tal como a algunos les gusta describirnos). GenX es el nombre comercial de una sustancia química que se desarrolló para sustituir al PFOA. La GenX se utiliza en la producción de productos domésticos de uso frecuente, entre ellos el teflón que se emplea para fabricar sartenes antiadherentes, la espuma de los extintores de incendios y los tejidos para exteriores de uso común. Últimamente, las fábricas de GenX ubicadas en Carolina del Norte y Ohio han sido el foco de una gran atención pública como consecuencia de la contaminación de agua hallada en los alrededores. Una serie de primeros estudios en laboratorio llevados a cabo en Holanda y Suecia han descubierto que la GenX produce unos efectos similares o incluso mayores en el crecimiento fetal y el peso en el nacimiento que el PFOA.^{44,45} Los fabricantes se defienden con el argumento de que esta y otras sustancias de cadena corta que se emplean para sustituir los PFAS de cadena larga son expulsadas del cuerpo de forma mucho más rápida y, por lo tanto, son menos perjudiciales. La Dra. Linda Birnbaum, directora del Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental, no podría discrepar más, y afirma que «todos los PFAS que se han estudiado están provocando problemas», y añade que «incluso cuando tienen una vida media más corta, cuando su vida media es de treinta días, se irán acumulando en el cuerpo».⁴⁶
- Los **retardantes de llama organofosforados**, que se utilizan para sustituir a los PBDE, pueden presentar un problema similar. A este problema lo llamamos «sustitución lamentable» o «pillapilla químico». Es un resultado colateral del marco regulatorio que asume que las sustancias químicas son inocentes hasta que se demuestre lo contrario. En cuanto se identifica que una sustancia química constituye un problema, se introducen pequeños cambios en su estructura química que no cambian demasiado su producción, pero sí hacen que su consideración legal vuelva a la casilla de salida. Dado que estas sustancias se añaden durante el proceso de fabricación y no están fijadas a los productos en los que se utilizan, es de lo más común encontrarlos en el polvo en los hogares, oficinas e incluso coches. No pretendo que nadie se ponga nervioso, pero de media, nos tocamos la cara entre dos y cinco veces por minuto, y sin darnos cuenta ingerimos los polvos de las sustancias con las que entramos en contacto. Los estudios de laboratorio ya sugieren la presencia de efectos en los cerebros en desarrollo.⁴⁷ El uso de estas sustancias en el entorno es relativamente nuevo, de forma que hará falta llevar a cabo muchos más estudios con humanos para confirmar que estos retardantes de llama son tan problemáticos como aquellos otros a los que han sustituido.

LAS CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS: EL TDAH

Los efectos en el coeficiente intelectual no son la única forma en que las exposiciones a sustancias químicas pueden afectar al cerebro en crecimiento. Como pediatra, soy plenamente consciente de la necesidad de evitar las exposiciones que contribuyen al desarrollo de problemas como el TDAH y el autismo. La dificultad de los estudios sobre la relación entre los disruptores endocrinos y el TDAH radica, en parte, en que el TDAH tiene dos componentes: la falta de atención y la hiperactividad. Ningún niño —o adulto— con TDAH presenta el mismo grado de un componente o del otro. Además, el diagnóstico del TDAH requiere que la falta de concentración o la hiperactividad se observen en más de un contexto. El diagnóstico suele proceder de un pediatra, psiquiatra infantil u otros profesionales médicos, lo que da pie a la posibilidad de que los factores humanos implicados en la tarea diagnóstica interfieran en el enfoque del propio diagnóstico. La alternativa es medir la falta de concentración y la hiperactividad mediante escalas diseñadas por investigadores, y el resultado dependerá de la interpretación de los padres.

Por esta razón resulta muy difícil descifrar todos los factores que pueden provocar TDAH. Sin embargo, existe consenso en ciertas vinculaciones muy sólidas. En concreto, se han investigado los retardantes de llama como los PBDE y los pesticidas organofosforados. Dos estudios a gran escala han descubierto asociaciones entre el TDAH y las exposiciones a los PBDE, aunque uno de ellos observó asociaciones más fuertes con respecto al grado de falta de concentración y el otro, con el grado de hiperactividad.^{48,49} Un estudio sobre los organofosforados descubrió asociaciones con el diagnóstico del TDAH, pero no con la cantidad de síntomas del TDAH.⁵⁰ Si los organofosforados provocaran TDAH, se esperaría que las exposiciones a estas sustancias estuvieran asociadas con la presencia así como con la gravedad del TDAH. Los estudios con ratones han arrojado cierta luz en este sentido: cuando los investigadores extraen uno de los genes receptores de hormonas tiroideas, los ratones presentan comportamientos típicos del TDAH;⁵¹ los mismos comportamientos aparecen también con niveles más bajos de hormona tiroidea.⁵² También sabemos que los disruptores endocrinos pueden inducir comportamientos típicos del TDAH en los roedores.^{53,54} Dicho esto, el Grupo de Trabajo sobre la Carga de Morbilidad de los Disruptores Endocrinos advirtió —y yo estoy de acuerdo con su valoración— que la probabilidad de la causalidad es moderada, parecida a lanzar una moneda al aire.

¿Por qué no disponemos de respuestas más concluyentes?

En el actual contexto regulador, las sustancias químicas se producen y emplean sin tener demasiados datos sobre lo seguras que resultan. La seguridad se da por sentada y se considera que la posibilidad de que haya efectos adversos es inexistente. Pensemos en Paracelso: se dio por sentado que el veneno siempre dependía de la dosis, y aquí estamos, quinientos años después, dándonos cuenta de lo equivocados que estábamos. ¿Queremos tentar a la suerte y arriesgarnos a estar expuestos a sustancias químicas que

es más que probable que allanen el camino a la aparición del TDAH? Incluso si las evidencias sobre los efectos en la atención son más moderados, los datos relacionados con los efectos de los PBDE y los organofosforados en la cognición son sólidos y sugieren que hay que hacer algo al respecto. Estimamos que 4.400 niños al año pueden desarrollar TDAH por culpa de los disruptores endocrinos. Los costes del TDAH asociados a los disruptores endocrinos se encuentran apenas por debajo de los mil millones de dólares al año, una cifra mucho más baja que los costes de los disruptores endocrinos sobre el coeficiente intelectual, a pesar del hecho de que los costes por niño afectado resultan ser mucho mayores. Puede que esta cifra parezca pequeña, pero recordemos que no todos los niños padecen TDAH, y son todavía menos los que padecen TDAH por culpa de la exposición a los disruptores endocrinos. Y, aun así, las consecuencias del TDAH son mucho más significativas en comparación con el efecto de la pérdida de un punto o más de coeficiente intelectual en cada uno de los niños afectados por dicha pérdida. Recordemos también que es probable que estas sustancias estén haciendo que a todos los niños les cueste más concentrarse y/o sean más hiperactivos, y que se establecen diagnósticos en un número cada vez mayor de niños cuyos síntomas dan pie a un diagnóstico.

AUTISMO

Al inicio de este capítulo hemos hablado de mi paciente Michael y del autismo. Aunque los diagnósticos de autismo han aumentado, este trastorno sigue sin ser tan común como el TDAH o el asma. Cosa que, desde el punto de vista de la investigación, supone un problema. Si estás tratando de examinar la influencia de cualquier factor de riesgo — nutricional, genético, socioeconómico o de otros tipos— sobre la incidencia del autismo, los estadísticos te dirán que tienes que estudiar a unos diez mil niños o más antes de poder interpretar los resultados con seguridad y con una probabilidad elevada de identificar las asociaciones importantes. En poblaciones más reducidas, puede que no encuentres ninguna asociación estadísticamente significativa, pero es improbable que concluyas que no existe ninguna asociación. Hace mucho que se sabe que el autismo afecta más a los niños que a las niñas, y los disruptores endocrinos pueden afectar a las hormonas sexuales de los niños de formas distintas que a las hormonas sexuales de las niñas, cosa que hace que, en esta historia de detectives, las pistas sean todavía más difíciles de encontrar.

Un estudio específico de la ciudad de Nueva York observó que la exposición a los ftalatos durante el embarazo de las madres contribuía a incrementos en la escala utilizada para evaluar el autismo,⁵⁵ pero la mayoría de los niños de este estudio no eran autistas. Otro estudio específico de Cincinnati observó asociaciones entre otros cuatro disruptores endocrinos y ciertas alteraciones en dichas escalas.⁵⁶ Ambos estudios son pequeños pero indicativos. No obstante, medir el impacto ya es más difícil; hay formas de traducir los incrementos de las escalas a estimaciones potenciales de incrementos en

los casos de autismo, pero hay que ser muy cuidadosos al hacer estas interpretaciones. Nosotros estimamos que casi el 10% de los casos de autismo se podrían deber a los disruptores endocrinos, con la posibilidad de que el porcentaje sea menor, más cercano al 2%, pero no pudimos especificar de qué disruptores endocrinos se trataba por falta de datos.

La buena noticia es que existe un emocionante programa nacional a gran escala llamado Influencias Ambientales Sobre las Condiciones de Salud Infantil (ECHO, por sus siglas en inglés), que está recopilando datos de cincuenta mil niños a lo largo y ancho de Estados Unidos para comprender los efectos de los disruptores endocrinos y otras exposiciones ambientales. Con respecto del autismo, ECHO dará grandes pasos para profundizar en las preguntas importantes que todavía están sin contestar. (Para más información, visita www.nih.gov/echo.)

Entonces, ¿qué es lo mejor que podemos hacer, teniendo en cuenta toda esta incertidumbre? Son muchas las medidas que podemos tomar mientras desentrañamos el problema. Sorprendentemente, no todo tiene que ver con cambiar las exposiciones: algunos estudios indican que alimentarse con una dieta rica en yodo puede resultar muy beneficioso. Evitar los alimentos enlatados y no meter envases de plástico en el microondas también ayuda. Hay estudios que han documentado que comer fuera de casa se asocia con unos niveles más elevados de ftalatos medidos en orina. Hemos hablado extensamente sobre probabilidades, cosa que puede asustar a algunos. Otra forma de pensar en ellas es preguntarnos: ¿hasta qué punto estamos dispuestos a jugar con nuestra salud?

MEDIDAS QUE PUEDES TOMAR PARA LIMITAR LAS EXPOSICIONES A DISRUPTORES ENDOCRINOS QUE AFECTAN AL CEREBRO

- Escoge materiales que sean resistentes a las llamas por naturaleza, como la lana. Los objetos tapizados con la etiqueta TB117-2013 no requieren retardantes de llama. Las prendas más bien ajustadas cumplen los requisitos ignífugos sin necesidad de añadir sustancias químicas porque son lo suficientemente ceñidas como para que ninguna manga descarriada pueda prender fuego. Estas prendas también resultan más resistentes a las llamas porque no hay aire extra entre la tela y la piel para alimentar la propagación del fuego.
- Usa una fregona mojada para eliminar los residuos químicos del suelo y abre las ventanas a menudo para renovar el aire de tu casa.
- Los PBDE se pueden acumular en la grasa animal. Alimentarse con una dieta de base vegetal evita esta exposición.
- Evita alimentos enlatados y envasados en plásticos duros de policarbonato (suelen tener un 7 en el triángulo de reciclado de la base).
- No pidas el recibo cuando pagues tus compras.

CAPÍTULO 4

CONFUSIONES METABÓLICAS: OBESIDAD Y DIABETES

Puede que recuerdes de la escena del parque infantil del primer capítulo que actualmente se considera que una buena proporción (casi el 35%) de los niños de Estados Unidos son obesos o que presentan un sobrepeso significativo. Si comparáramos a los viajeros del metro de Nueva York del año 1962 con los de hoy, veríamos grandes diferencias también entre los adultos. En 2016, casi el 40% de los estadounidenses adultos eran obesos. Se considera que alguien es obeso cuando su índice de masa corporal (o IMC, la medida que utilizan los profesionales de la salud para evaluar el porcentaje de grasa relativo a la masa corporal magra en función del peso y de la altura) está en 30 o por encima de esta cifra. En 2016, otro 30% presentaba sobrepeso, que en los adultos se establece en un IMC de entre 25 y 30.¹ Los estadounidenses que presentan un IMC menor de 25, la medida que se corresponde con un peso normal, ya son una minoría.

La situación actual se ha convertido en una nueva (a)normalidad. La obesidad o el sobrepeso no son enfermedades en sí mismas, pero ambas se asocian con cardiopatías, diabetes, disfunciones hepáticas, embolias y ciertos tipos de cáncer. La obesidad también sale cara, ya que las facturas médicas relacionadas con el peso nos cuestan 190.000 millones de dólares al año.²

Nada de lo que diga en este capítulo debería cambiar tu idea sobre los causantes principales de esta epidemia (una dieta poco saludable y la falta de actividad física). Sin embargo, quizá no sepas que los cambios en la dieta y en la actividad física no justifican por completo el aumento de los casos de obesidad. En teoría, si ingieres cincuenta calorías más de las que quemas haciendo ejercicio al día, ganarás unos 2,27 kg de grasa al año. Dicho esto, sería fácil pensar que los cambios en la incidencia de la obesidad en Estados Unidos se pueden explicar exclusivamente apuntando al aumento de la ingestión de calorías y a la reducción de la actividad física, ¿no? Ojalá fuera así de sencillo. El problema es que la obesidad no depende solo de las calorías que entran y salen. Las mismas encuestas de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de las que extraemos todos los datos sobre las exposiciones a sustancias químicas también miden la ingestión de calorías y la actividad física de muestras representativas de estadounidenses de todo el país. Los datos de dichas encuestas revelan que, entre 1988 y 2006, la frecuencia de la actividad física durante el tiempo libre aumentó en lugar de disminuir, en un 47% entre los hombres y en un 120 % entre las mujeres. De hecho, cuando los investigadores compararon a dos adultos que presentaban la misma ingestión de calorías y actividad física, uno de 1988 y otro de 2006, el IMC del adulto de 2006 era 2,3 puntos más elevado.³ Con eso bastaría para que,

alguien que estuviera a medio camino entre el sobrepeso y la obesidad, pasara a ser considerado obeso.

La dieta no solo tiene que ver con la ingesta de calorías. La composición de la dieta también importa, y la alimentación estadounidense actual incluye más azúcar que en el pasado. El Dr. Robert Lustig, de la Universidad de California en San Francisco, ha asegurado que el jarabe de maíz de alta concentración de fructosa es un veneno.⁴ No es algo con lo que yo discrepe, y nada de lo que voy a decir entra en conflicto con este punto de vista. Asimismo, la deficiencia de horas de sueño y la mala calidad del descanso también pueden estar involucradas en el aumento de peso.⁵ El acceso a alimentos saludables y limpios y la actividad física durante el día también son importantes cuando se trata de mantener un metabolismo sano.⁶

Sin embargo, el problema de la obesidad no es solo un reflejo del aumento del uso de las tecnologías, de un estilo de vida sedentario y de una dieta basada en alimentos procesados saturados de azúcar. Existen estudios exhaustivamente diseñados y sometidos a revisión por pares que han establecido un vínculo cada vez más convincente entre la obesidad y la diabetes de tipo 2 con la exposición fetal e infantil a pesticidas, bisfenoles (como el BPA) y plastificadores como los ftalatos. Otros estudios apuntan a que los adultos pueden ganar peso o desarrollar diabetes como respuesta a su exposición en etapas posteriores de la vida.

Por si acaso no has leído la última parte del capítulo anterior, el PFOA es una sustancia química que hasta hace poco se utilizaba en sartenes antiadherentes y prendas de vestir (para hacerlas resistentes a las manchas). En un estudio publicado muy recientemente en la revista *Public Library of Science Medicine*, los niveles de PFOA observados en el suero sanguíneo se asociaban con la recuperación de peso entre las personas que habían logrado perder kilos mediante mejoras en su alimentación y aumento de actividad física. Los niveles elevados de PFOA se asociaban a la ralentización de la tasa metabólica en reposo, lo cual puede provocar aumentos de peso.⁷

Puede que alguna vez hayas oído a alguien decir que tiene un «metabolismo más lento» que otras personas. Los tejidos de cada cuerpo consumen la energía a ritmos distintos, igual que cada coche tiene su propio ritmo de consumo de combustible. Para obtener la tasa metabólica en reposo hay que sumar los ritmos de consumo de energía de todas las partes del cuerpo antes de tener en cuenta el ejercicio u otras formas de actividad física. Puede ocurrir que las exposiciones a sustancias químicas influyan en la eficiencia de la energía de nuestros cuerpos de forma que la ingestión de la misma cantidad de calorías pueda generar más (o menos) aumento de peso.

Ahora que ya estás familiarizado con los pesticidas organofosfatos y su impacto en el cerebro y el sistema nervioso, vamos a ver cómo otros pesticidas y otras sustancias químicas con las que todos entramos en contacto a diario alteran la forma en la que se supone que el cuerpo debe metabolizar los alimentos y mantener la homeostasis. Los niños son los más vulnerables, pero los adultos también somos susceptibles a los obesógenos químicos, a los disruptores metabólicos y a los riesgos cardiovasculares.

EL FENOTIPO AHORRADOR

Michelle era una niña muy lista a la que conocí en el centro de atención primaria cuando estaba empezando el primer curso de primaria. Sus padres habían llegado de México unos años antes de que ella naciera y se habían instalado en El Barrio, un vecindario del norte de Manhattan, al este de Central Park. Toda su familia estaba orgullosísima del colegio concertado al que iba, y a menudo la traían a las visitas vestida con el uniforme completo.

Al repasar las tablas de crecimiento en su chequeo anual, advertí que presentaba el perfil prototípico de un niño en riesgo de padecer obesidad. Había nacido a término, pero su peso al nacer había sido bajo para su edad gestacional, justo por debajo del umbral de lo que se considera pequeño para la edad gestacional (o PEG). Ser PEG supone riesgos inmediatos para el recién nacido, como niveles de azúcar en sangre bajos, pero se trata de unos riesgos muy fáciles de gestionar mediante la observación minuciosa y la intervención clínica. Durante la infancia, su peso enseguida alcanzó niveles normales y, en el chequeo de los dos años, el peso según la altura de Michelle rondaba el percentil 95 para una niña de su edad. Después de los dos años, su IMC oscilaba entre el percentil 85 y el 95; el 85 se considera el límite para ser clasificado de sobrepeso, y equivale a un IMC de 25 en los adultos, mientras que el 95 es el límite para que se considere obesidad, y equivale a un IMC de 30 en adultos.

Michelle es un buen ejemplo de lo que llamamos el problema del «fenotipo ahorrador», un término acuñado por el fallecido sir David Barker.⁸ Durante la Segunda Guerra Mundial, entre noviembre de 1944 y mayo de 1945, los holandeses atravesaron una grave escasez de alimentos a causa de la cual las raciones diarias proporcionaban apenas entre cuatrocientas y ochocientas calorías. Los bebés que nacieron de mujeres que estuvieron embarazadas en esa época padecieron una grave restricción del crecimiento. Aunque en todos los demás aspectos parecían estar sanos al nacer, se observó que décadas después padecían obesidad, diabetes, hipertensión y enfermedad temprana de las arterias coronarias, y fallecían antes que aquellos que no se habían visto afectados por la hambruna. Barker desarrolló la hipótesis del «fenotipo ahorrador» para explicar estos resultados, argumentando que el feto se adapta a las dificultades nutricionales y ambientales para sobrevivir mediante la optimización del uso de todas y cada una de las calorías que recibe. Una vez fuera de la matriz, cuando se encuentra en

un entorno nutricional más libre, como el que se vivió tras la Segunda Guerra Mundial, el niño mantiene su respuesta «adaptativa» y almacena un exceso de calorías como grasa o de otras formas que provocan problemas incluso muchas décadas después.⁹ Se cree que el estrés fetal modifica el genoma, no mediante cambios directos sino integrando señales en genes específicos que codifican las proteínas que ostentan un papel esencial en el metabolismo de los lípidos y del azúcar.¹⁰ En los cincuenta años posteriores a la hambruna holandesa, se ha descubierto que incluso los niveles de estrés más sutiles pueden limitar el crecimiento fetal y producir el mismo tipo de efectos a largo plazo sobre la obesidad y la salud cardiovascular.¹¹

Afortunadamente, los pediatras que me precedieron en el cuidado de Michelle ya habían detectado su perfil de riesgo y habían asesorado activamente a sus padres para que evitaran la comida basura y se aseguraran de que hiciera ejercicio físico a diario, acciones todas ellas pensadas para contrarrestar su propensión metabólica a conservar peso. Michelle tuvo la suerte de que su colegio concertado ofrecía un maravilloso programa de fútbol, un deporte con el que ella disfrutaba. También jugaba y entrenaba al fútbol con su padre los fines de semana. Sin embargo, alcanzar el equilibrio entre las calorías que entran y las que salen puede resultar una tarea difícil en algunos barrios de la ciudad de Nueva York, incluso si tienes Central Park a la vuelta de la esquina. La idea de los «desiertos alimentarios» hace referencia a la realidad de que en algunas zonas pueden carecer de opciones alimentarias saludables cerca o de que pueden no estar al alcance económico de todos. Los padres de Michelle querían asegurarse de que tanto su mente como su cuerpo estuvieran sanos, pero a pesar de que el padre tenía trabajos tanto a jornada completa como parcial para asegurar una entrada de ingresos saneada, la gentrificación de East Harlem no ha dejado de incrementar los precios de los alquileres, lo que hace más difícil acudir a supermercados en lugar de tiendas de ultramarinos, en las cuales hay menos oferta de fruta y verdura frescas.

Pero yo no creía que la dieta fuera el único factor culpable del problema de Michelle. ¿Qué diferenciaba a Michelle y hacía que fuera tan difícil controlar su peso cuando los demás lograban mantener un peso saludable? ¿Estaba Michelle luchando a contracorriente por culpa de su restricción del crecimiento en el útero? Si el desbarajuste de su metabolismo no era culpa ni de su alimentación ni de una falta de actividad física, ¿qué había en su entorno que escapara al control de sus padres?

En esa época, en 2009, yo estaba empezando a familiarizarme con la existencia de los obesógenos químicos. Los estudios examinaban principalmente los efectos del bisfenol A y de los ftalatos en animales de laboratorio. Yo estaba dedicado por completo a otro estudio a gran escala con niños de Estados Unidos llamado *National Children's Study* (Estudio Nacional Infantil) y que precedió al que me ocupa actualmente. Un artículo que publiqué ese año en *Environmental Health Perspectives* junto a otros investigadores del estudio se centraba en los pasos que se habían dado en Arkansas

para reducir la obesidad entre los niños en edad escolar. En dicho artículo, también hablamos de que en los estudios con animales se había observado que el DES desencadenaba obesidad. También se sospechaba de otras sustancias químicas, pero no se habían examinado en humanos, y el estudio pretendía llenar un gran vacío científico al medir las exposiciones y hacer seguimiento del crecimiento posterior para ver si existía algún tipo de relación.¹²

Lamentablemente, los Institutos Nacionales de Salud cancelaron el proyecto en 2014 porque consideraron que el enfoque que se seguía para seleccionar a las familias era demasiado costoso y de excesiva complejidad burocrática.¹³ Mientras tanto, otros estudios de menor escala han ido descubriendo cada vez más frecuentemente que los ftalatos, los bisfenoles, las sustancias perfluoroalquiladas, los retardantes de llama y ciertos pesticidas están asociados a la obesidad en humanos. Si el estudio en el que estábamos trabajando hubiese seguido adelante, es probable que ya tuviéramos una comprensión mucho mayor de las exposiciones a sustancias químicas, e incluso que quizá estas exposiciones se hubieran incluido en los diagnósticos diferenciales o pruebas diagnósticas que se utilizan rutinariamente para la obesidad y la diabetes.

En 2009, durante mi primera visita con la familia de Michelle, el constante y significativo aumento de la desproporción entre su peso y su altura me dejó asombrado, ya que había pasado de estar en el rango del sobrepeso a situarse por encima del percentil 95, el umbral establecido para considerar que se trata de obesidad infantil. Para asegurarme de que su alimentación era la adecuada, la derivé a un nutricionista y establecí un sistema para que obtuviera una recompensa si conseguía no consumir alimentos azucarados durante dos semanas. Quería comprender todos los detalles de la situación de Michelle, así que incrementé la frecuencia de sus visitas de una al año a una cada tres meses. Esto me permitía revisar su peso de forma periódica y proporcionar el asesoramiento y apoyo necesarios para ayudarla a alcanzar sus metas. Su motivación por llevar una alimentación saludable era evidente, y terminamos aquella visita convencidos de que vería resultados incluso si su peso no cambiaba de inmediato.

Durante los siguientes dos años, el progreso académico de Michelle fue asombroso, e incluso participó en un torneo nacional de ajedrez. Sin embargo, en su visita de revisión de los nueve años, dijo que tenía sed y orinaba con frecuencia. También le vi unas manchas de piel pigmentada y endurecida en el cuello que me preocuparon. Esta afección recibe el nombre de acantosis y puede ser una señal de alarma temprana de prediabetes o diabetes. Pedí a la familia que volvieran otro día para hacer un análisis de sangre en ayunas y ver los niveles de azúcar en sangre y de insulina, así como de los lípidos. Por desgracia, los análisis confirmaron mis peores temores, y la derivé a un endocrinólogo para que la tratara de diabetes tipo 2.

El endocrinólogo se ocuparía de gestionar sus niveles de azúcar en sangre, pero yo no dejaba de preguntarme si las exposiciones a sustancias químicas en el útero podrían haber desencadenado la diabetes de Michelle. ¿O acaso venía preestablecida por la restricción del crecimiento durante el embarazo? ¿Podríamos haber hecho algo para limitar las exposiciones químicas previamente para evitar que desarrollara diabetes? Durante los años que siguieron, la diabetes de Michelle se mantuvo bajo control, para gran alivio de todos.

Pero yo no me sentía tan aliviado. Puede que haya quien se pregunte por qué he incluido el caso de Michelle como un ejemplo de los peligros de los disruptores endocrinos, puesto que, después de todo, su situación no parece tan grave. Pero ese es precisamente mi argumento: a pesar de llevar un estilo de vida saludable, su tendencia hacia la obesidad y el desarrollo de diabetes tipo 2 pueden haber sido provocados por la exposición a sustancias químicas.

Entre 2002 y 2012, la tasa de diagnósticos nuevos de diabetes tipo 1 creció un 1,8% al año, y las tasas de la diabetes tipo 2 crecieron a un ritmo todavía más acelerado, un 4,8%. Se prevé que, para 2026, este ritmo se habrá duplicado.¹⁴ Entre la población infantil con edades comprendidas entre los diez y los diecinueve años, la tasa de diagnósticos nuevos de diabetes tipo 2 creció con mayor celeridad entre los hispanos y las niñas, lo que coloca a Michelle en el centro de la epidemia. Una revisión reciente de la literatura científica llevada a cabo por Robert Sargis y sus colegas de la Universidad de Chicago explica que los latinos, afroamericanos y personas de rentas bajas tienen una exposición mucho mayor a los llamados diabetógenos o sustancias químicas que pueden inducir diabetes. Entre ellos se encuentran los PCB y las dioxinas que se prohibieron en la década de 1970, ciertos pesticidas, múltiples componentes químicos de la contaminación del aire, el bisfenol A y los ftalatos.¹⁵

No sirve de nada fijarse en el genoma para explicar las disparidades o los aumentos en los casos de obesidad y diabetes. Es poco probable que el genoma humano haya cambiado lo suficiente en una sola generación como para que explique el incremento en la susceptibilidad de ganar un exceso de peso en la infancia. Entonces, ¿qué otra cosa puede explicar estas dos epidemias paralelas? Solo nos queda buscar un factor ambiental, o tal vez muchos factores, para explicar la epidemia a la que nos enfrentamos hoy. Y es que los aumentos en los casos de obesidad y diabetes no son exclusivos de Estados Unidos. No todos los países miden estas tasas con la misma exhaustividad que Estados Unidos, pero los datos de los que disponemos sugieren un aumento mundial que se concentra en los países en vías de desarrollo.

Empecemos con una visita al laboratorio de Bruce Blumberg en la Universidad de California en Irvine. Blumberg y Jerry Heindel, un científico ya retirado del Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental, contribuyeron a despertar mi interés por

investigar sobre las sustancias químicas que actúan como obesógenos en los niños y a concentrarme en dotar al problema de la disrupción endocrina de una dimensión humana, así como de algunas cifras.

LOS OBESÓGENOS

La mayoría de las personas, a excepción de los constructores de barcos o de los auténticos lobos de mar, desconocen el tributilo de estaño. Desde la década de 1960, el TBT —así se llama— se ha venido usando como biocida en los cascos de los barcos para inhibir el crecimiento de percebes, algas y organismos marinos que afectan al rendimiento y a la durabilidad de la nave. Casi puedo oír a mi hijo mayor imitando al Capitán Haddock de las historias de Tintín: «¡Endemoniados percebes!». Hace muchos años, se usaba cobre en las bases de los barcos con este mismo propósito, pero clavar recubrimientos de cobre requiere de un trabajo más intensivo que pintar el casco, y cuando los científicos descubrieron la utilidad del TBT en este sentido, muchos constructores de barcos respiraron aliviados. Desde entonces, se ha prohibido el uso del TBT —un contaminante presente en otros compuestos orgánicos de estaño— debido a sus efectos destructivos en la vida marina. El TBT sigue empleándose para estabilizar los plásticos que se utilizan en los envases para alimentos. Y resulta que Bruce y sus colegas observaron que el TBT era una sustancia obesógena prototípica cuyos efectos persistían durante tres generaciones posteriores.

El TBT activa selectivamente un tipo de receptores celulares llamados receptores activados por proliferadores peroxisomales (o PPAR, por sus siglas en inglés). Los PPAR se fijan a partes específicas de la secuencia del ADN para activar los genes que se encuentran justo por debajo de ellos.¹⁶ La industria farmacéutica lleva mucho tiempo centrándose en los PPAR, y constituyen un objetivo crucial para las medicaciones destinadas a tratar la diabetes. La diferencia entre los efectos de las sustancias químicas sintéticas como el TBT y las medicaciones para la diabetes como la rosiglitazona radica en los tipos de células que activan.¹⁷ Como apunte personal, no he mencionado que mi carrera casi me llevó al mundo de la química orgánica sintética. Al principio de mi vida profesional, cuando trabajaba en un laboratorio químico en Harvard, participé en un proyecto para diseñar reacciones que producirían medicamentos similares a la rosiglitazona y tratarían la diabetes al influir en este conjunto de receptores. Me planteé estudiar un doctorado en lugar de hacerme médico, o seguir ambas líneas. Y ahora se ha cerrado el círculo: ¡no puedo negar lo mucho que me atrae estudiar las sustancias químicas!

Los ftalatos son especialmente efectivos cuando se trata de interactuar con los PPAR. Están compuestos de ésteres de ácido ftálico y se pueden clasificar en dos categorías: ftalatos de bajo peso molecular y ftalatos de alto peso molecular. Los ftalatos de bajo peso molecular se suelen añadir a champús, cosméticos, cremas y otros

productos de cuidado personal para preservar el olor, mientras que los ftalatos de alto peso molecular se utilizan para fabricar plásticos de vinilo para suelos, envoltorios para alimentos y tubos intravenosos. Dentro del grupo de los ftalatos de alto peso molecular, el di(2-etilhexil)ftalato (DEHP) es un foco de especial interés. El DEHP se utiliza en la producción industrial de alimentos y en la fabricación de una gran variedad de objetos de consumo, entre ellos equipos hospitalarios y envoltorios y envases para alimentos, porque consigue que ciertos plásticos, como el policloruro de vinilo (PVC) sean suaves y maleables. Piensa en las botellas de agua, los envases de comida rápida y los goteos intravenosos de los hospitales. Lamentablemente, los plastificadores pueden migrar desde el interior del material y desprenderse con el tiempo, entrando así en el entorno y, a menudo, en el cuerpo humano.[18,19](#)

Cuando los ftalatos activan los PPAR, el cuerpo responde a la entrada de calorías de formas distintas a como lo haría en ausencia de la exposición. Generalmente, el hígado tiene una reserva de cierta cantidad de azúcar que puede descomponer rápidamente para proporcionar energía y que recibe el nombre de glucógeno. Por norma general, si tus reservas de glucógeno se encuentran dentro de los niveles normales, cuando ingieres una comida saludable, siguiendo las indicaciones alimentarias del Departamento de Agricultura de Estados Unidos, con una buena cantidad de proteínas, el cuerpo normalmente las procesa para convertirlas en las materias primas que luego forman la masa muscular (con ayuda del ejercicio físico, naturalmente). La exposición a ftalatos y otras sustancias que activan los PPAR alteran la función metabólica, lo que provoca una mala gestión del procesado de calorías y redirige esta misma comida hacia la creación de grasa en lugar de músculo. Aunque en la práctica este fenómeno es mucho más complejo, el principio es simple: los ftalatos le dicen al cuerpo que generen células grasas cuando puede que ese no sea el uso óptimo de los nutrientes ingeridos.

Los ftalatos también pueden provocar inflamaciones y un desequilibrio en el organismo llamado estrés oxidativo.[20](#) El páncreas es especialmente susceptible a los efectos de este estrés, y las acciones relacionadas con la insulina pueden torcerse. La inflamación también puede estrechar las arterias, lo que a su vez contribuye a la aparición de cardiopatías.[21](#) Los estudios con animales han hecho sonar otra alarma en lo referente al corazón: la exposición al DEHP puede inducir arritmias y provocar disfunciones en las células del músculo cardíaco.[22](#)

Los ftalatos también influyen negativamente en la testosterona.[23,24](#) Mientras el DEHP puede actuar en las arterias y en el músculo cardíaco directamente, los efectos de los ftalatos de bajo peso molecular sobre la hormona sexual masculina también repercuten en las cardiopatías. En los hombres de mayor edad, las reducciones de testosterona se han asociado con una muerte temprana por cardiopatía.[25,26,27](#) Podría parecer que administrar suplementos de testosterona para suplir los llamados «niveles

bajos de T» es una solución sencilla para las deficiencias que pueden tener o no relación con los disruptores endocrinos. Sin embargo, en los estudios sobre dichos suplementos no siempre se ha observado el beneficio esperado, y de hecho algunos han apuntado a consecuencias negativas.^{28,29,30,31} Algunos han teorizado sobre la posibilidad de que las reducciones de testosterona puedan en realidad ser marcadores indicativos de enfermedades que provocan problemas cardiovasculares.³² Aquí también podríamos encontrar una explicación como la que hemos visto en relación con los suplementos de hormona tiroidea para las mujeres embarazadas que presentan hipotiroidismo subclínico: es posible que la dosis utilizada para suplir la deficiencia no fuera suficiente o fuera excesiva, dependiendo de la persona, lo que limitaría el éxito de la intervención. No es fácil imitar a la madre naturaleza. Puede resultar más efectivo trabajar para prevenir los niveles bajos de testosterona que tratarlos.

El Grupo de Trabajo sobre la Carga de Morbilidad de los Disruptores Endocrinos reunió a figuras importantes del campo de los obesógenos y de los riesgos metabólicos, liderados por Juliette Legler (hoy en la Universidad de Utrecht), para que revisaran la ciencia más reciente sobre disruptores endocrinos, obesidad y diabetes.³³ Este grupo de investigadores observó asociaciones entre la exposición fetal a los ftalatos y la obesidad infantil, pero también advirtió que los estudios presentaban dos grandes problemas. Uno es que lo más probable es que los niños respondan a las exposiciones a los ftalatos de una forma distinta que las niñas, y el otro tiene relación con la hipótesis de Barker que he mencionado al principio del capítulo. Ninguno de los estudios fue capaz de incluir el crecimiento fetal. Sí midieron el peso en el nacimiento, pero si estas sustancias provocan la existencia de un «fenotipo ahorrador», la ausencia de datos procedentes de mediciones por ecografía puede conducir a que se pase por alto el efecto de la exposición en el útero. Otro problema es que el IMC es un marcador algo aproximado (piensa en todos esos jugadores de rugby cuyo IMC es propio de una persona «obesa» y entenderás a qué me refiero). En última instancia, la masa adiposa que se mide mediante la composición corporal es un marcador mucho más preciso para la obesidad que el IMC, pero los estudios no incluyeron dichos datos.³⁴

Los expertos observaron una evidencia más sólida en cuanto al papel de los ftalatos en el desencadenamiento de la obesidad en adultos en un conocido estudio de impecable ejecución, el *Nurses' Health Study*. Durante décadas, los investigadores de la Escuela de Salud Pública Harvard T. H. Chan han mantenido un contacto constante con miles de enfermeras de todo el país, y ahora están haciendo un seguimiento de sus hijos. Esta población nos ha permitido aprender mucho de lo que sabemos sobre prevención hoy en día, incluidos los beneficios de dejar de fumar y de reducir el consumo de alcohol para prevenir el cáncer de colon, y los beneficios de la llamada dieta mediterránea para limitar el riesgo de padecer cardiopatías.

En el próximo capítulo hablaré de los estudios del Dr. Russ Hauser que documentan los ftalatos y sus efectos sobre la función reproductora. Aquí explicaré cómo su trabajo influyó en el pensamiento de los investigadores sobre la obesidad y la diabetes. Su grupo de Harvard analizó datos y especímenes del *Nurses' Health Study* y halló un patrón sorprendente: diez años después de haber medido la exposición a los ftalatos, cuanto mayor era la exposición observada en las mujeres, mayor era el aumento de peso.³⁵ Otros dos grupos de investigación llevaron a cabo estudios similares, pero solo habían hecho seguimiento de los sujetos durante uno o dos años, un periodo que apenas permitía observar un patrón que resultara convincente (aunque un estudio de personas mayores en Suecia observó aumentos de peso incluso en este periodo).³⁶ Junto a las extremadamente sólidas evidencias de laboratorio, seguía considerándose que la probabilidad de la causalidad se asimilaba al lanzamiento de una moneda al aire, en parte porque el Grupo de Trabajo sobre la Carga de Morbilidad de los Disruptores Endocrinos quería ver más y mejores estudios antes de terminar de convencerse.

Como ya he explicado, la parálisis de los avances en la comprensión de los obesógenos se ha debido en parte a la cancelación del *National Children's Study*. Para compensarlo, la comunidad científica sigue repasando exhaustivamente los datos disponibles de otros estudios, entre ellos las encuestas de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Estos estudios presentan una limitación, y es que miden la exposición y el resultado a la vez. Al describir los criterios para establecer una relación de causalidad, sir Austin Bradford Hill insistió en que esta solo podía determinarse de acuerdo con los estudios que documentaban los efectos posteriores a la exposición, y no solo de acuerdo con aquellos que simplemente medían la exposición a la vez que la enfermedad.³⁷ Otra limitación de la interpretación de los estudios que miden la obesidad a la vez que miden las exposiciones a sustancias químicas es que los ftalatos son liposolubles. Los niños obesos podrían presentar altos niveles de ftalatos en la orina porque habitualmente se acumula en las células adiposas, lo que explica la asociación entre los elevados niveles de ftalatos observados en la orina y la obesidad infantil.^{38,39} Esto se conoce como causalidad inversa. Si se interpretan con la cautela necesaria, estos datos me han resultado útiles para generar hipótesis sobre obesógenos, aunque he tenido mucho cuidado de no implicar nada definitivo.

Sin embargo, me siento más cómodo interpretando las medidas de resistencia a la insulina procedentes de los datos de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades y sus relaciones con las medidas de sustancias químicas a la vez, porque la función pancreática y la tensión arterial responden mucho más a los factores estresantes que la masa corporal, la cual requiere de tiempo y esfuerzo constante para cambiar. La causalidad inversa también plantea un problema menor en este caso. Una serie de estudios que he llevado a cabo con una maravillosa científica de investigación de mi equipo de la Universidad de Nueva York, la Dra. Teresa Attina, han sugerido que

los ftalatos pueden influir en el metabolismo y en los riesgos cardiovasculares en los niños. Primero nos fijamos en datos desde 2003 hasta 2008, cuando el uso del DEHP era más generalizado, y descubrimos que las medidas en sangre de resistencia a la insulina en la adolescencia, tomadas en ayunas, eran más elevadas y estaban directamente relacionadas con los niveles de productos descompuestos por el DEHP en la orina.⁴⁰ Ocurría lo mismo con la tensión arterial,⁴¹ y los efectos se observaban ya en niños de seis años. El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades no extrae muestras de sangre de niños tan pequeños, y mucho menos pide a los niños pequeños que no coman nada durante seis horas o más, de forma que no disponemos de datos sobre sus niveles de azúcar en sangre en ayunas. Luego observamos datos más recientes, de 2009 a 2012. Aquí no encontramos una asociación tan contundente con el DEHP, pero otros ftalatos conocidos como sustitutivos del DEHP, llamados DIDP y DINP, presentaron los mismos patrones con una tensión arterial más elevada y una mayor resistencia a la insulina.^{42,43}

¿ES LA CONTAMINACIÓN DEL AIRE UN OBESÓGENO?

La contaminación del aire está atrayendo cada vez más la atención de los líderes globales, especialmente porque está íntimamente relacionada con la emergencia climática. Los combustibles fósiles que quemamos y otras actividades industriales que emiten dióxido de carbono también son los responsables de la emisión de otras sustancias que inhalamos y empeoran el asma de los niños afectados. Al centrar nuestra atención en la contaminación del aire, es importante tener en cuenta que está compuesta de una combinación compleja de gases y partículas que son invisibles al ojo humano y resultan muy difíciles de detectar. El diminuto tamaño de las partículas facilita su acceso a nuestro torrente sanguíneo, donde pueden inflamarse las arterias coronarias y contribuir a provocar infartos, además de causar el mismo tipo de dificultades en los vasos sanguíneos del cerebro que pueden provocar embolias. Los investigadores de la Universidad de Washington que lideran el programa *Global Burden of Disease* (Carga de Morbilidad Global) destinado a clasificar los factores de riesgo para contraer enfermedades sitúan la contaminación del aire en exteriores, la cual se cobra la vida de dos millones y medio de personas al año en todo el mundo, en uno de los primeros puestos.⁴⁴

Los investigadores de este programa todavía no han medido los disruptores endocrinos y sus efectos, pero entre los impactos de la contaminación del aire incluyeron las alteraciones endocrinas, dadas las sustancias presentes en sus partículas. Los metales como el níquel, el cadmio y el mercurio también son componentes importantes de la contaminación del aire, y todos ellos también pueden alterar el funcionamiento de las hormonas. Además, el uso de combustibles fósiles produce hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), que también provocan toda una serie de efectos. Algunos son estrógenos,⁴⁵ mientras que otros antagonizan las funciones de las hormonas masculinas.⁴⁶ Asimismo, los HAP pueden alterar la hormona tiroidea.⁴⁷ También pueden afectar a los receptores PPAR que desempeñan un papel crucial en el metabolismo de los lípidos y del azúcar.⁴⁸ Los colegas de Ginny Rauh de la Universidad de Columbia han identificado un mayor riesgo de obesidad basándose en medidas del IMC y en aumentos de la grasa corporal en niños de siete años nacidos de madres cuya exposición fue mayor durante el embarazo.⁴⁹

También se sabe que la contaminación del aire provoca inflamación y estrés oxidativo en el organismo, sobre todo en el páncreas, que es especialmente susceptible al daño causado por estos procesos. Además, la Dra. Kathrin Wolf y sus colegas del Centro Alemán de Investigación para la Salud Ambiental observaron que los adultos con una mayor exposición a materia particulada presentan más resistencia a la insulina, especialmente aquellos con prediabetes.⁵⁰ También hallaron niveles más elevados de leptina, una hormona que comunica las señales metabólicas por todo el organismo. Hay otros estudios en humanos que señalan cada vez

más a la contaminación del aire como una causa de la diabetes.⁵¹ Aun así, cuando se trata de trazar un plan para combatir la creciente pandemia global de la diabetes, sigue sin prestarse la atención debida a la contaminación del aire. Cuando los científicos hablan sobre el medio ambiente y la diabetes, se refieren especialmente al entorno físico y construido.⁵² Este miope enfoque no hace caso a las contundentes evidencias científicas que apuntan al entorno químico.

LOS BISFENOLES Y LA OBESIDAD

Al igual que los PBDE y los ftalatos, que se asocian a trastornos cerebrales, y el DES y el DDT, que se asocian a otras anomalías, el BPA es otra sustancia química cuyas consecuencias podríamos padecer por culpa de la inacción que reinó cuando la ciencia emitió sus primeras advertencias. Los estudios en laboratorio del BPA han mostrado que presenta muchas de las características prototípicas de los obesógenos: aumenta el tamaño de las células adiposas y es un estrógeno sintético como el DES, aunque menos activo. También contrarresta la función de la adiponectina, una hormona que nos protege contra las enfermedades cardíacas.^{53,54,55}

Los bisfenoles se utilizan en los envases metálicos de alimentos y bebidas para evitar la corrosión. Lo que los fabricantes no sabían es que se degrada y se desprende de los revestimientos de las latas y penetra en los alimentos que contienen.⁵⁶ Para entender mejor hasta qué punto los niños están expuestos y cuáles son las fuentes más peligrosas de exposición al BPA, un revelador estudio sobre niños en edad preescolar recogió polvo y aire interior y exterior, así como muestras de alimentos. Sus hallazgos confirmaron que el 99% de la exposición al BPA proviene de alimentos sólidos y líquidos.⁵⁷ Todos los alimentos son susceptibles a la contaminación, y la acidez no empeora este hecho; algunos estudios sugieren que los alimentos de pH neutro presentan los niveles más elevados de todos.⁵⁸

En 2017, Juliette Legler y yo publicamos en la revista *Environmental Health Perspectives* una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura científica sobre las exposiciones al BPA en los primeros años de vida y sus efectos en los resultados relacionados con la obesidad en roedores.⁵⁹ También llevamos a cabo un metaanálisis, un método que se utiliza para integrar los resultados de varios estudios. En sesenta y un estudios encontramos aumentos significativos de masa corporal, grasa corporal y ácidos grasos libres, así como una intrigante tendencia hacia posibles aumentos de leptina (que no resultó ser lo suficientemente significativa como para rechazar la posibilidad de que pudiera achacarse a la casualidad). Los hallazgos relacionados con la leptina eran importantes porque se trata de una hormona que regula el metabolismo y puede predecir patrones de crecimiento en los niños durante los tres primeros años de vida.

En el grupo de niños del norte de Manhattan y de South Bronx del estudio de Ginny Rauh, la exposición fetal al BPA se asoció a la masa adiposa y al porcentaje de grasa corporal en niños de siete años.⁶⁰ En un estudio español se observó que los

niveles maternos más elevados de BPA durante el embarazo estaban asociados a un IMC mayor en los niños a partir de los cuatro años, como había sido el caso de Michelle.⁶¹ Un estudio llevado a cabo en California con madres mexicano-americanas no mostró el mismo patrón, y en cambio reveló aumentos en el IMC de niños de nueve años en relación con los niveles de BPA en los niños, en lugar de durante el embarazo.⁶² Un estudio de cohorte llevado a cabo en Ohio examinó los nacimientos de niños afroamericanos y se observó que los niños con niveles de BPA más elevados presentaban un aumento del IMC más acelerado entre los dos y los cinco años de edad.⁶³

Estos estudios no son tan congruentes como los datos de laboratorio, pero las diferencias entre los resultados obtenidos con humanos pueden deberse a varias razones. Normalmente, y en la mayoría de los casos, el BPA es eliminado del cuerpo al cabo de unos días,⁶⁴ y generalmente estos estudios examinaron una o, como mucho, dos muestras de orina durante los muchos meses de embarazo de las madres. Además, ¿te acuerdas de la hipótesis de Barker del principio del capítulo? Un estudio holandés observó niveles de BPA más elevados en orina durante el embarazo asociados con un crecimiento fetal más lento,⁶⁵ exactamente el mismo patrón del «fenotipo ahorrador» que afectó a Michelle. Actualmente se están llevando a cabo más trabajos con esta población para ver si la exposición fetal al BPA está asociada al rápido aumento de peso posnatal que Michelle no logró revertir por completo.

En el momento en que Bruce, Juliette y los demás miembros del Grupo de Trabajo sobre la Carga de Morbilidad de los Disruptores Endocrinos se plantearon los efectos del BPA en la obesidad infantil, los hallazgos del estudio de Ginny no estaban disponibles. Este detalle es importante porque el estudio de la Universidad de Columbia medía la masa adiposa de los niños en relación con la exposición fetal al BPA.⁶⁶ Si el grupo de investigación hubiese dispuesto de esta información, se podría haber dotado de más peso a la probabilidad de la causalidad, pero no se pueden juzgar estas decisiones a toro pasado. El grupo de investigación no logró llegar a un consenso pleno sobre el estrecho margen de la probabilidad de la causalidad porque las evidencias en humanos no eran lo suficientemente sólidas. Algunos estaban más dispuestos a aceptar que la probabilidad de la causalidad se aproximaba al 1,5 sobre 3, mientras que otros apuntaban al diseño de los estudios con humanos como culpable de la inexistencia de observaciones importantes y situaban la probabilidad más cerca de 1 sobre 3. Si las investigaciones confirman que el BPA es un factor de riesgo para la obesidad infantil, las consecuencias de la exposición al BPA son trascendentales tanto en Estados Unidos como en Europa, con 33.000 niños de cuatro años obesos adicionales en Estados Unidos y unos 42.000 más en Europa.

¿A qué se reduce todo esto?

La exposición al BPA puede explicar cerca del 2% de los casos de obesidad entre los niños de cuatro años. Puede que a algunos no les parezca una cifra elevada, pero es importante subrayar que la obesidad se debe a múltiples causas: la genética, la alimentación, el ejercicio físico, el «entorno construido» y la contribución de otras sustancias químicas. Un porcentaje más elevado, digamos que del 10%, resultaría difícil de creer. Lo que no cuesta creer es cómo los costes de este pequeño porcentaje se materializan a lo grande en la economía. Igual que ocurre con los adultos, los niños que tienen obesidad suponen unos costes más elevados en sanidad que los niños cuyo peso es normal. Los niños obesos tienen más posibilidades de ser adultos obesos, lo que significa que se puede culpar a la obesidad infantil de los costes en sanidad de estos adultos obesos (además de los años de salud perdidos). En Estados Unidos y Europa, los costes de la exposición al BPA en 2010 fueron de 2.400 millones de dólares y 2.000 millones de dólares respectivamente.

¿Recuerdas lo que he dicho antes sobre el BPA y cómo puede bloquear la hormona protectora del corazón, la adiponectina? David Melzer y sus colegas de la Universidad de Exeter en Reino Unido han publicado una serie de estudios en humanos que corroboran las preocupaciones identificadas en el laboratorio.^{67,68,69} Los estudios están diseñados de formas distintas, y las poblaciones también varían (una pertenece a Estados Unidos y dos a distintas ciudades de Reino Unido). Los resultados fueron asombrosos y hallaron aumentos en enfermedades de las arterias coronarias, tanto si se medían por diagnóstico o inyectando un tinte en las arterias coronarias para medir el grado del estrechamiento. Recientemente, estimé que cerca de 34.000 casos nuevos de cardiopatías coronarias (solo en Estados Unidos) eran consecuencia de la exposición al BPA, con unos costes de más de 1.700 millones de dólares anuales derivados de exposiciones constantes.⁷⁰

Teniendo en cuenta que los costes de estas enfermedades son muy elevados, ¿no deberíamos estar buscando formas de mitigarlos? Si evitar la contaminación por químicos mejora la salud y rebaja los gastos médicos innecesarios, ¿no salimos ganando todos?

¿QUÉ PUEDES HACER A PARTIR DE AHORA?

Afortunadamente, algunos de los efectos que fomentan la obesidad y los riesgos cardiovasculares son reversibles. En un estudio se observó que escoger productos de cuidado personal con la etiqueta «sin ftalatos» redujo en un 27% los niveles en orina de un ftalato de alto peso molecular en niñas pequeñas.⁷¹ Los envases de los alimentos son una fuente principal de exposición a los ftalatos.⁷² Cuanto más incrementemos el consumo de alimentos frescos, menos expuestos estaremos al DEHP, el cual puede afectar negativamente el metabolismo adecuado de los lípidos y del azúcar.⁷³ Seguir una dieta mediterránea también se ha asociado a niveles menores de PFOA.^{74,75} Se suele considerar que este tipo de alimentación es «saludable» porque contiene principalmente verduras y hortalizas de hoja verde, y que protegen el corazón porque son ricas en antioxidantes, pero es que, además, es menos probable que estos alimentos estén afectados por sustancias contaminantes orgánicas persistentes que pueden dañar los sistemas endocrino y cardiovascular.

También deberías familiarizarte con los distintos tipos de plástico. Los envases de plástico deben llevar un número de reciclaje en la base. El número tres corresponde a los ftalatos, el seis al estireno, y el siete solía ser BPA, pero ahora corresponde, de la manera más ambigua posible, a «otros», y puede contener sustitutivos del BPA igual de problemáticos. Desde que la Administración de Alimentos y Medicamentos prohibió su uso en biberones y botellas para bebés, la mayoría de las empresas que fabrican botellas y envases de plástico han optado por dejar de utilizar el BPA. Sin embargo, que algo no contenga BPA no significa necesariamente que no contenga bisfenoles.

No laves nunca los plásticos en el lavavajillas ni los metas en el microondas. El calor degrada el plástico y libera las sustancias químicas en los alimentos, el agua u otras sustancias. Si el recipiente está pensado para un solo uso, no lo uses más de una vez. En cuanto observes que un plástico está «arañado», deja de utilizarlo y recíclalo como corresponda. Ten en cuenta que utilizar recipientes de cristal evita este problema de raíz. En casa, tratamos de comprar alimentos que vienen en recipientes de cristal en lugar de plástico siempre que podemos, y guardamos las sobras siempre en recipientes de cristal. Reducir el consumo de alimentos enlatados es otra forma de reducir la exposición a los bisfenoles.

Si no necesitas el recibo de papel térmico sin tinta, no lo pidas. Cada vez es más frecuente que las empresas envíen los recibos por correo electrónico, ya que les permite conservar las transacciones de forma más permanente en sus archivos.

LAS POSIBILIDADES QUE OFRECEN LAS LLAMADAS CIENCIAS -ÓMICAS

Puede que otras buenas noticias estén de camino. Ya hemos hablado de las influencias de las exposiciones a sustancias químicas en la expresión de ciertos genes. En Míchigan, Dana Dolinoy y sus colegas llevaron a cabo un estudio con ratones que mostró que las exposiciones alimenticias pueden modificar los efectos de las sustancias químicas en los genes. El consumo de ácido fólico pareció limitar los efectos de la exposición al BPA en la obesidad de los ratones. Los llamados ratones agouti (bautizados en honor a una anomalía genética que presentan y que puede dar lugar a un color amarillo vivo) mostraron la prometedora utilidad de intervenir en la dieta para devolver el genoma a su estado normal. Los ratones agouti nacidos de madres que no habían sido expuestas eran de un color más oscuro, mientras que el aumento de los niveles de BPA modificaba su color hacia una tonalidad amarilla. Los investigadores midieron la expresión del gen agouti en los ratones y observaron que también aumentaba en relación directa con la exposición al BPA. Administrar suplementos de ácido fólico a las madres de los ratones expuestos al BPA cambió su color, que volvió a ser marrón, y redujo la expresión del gen agouti.⁷⁶

¿Hemos llegado a ese punto con los humanos? Estas prescripciones ya llevan una década o más implementadas, pero demuestran el potencial de la epigenómica, una ciencia relativamente joven que se centra en las consecuencias de los cambios en la expresión génica que pueden darse sin que exista modificación alguna del propio código, para ayudar a impulsar las medidas preventivas.

La irrupción de las ciencias *-ómicas* (un sufijo de uso cada vez más frecuente para denotar varios campos de la biología: el estudio de la genética, llamado genómica; el

estudio de las proteínas, llamado proteómica; el estudio de los productos moleculares descompuestos por el metabolismo, llamado metabolómica, entre otros) también ha abierto la puerta a nuevos campos de oportunidad.

Uno de los desafíos que tiene el hecho de investigar sobre la obesidad es que no disponemos de muchos barómetros de salud metabólica que puedan proporcionar señales de alerta tempranas y oportunidades para revertir el daño antes de que sea permanente. Existe todo un campo de la metabolómica que se centra en cribar y medir cientos de sustancias químicas del cuerpo humano que las enzimas y otras partes de nuestro engranaje molecular producen en pequeñas cantidades mientras procesan nuestra alimentación y otros aportes ambientales.⁷⁷ Imagina un mundo en el que dispongamos de sistemas de alerta temprana para detectar la disrupción metabólica provocada por sustancias químicas sintéticas. Para ello harían falta dos pasos: en primer lugar, dar con un patrón de cambios metabólicos inducidos por sustancias químicas como el BPA; y, en segundo lugar, documentar el impacto de estos cambios metabólicos. También existen estudios que examinan los cambios metabólicos, ya que pueden ser inducidos por la dieta y otros factores ambientales. Tal vez esto no ayude a Michelle, pero sí podrá ayudar a sus hijos mientras crecen.

Al sustituir los bisfenoles en los revestimientos de las latas con una alternativa más segura, libre de efectos obesogénicos, podemos evitar miles de casos de obesidad infantil y decenas de miles de nuevos casos de cardiopatías coronarias. Una candidata para convertirse en sustituta es la oleorresina, aunque todavía se deben llevar a cabo pruebas adicionales para confirmar que es segura. Piensa en los beneficios económicos y los incentivos evidentes que ganaríamos al sustituir los bisfenoles. El coste potencial de una alternativa del BPA, la oleorresina, es de un 0,02 dólar por lata; teniendo en cuenta una producción anual de 100.000 millones de latas para alimentos y bebidas, el coste de la sustitución sería de 2.200 millones de dólares. Si lo comparamos con los costes médicos derivados del tratamiento de la obesidad infantil y de las cardiopatías coronarias, los resultados están claros. Según cifras del 2008, se estimaba que la exposición al BPA estaba asociada a 12.404 casos de obesidad infantil y a 33.863 diagnósticos nuevos de cardiopatías coronarias en Estados Unidos, con unos costes sociales estimados de 2.980 millones de dólares... ¡y eso era hace diez años!

Eliminar el BPA de todo aquello que tenga que ver con los alimentos podría prevenir 6.236 de los 12.404 casos de obesidad infantil provocados por la exposición al BPA, y 22.350 de los 33.863 casos de diagnósticos nuevos de cardiopatías coronarias provocados por el BPA al año. Puede que parezcan cifras irrisorias, pero el potencial beneficio económico anual de cada caso evitado es tan elevado que equivale a 1.740 millones de dólares.⁷⁸ Aunque hacen falta más datos, estos beneficios potencialmente significativos para la salud y la economía podrían pesar más que los costes adicionales derivados del uso de un sustituto más seguro del BPA. Es poco probable que veamos

estos beneficios si simplemente sustituimos el BPA por BPS, BPP, BPF, BPZ, BPAP u otros bisfenoles. Lo poco que sabemos es que el BPS es como mínimo igual de estrogénico que el BPA, que persiste en el entorno durante más tiempo y que resulta igual de tóxico para los embriones.[79,80,81,82,83,84,85](#)

En la sociedad de hoy, que vive preocupada por la salud, somos muchos —yo incluido— los que hacemos lo que podemos para comer bien, mantenernos en forma y llevar un estilo de vida saludable. Y, aun así, muchas personas que desarrollan diabetes de tipo 2 y obesidad no son en absoluto responsables de sus situaciones. Como Michelle, puede que sigan una dieta saludable, hagan ejercicio de forma periódica y, a pesar de todo, luchan contra un peso excesivo. Es mucho lo que podemos hacer para proteger a todo el mundo de las enfermedades «del estilo de vida» que aparecen por culpa de otros factores.

CAPÍTULO 5

¿HIJOS DE LOS HOMBRES EN EL MUNDO REAL?

En 1992, P. D. James publicó una novela en la que planteaba un futuro donde el recuento de espermatozoides se reducía a cero. Con el título *Hijos de los hombres*, la historia se desarrolla en la Inglaterra del año 2021, donde se ha desatado el caos por culpa de una crisis de población que no deja de empeorar. Se podría criticar a la baronesa James de Holland Park, como también se conoce a la autora, por haber exagerado el contexto temporal del declive del recuento de espermatozoides en su ahora famosa novela. Lamentablemente, tanto el libro como el tema —la reducción del recuento de espermatozoides— presagieron una crisis oculta mucho mayor que todavía está por llegar.

Tal vez no sea coincidencia que el mismo año en que se publicó *Hijos de los hombres*, un pediatra danés, Niels Skakkebak, informara de unos hallazgos en el *British Medical Journal* que corroboraban la preocupación de P. D. James sobre el declive de la fertilidad masculina. Tras recopilar datos de 14.947 hombres de 61 estudios de todo el mundo, Skakkebak documentó reducciones en la calidad del semen entre 1938 y 1991.¹ Pero este no era el único problema que afectaba al aparato reproductor masculino con una frecuencia cada vez mayor. En 2001, Skakkebak acuñó el término «síndrome de disgenesia testicular», o SDT, para describir una serie de afecciones masculinas que compartían el mismo origen.² En una etapa muy temprana de la vida, el embrión se programa de una forma específica para poner en marcha los pasos que generan las gónadas masculinas. Si esta programación se ve interrumpida, son muchas las consecuencias que pueden manifestarse a lo largo de la vida, pero dichas consecuencias no serán las mismas en todos los casos. El primer y más obvio indicador del SDT es la localización inusual de la abertura de la uretra en el momento del nacimiento, algo que recibe el nombre de hipospadias. En lugar de encontrarse al final del pene, la uretra aparece en la base del pene, o más abajo, incluso cerca del escroto. Suele usarse el prepucio para reparar esta situación, lo que hace que resulte imposible circuncidar a los niños afectados en el momento preciso del nacimiento.

Otro indicio del SDT que se puede observar al nacer es la incapacidad del testículo de descender del todo, una afección conocida como criptoquidia. En ocasiones, los testículos descienden más adelante, durante la infancia, antes de que se aconseje la reparación quirúrgica. Una de las razones principales por las que hay que intervenir cuando el testículo no desciende es para reducir el riesgo de otra enfermedad asociada con el SDT: el cáncer de testículo. Las relaciones entre estas afecciones son complejas y variables: no todos los niños cuyos testículos no descienden desarrollarán cáncer de

testículo, y no todos los niños con cáncer de testículo habrán presentado hipospadias o testículo no descendido.

LA DISRUPCIÓN REPRODUCTIVA MASCULINA

A pesar de que a los científicos les ha resultado difícil hacer seguimiento o recopilar datos de las tendencias (unas estadísticas que nos mostrarían los cambios en los índices de cada afección a lo largo del tiempo) relacionadas con el testículo no descendido, los datos sobre los aumentos epidémicos de hipospadias y cáncer de testículos resultan especialmente alarmantes. En Dinamarca, los casos de hipospadias se duplicaron entre 1977 y 2005.³ En Estados Unidos, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades documentaron el mismo aumento en las décadas de 1970 y 1980 a partir de los datos del Programa de Monitorización de Defectos de Nacimiento de Estados Unidos.⁴ Los datos sobre la tendencia relacionada con el cáncer testicular es todavía más uniforme en todos los países que disponen de dichos datos, encabezados por Dinamarca, Noruega y Suecia, pero también en la República Checa, Bulgaria, España, Austria, Países Bajos, Polonia, Finlandia, Estonia, Lituania y Letonia, por nombrar algunos países.⁵ En Estados Unidos, entre 1971 y 2004, la frecuencia del cáncer de testículo aumentó en un 71%.⁶

Niels se sirve del término SDT para referirse al hecho probado de que la disrupción del aparato reproductor masculino es mucho más frecuente de lo que se creyó anteriormente y que parece estar aumentando. A pesar de que es probable que existan causas genéticas, la heredabilidad del cáncer testicular oscila entre un 37 y un 49%, lo que sugiere que la genética no explica la mayoría de los casos de SDT.⁷ La genética tampoco alcanza a explicar las tendencias, ya que el ADN no cambia con tanta celeridad en una sola generación. La primera vez que se llevaron a cabo estudios sobre los factores dietéticos fue en 1975, pero los primeros estudios que sugirieron que la ingestión de grasa contribuye a la aparición del síndrome no se han confirmado con estudios más recientes y mejor diseñados, de forma que el papel de la alimentación sigue siendo, en el mejor de los casos, poco concluyente. Los investigadores también han tenido en cuenta la actividad física, pero no han observado ninguna señal constante en relación con el cáncer de testículo.⁸

Todo ello convierte a los factores ambientales en los principales sospechosos. Las investigaciones al respecto han demostrado que las sustancias químicas que actúan como estrógenos sintéticos (el BPA y el DES, por ejemplo) o que mitigan los efectos de la testosterona y otros andrógenos pueden inducir hipospadias, testículos no descendidos y cánceres de testículo, así como recuentos de espermatozoides bajos. También sabemos que existe una hormona parecida a la insulina que es expresada por un tipo de célula testicular llamada célula de Leydig. Esta hormona influye en el crecimiento y en la diferenciación de una estructura embrionaria fundamental que orquesta la descendencia de los testículos. Elimina el gen de esta hormona y tendrás un ratón cuyos dos testículos no han descendido. Sabemos que es el estrógeno lo que regula este gen. Une todas las piezas del rompecabezas y tendrás la causa probable de que la alteración de las hormonas provocada por las sustancias sintéticas puede contribuir a estas tres afecciones del SDT. ⁹ Un paciente que vi cuando estaba en la

Facultad de Medicina ilustra los desafíos que hacen que los impactos individuales sean todavía más ambiguos, por muy reales que sean para grandes sectores de la población.

ESTEBAN Y EL MISTERIO DEL CÁNCER DE TESTÍCULO

Conocí a Esteban durante mis primeras prácticas en la Facultad de Medicina en julio de 1996, justo después de haber aprobado los tres exámenes que todo aspirante a médico debe pasar antes de solicitar la licencia médica completa. Mientras cruzábamos los pasillos del hospital vestidos con nuestras batas blancas recién estrenadas, los cirujanos en servicio paraban a los estudiantes de medicina en cualquier momento para hacernos preguntas sobre cuestiones de lo más inesperadas. Era un poco aparatoso cargar arriba y abajo con el *Tratado de cirugía de Sabiston*, entonces en su decimocuarta edición, así que en los momentos que tenía libres sacaba mi ordenador de bolsillo de 8 megabytes (un HP 200LX) para estudiar acrónimos y mnemotecnias. Los estudiantes de medicina de hoy ya cuentan con la versión digital de la vigésima edición, aunque los documentos electrónicos habrían sido demasiado pesados para que mi entonces puntero ordenador de bolsillo pudiera soportarlos...

Los padres de Esteban, ambos agricultores, habían inmigrado a Estados Unidos justo antes de que su madre se quedara embarazada de él. Esteban se había mudado a la Costa Este para asistir a la universidad, y el hecho de que los dos fuéramos los primeros de nuestras familias en dar un salto como aquel nos unió. Mis padres, de clase obrera, habían inmigrado a Estados Unidos unos meses antes de que yo naciera. Tanto mis padres como los de Esteban habían trabajado mucho para que sus hijos lo tuviéramos lo más fácil posible para destacar. Todavía recuerdo hacer los deberes en las oficinas que mi madre limpiaba por las noches y viajar en el metro casi vacío para llegar a nuestro apartamento de alquiler de renta controlada en el Village y, por fin, irme a dormir.

Esteban estaba a punto de graduarse en el instituto y esperaba con ganas el inicio de las clases en la Facultad de Derecho cuando se notó un bulto en el escroto. El internista del servicio médico de la universidad confirmó la presencia del bulto y lo derivó de inmediato a la clínica de urología donde yo estaba haciendo turnos. Era cáncer de testículo.

En la familia de Esteban no había historial alguno de problemas testiculares, pero él recordaba que uno de sus testículos no había descendido hasta más tarde de lo esperado, aunque no llegó a requerir cirugía. Hace mucho que se sabe que los testículos no descendidos indican un riesgo mayor de padecer cáncer de testículo. En aquella época, el *Tratado de cirugía de Sabiston* explicaba que una intervención quirúrgica para colocar los testículos en el escroto, llamada orquidopexia, era lo indicado en los casos de criptorquidismo en niños y adolescentes. En ese momento, las preocupantes tendencias en cuanto al cáncer de testículo y al recuento de los espermatozoides todavía no habían

situado a los disruptores endocrinos en el mapa de la medicina convencional, y Niels todavía no había publicado el artículo en el que acuñaba el término del síndrome de disgenesia testicular. Por eso, en la clínica, nuestro enfoque se centró en gestionar la enfermedad y no en identificar su causa.

En aquel entonces, no di ninguna importancia al pasado agrícola de sus padres. El plan de estudios típico de la Facultad de Medicina despacha sin rodeos las exposiciones ocupacionales, y no sabría decir si los padres de Esteban estuvieron expuestos a pesticidas. Pero demos por sentado que es prácticamente seguro que los agricultores de los años setenta que trabajaban en los campos de California estuvieron expuestos a pesticidas a diario. Las llamadas «exposiciones que te llevas a casa» son muy comunes entre los familiares que no tienen una exposición directa a los pesticidas. Si los trabajadores no se cambian de zapatos o de ropa, se llevan a casa los polvos residuales que contienen pequeñas cantidades de los pesticidas que se utilizan en los campos.¹⁰

El riesgo de los agricultores a padecer cáncer de testículo no empezó a estudiarse hasta la década de 1980 y, desde entonces, los resultados han sido variados y contradictorios. Sin embargo, una serie de estudios más recientes se centra en las personas que aplican los pesticidas: en Suecia, Estados Unidos y Reino Unido se han observado unos riesgos claramente más elevados. Todos los estudios se han servido de información sobre el uso de pesticidas aportada por los propios sujetos, lo cual supone un problema por varias razones. Existe la posibilidad de que los recuerdos de quienes tienen cáncer de testículo estén sesgados, y no resulta en absoluto sencillo descubrir qué pesticidas se utilizaron. Además, es casi imposible cuantificar la magnitud de la exposición y comparar a los grupos de una forma que todo el mundo considere significativa.¹¹ Y lo cierto es que, cuando conocí a Esteban, la tecnología para medir cantidades diminutas de estos pesticidas estaba empezando a emerger.

Yo pertencí a la última generación de estudiantes de medicina de quienes se esperaba que trabajaran turnos de veinticuatro a treinta y seis horas como parte de nuestra formación. Así que pido disculpas si no soy capaz de ser lo suficientemente preciso sobre algunos de los detalles de la historia de Esteban por culpa de una privación del sueño que, por suerte, ya es cosa del pasado.

Los estudios anteriores sobre el SDT y su principal metabolito DDE siguen siendo válidos, y demuestran una serie de asociaciones compatibles con el cáncer de testículo.¹² Dos estudios que recopilaron suero sanguíneo para medir la exposición antes del diagnóstico, con lo que se logró minimizar todavía más los sesgos, mostraron asociaciones con el cáncer.^{13,14} Afortunadamente, el uso agrícola del DDT se prohibió en 1972 en Estados Unidos, algunos años antes del nacimiento de Esteban, en parte gracias a la labor de Rachel Carson. Aunque esto parezca excluir el posible papel de la exposición al DDT en el caso de Esteban, su madre podría haber estado expuesta en los

años anteriores y presentado niveles de DDT más elevados en el suero sanguíneo mientras estaba embarazada de Esteban.

También existe un estudio intrigante —aunque todavía carece de confirmación independiente— que vincula a los retardantes de llama con el cáncer de testículo. Lennart Hardell examinó a las madres de hombres con cáncer de testículo en Suecia y observó niveles más elevados de PBDE en ellas, en relación con otro grupo de comparación paralelo.¹⁵ El problema de este estudio radica en que los PBDE se midieron mucho tiempo después de la exposición que tuvo lugar durante el embarazo. Los PBDE muestran efectos negativos sobre los andrógenos en el laboratorio.¹⁶ Existe una rama intrigante de la literatura médica sobre los efectos en los bomberos, quienes pueden haber hecho un uso mayor de materiales retardantes de llama, pero no resulta concluyente.¹⁷ Los estudios sobre los bomberos emplearon cuestionarios en lugar de medir la exposición con una muestra de suero. Las incongruencias observadas también tienen que ver con la dificultad de estudiar una enfermedad que, afortunadamente, no es frecuente. Aunque es el tipo más común de malignidad cancerosa entre los hombres de edades comprendidas entre los quince y los cuarenta años, anualmente se diagnostican en menos de seis hombres de cada cien mil, según datos del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.¹⁸

En Estados Unidos, los PBDE se usaban extensivamente en todo el país cuando la madre de Esteban estaba embarazada de él; este uso se debía a la ley de California que exigía que se añadieran retardantes de llama a los muebles. De haber medido los niveles de PBDE en la madre de Esteban en aquella época, quizá se habría detectado un nivel elevado. Pero también podría haber otros factores que expliquen la asociación observada en Suecia.

A Esteban se le hicieron análisis de sangre y estudios por imagen en Boston para evaluar el estadio del cáncer. Aunque una ecografía sugería que se trataba del tipo de cáncer más agresivo, el resto de los estudios eran esperanzadores. El tumor no se había extendido a ninguna otra parte del cuerpo, excepto a dos nódulos linfáticos que parecían dilatados cuyo tamaño era de menos de tres centímetros. Solo uno de los marcadores tumorales se encontraba ligeramente elevado, lo cual lo situaba en lo que hoy se clasifica como seminoma de estadio IIA. Incluso habiéndose extendido a los nódulos linfáticos, el índice de supervivencia típico de un seminoma de estadio IIA es del 96% tras la cirugía y radioterapia. La monitorización periódica por medio de análisis de sangre, una quimioterapia efectiva y la radiación han transformado esta enfermedad en una afección tratable.¹⁹

Puede que algunos se pregunten por qué estoy escribiendo sobre un paciente cuya enfermedad es tratable. Sí, vivimos en una sociedad en la que los avances médicos han transformado las enfermedades que antaño resultaban letales y que ahora se pueden

gestionar. Eso es fantástico. Si decidí dedicarme a la medicina fue, en parte, por el poder de la innovación médica. También sé que escribir una receta para tratar un problema médico lleva menos tiempo y esfuerzo que centrarse en las causas primarias y evitables de las enfermedades.

Asimismo, el hecho de que las exposiciones a las sustancias químicas parezcan inducir enfermedades que, para ser curadas, requieren de otras exposiciones a sustancias químicas (fármacos) resulta ciertamente irónico. A una prometedor estrella del derecho como Esteban no le fue fácil tener que desviarse de su crecimiento profesional tras haber tenido que embarcarse en un viaje tanto físico como emocional para llegar hasta donde estaba, quizá incluso más lejos de lo que sus padres habían soñado jamás. Por eso, por muy privado de sueño que estuviera, siempre recordé su historia como un fracaso de la profesión médica en la prevención de enfermedades, por mucho que hayamos desarrollado magníficas técnicas para tratar muchas de ellas. También es importante destacar los efectos de las exposiciones a los disruptores endocrinos en las vidas de las personas, incluso cuando son tratables. Y es que el tratamiento puede traer consigo sus propias consecuencias: la quimioterapia es famosa por aumentar el riesgo de padecer un cáncer secundario más adelante.

LA EXPOSICIÓN A LOS PBDE, EL CÁNCER DE TESTÍCULO Y EL CRIPTORQUIDISMO

En 2007, un estudio sobre la leche materna y otro sobre el tejido placentario de madres de niños daneses y finlandeses con criptorquidismo, así como de un grupo similar que no padecía la enfermedad, se utilizaron para evaluar la exposición en las primeras etapas de la vida. En línea con la hipótesis sobre el SDT de Niels, los niveles de PBDE en la leche materna eran mucho más elevados en las madres de los niños con criptorquidismo que en las de los demás. No se observaron diferencias en los niveles placentarios de los retardantes de llama. Sin embargo, el PBDE es muy liposoluble, lo que significa que se acumula mucho menos en la placenta, lo cual hizo que estas diferencias fueran más difíciles de detectar que las del estudio sobre la leche materna.

El criptorquidismo es más común que el cáncer de testículo, pero, aun así, solo afecta a uno de cada cien niños.²⁰ A partir de los datos disponibles, estimamos que una cuarta parte de la población presenta unos riesgos más elevados de presentar testículos no descendidos, y unos incrementos de entre el 47 y el 86 % en el caso de los niños más expuestos. Esto significa que 4.300 niños al año requieren de reparaciones quirúrgicas para evitar que desarrollen cáncer de testículo. Los expertos estimaron que la probabilidad de que exista una relación de causa y efecto es mucho mayor en el caso de los PBDE y el criptorquidismo (que es más o menos equivalente a lanzar una moneda al aire) en comparación con el cáncer de testículo (que se acerca más a una probabilidad de una entre diez).²¹

Tres años después de que los grupos de expertos publicaran su trabajo, un estudio canadiense publicado en *Environmental Health Perspectives* observó niveles más elevados de PBDE en el cabello de las madres que acababan de dar a luz a recién nacidos con criptorquidismo que en el de las madres de los niños sin él.²² Y, mientras termino de escribir este libro, otro estudio de una población distinta en Canadá ha observado niveles más elevados de PBDE en el cabello de las madres de bebés nacidos con hipospadias.²³ Si estos estudios hubiesen estado disponibles antes, el Grupo de Trabajo sobre la Carga de Morbilidad de los Disruptores Endocrinos podría haber alcanzado una conclusión más sólida.

NUESTRA MENGUANTE FERTILIDAD

Conocí a Martin en la unidad de cuidados intensivos de recién nacidos a finales del año 2000, en mi segundo año de residencia. Los padres de Martin, que había nacido ocho semanas antes de tiempo, habían estado intentando concebir durante más de un año. En aquel momento, conseguir que las compañías de seguros costearan la fecundación in vitro no era nada fácil; afortunadamente, desde entonces, quince estados han aprobado leyes que obligan a las compañías de seguros a cubrir los diagnósticos de esterilidad y su tratamiento, aunque no en todos ellos la ley obliga a cubrir la fecundación in vitro. Por ahora, dejemos a un lado los elevados costes de la fecundación in vitro; la madre de Martin, Susan, había tenido que soportar un maratón emocional, ya que tuvo que estar cuatro semanas de reposo total mientras recibía esteroides por vía intravenosa para acelerar el desarrollo de los pulmones de Martin en preparación para su salida prematura del útero. Con el nacimiento de Martin, Susan cruzó la línea de meta.

Los padres de Martin eran un caso poco habitual porque ambos tenían treinta y pocos años, es decir, eran más jóvenes que muchas de las personas que recurren a la fecundación in vitro hoy en día. Ambos pasaron por chequeos médicos completos para asegurarse de que no existía una explicación sencilla y tratable para su dificultad para concebir. Existían unos pocos artículos en la literatura científica en los que se explicaba que los trabajadores (hombres) expuestos a sustancias sintéticas presentaban problemas de fertilidad en las décadas de 1970 y 1980,[24,25](#) pero incluso en el caso de que el chequeo de fertilidad hubiese incluido este tipo de preguntas en aquel entonces, ni Susan, que era contable, ni su pareja, David, que era abogado, habrían aportado respuestas que se salieran de lo normal. Ninguno de los dos tenía aficiones ni practicaba actividades que pudieran haber introducido ninguna exposición a sustancias químicas que resultara lo suficientemente única o significativa como para ser preocupante.

Hoy en día, la historia de Susan, David y su hijo Martin parece ser mucho más frecuente. Las tasas de fertilidad en Estados Unidos se encuentran en el nivel más bajo jamás registrado: 59,8 nacimientos por cada mil mujeres en 2016, comparados con los 122,9 por cada mil mujeres en el cénit del *baby boom* de 1957.[26](#) Otros países desarrollados siguen un patrón similar.

Naturalmente, no todos los aumentos en los casos de esterilidad o en el uso de procedimientos tecnológicos de reproducción asistida como la fecundación in vitro pueden achacarse a causas ambientales. Son muchos los factores que contribuyen a esta tendencia, como la edad más avanzada en el momento de concebir y el deseo de tener una familia más reducida. Entre los años 1970 y 2000, la edad media de las madres primerizas aumentó tres años y medio hasta alcanzar casi los 25. En 2014, la edad media era de 26,3.[27](#) Los cambios en las normas culturales, el acceso a los anticonceptivos, la educación y el empleo se encuentran entre los factores que también debemos tener en

cuenta al tratar de reconstruir la historia. La obesidad también está aumentando, y se sabe que provoca efectos específicos en las funciones reproductivas masculinas y femeninas.

CÓMO MEDIR LA ESTERILIDAD MASCULINA

Estimar los índices de esterilidad puede ser una labor compleja. Los investigadores de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades han empleado una encuesta periódica llamada *Encuesta Nacional del Crecimiento Familiar* para tratar de estimar dichos índices. Los estudios sugieren que los métodos utilizados en estas encuestas subestiman la esterilidad, aunque, por otro lado, los datos de la encuesta de 2006-2010 indican que el 12 % de las mujeres casadas afirman tener dificultades para quedarse embarazadas o para llevar a término el embarazo.²⁸ En su encuesta, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades no tienen en cuenta un parámetro habitual que define la esterilidad como la necesidad de intentar concebir durante más de doce meses. Al emplear y medir cuidadosamente este parámetro, los estudios de poblaciones específicas que hacen seguimiento de parejas que están intentando concebir han estimado que los índices de esterilidad oscilan entre porcentajes todavía mayores, llegando al 24 % en Francia.²⁹

Otra forma de monitorizar la esterilidad es contar los procedimientos médicos utilizados para tratar la esterilidad. Los procedimientos de los que más datos se dispone son los procedimientos tecnológicos de reproducción asistida; los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades llevan recopilando estos datos desde 1996, cuando se registraron 64.000 instancias. Esta cifra ha mostrado incrementos constantes: en 2002 se alcanzaron los 115.000 procedimientos tecnológicos de reproducción asistida, mientras que en 2014 la cifra se acercó a los 170.000.³⁰

En muchos países, las tasas de natalidad se encuentran por debajo o rondando el reemplazo generacional, es decir, el índice de fertilidad necesario para mantener la población. Dinamarca ha percibido su constante reducción de fertilidad como una amenaza tan urgente y real que el gobierno ha desplegado toda una campaña de medios y de publicidad para animar a las parejas jóvenes a que tengan hijos.³¹ Pero ¿y si el problema no parte de la falta de deseo de concebir, sino de la falta de capacidad para hacerlo?

Podría decirse que la adaptación cinematográfica de *Hijos de los hombres*, de Alfonso Cuarón, con sus tres nominaciones a los Oscar bajo el brazo, es más conocida que el libro de James. En su adaptación, Cuarón modificó la historia de P. D. James de forma significativa al hacer que girara en torno a un problema de esterilidad femenina. Tal como te dirá Germaine Buck Louis, de la Universidad George Mason, una de las investigadoras más reconocidas en el campo de los disruptores endocrinos y de salud reproductiva, cualquier estudio decente de fertilidad debe tener en cuenta la fertilidad de los dos miembros de la pareja.

Al principio de este capítulo me he centrado en tres afecciones englobadas dentro del síndrome de disgenesia testicular: los testículos no descendidos, el hipospadias y el cáncer de testículo. Todas ellas surgen cuando el desarrollo del aparato genitourinario masculino se ve alterado. Por lo tanto, no debe sorprendernos imaginar que, si se

pueden alterar las cañerías del aparato, también se pueden alterar las células del testículo que producen el esperma. Las consecuencias potenciales más amenazadoras son los cánceres que pueden aparecer en las células cuyo desarrollo se ve alterado. La capacidad del testículo para producir esperma también es limitada. Cuando Niels escribió por primera vez sobre el SDT en 2001, el descenso en el recuento de espermatozoides era la cuarta afección más frecuente en el conjunto de problemas reproductivos masculinos cuya incidencia estaba aumentando, lo que apuntaba a un origen ambiental.

Un estudio muy reciente llevado a cabo por Hagai Levine, de la Escuela de Salud Pública Braun en Israel, y sus colegas replicó y amplió el análisis de Niels. Partiendo de los datos de 43.000 hombres procedentes de 185 estudios llevados a cabo entre 1973 y 2011, documentaron un declive del 59% en el recuento de espermatozoides en los países occidentales. Entre los hombres procedentes de África, América del Sur y Asia no se observó un declive similar.³² Varios estudios sobre hombres llevados a cabo por clínicas de esterilidad también han observado una serie de asombrosas asociaciones entre la exposición a los ftalatos y un empeoramiento en la calidad del semen.^{33,34,35} Aunque estos hallazgos no han sido replicados en la población general masculina,^{36,37} podría ser que los hombres que como David recurren a clínicas de fertilidad se encuentren más amenazados por los efectos de la exposición a los ftalatos.

Estos estudios presentan la dificultad de que miden la exposición a los ftalatos en la edad adulta, mucho después de que la alteración del desarrollo —el relámpago del que hemos venido hablando— haya impactado. El rayo —la exposición ambiental fetal— ya ha desaparecido. Para quien quiera determinar qué rayo ha provocado el impacto, el problema estará en hallar rastros u otras pistas que permitan resolver la incógnita. En el caso de las exposiciones fetales a los ftalatos o a otros disruptores endocrinos, la pista puede adoptar la forma de una medida anatómica relativamente inusual: la distancia anogenital.

CÓMO MEDIR UNA DISTANCIA INUSUAL

La Dra. Sheela Sathyanarayana es profesora asociada de pediatría y profesora asociada adjunta del Departamento de Ciencias de la Salud Ambiental y Ocupacional en la Universidad de Washington. La decisión de Sheela de adentrarse en el estudio de la disrupción endocrina empezó con la lectura de *Nuestro futuro robado* en la universidad, pero el camino que la condujo a su carrera partió de su progenitora. «Mi madre es obstetra y ginecóloga, y un día me dio un artículo que había recortado acerca de un estudio longitudinal en curso que se estaba llevando a cabo en Nueva York llamado *Study for Future Families* [Estudio para las familias futuras]», me dijo.

Este estudio, que examinaba las causas ambientales de las diferencias en la fertilidad masculina, fue liderado por la Dra. Shanna Swan, quien había iniciado su carrera siendo una estadística que estudiaba los efectos de los anticonceptivos orales. Mientras trabajaba en el Departamento de Salud de California, empezaron a llegar a sus oídos una serie de preocupaciones más amplias sobre la posibilidad de que las sustancias químicas ambientales tuvieran unos efectos similares e indeseados. Con el tiempo, esto la llevó a estudiar el efecto que las sustancias químicas plastificadoras como los ftalatos ejercían sobre el desarrollo genital de los bebés niño, así como en los comportamientos específicos de cada sexo en los niños y las niñas de corta edad.

Sheela y yo nos conocimos gracias a un programa de formación sobre medicina ambiental para pediatras. Llevamos más de cinco años colaborando juntos en varios estudios, y ahora estamos trabajando en el estudio de cuatro ciudades llamado *Estudio sobre el desarrollo de los bebés y el entorno* (o TIDES, por sus siglas en inglés). Forma parte del programa Influencias Ambientales Sobre las Condiciones de Salud Infantil que menciono en el capítulo 4. Este estudio analiza datos de cincuenta mil niños y niñas de todo Estados Unidos para comprender los efectos de los disruptores endocrinos y de otras exposiciones ambientales.

El trabajo de Sheela se ha centrado en el efecto extremadamente específico de las sustancias sintéticas sobre los rasgos y el desarrollo sexuales masculinos. Junto a sus colegas, en el estudio TIDES ya ha identificado asociaciones entre la exposición a los ftalatos en el primer trimestre y un aumento de los casos de anomalías genitales en los niños recién nacidos. Una de las consecuencias del trabajo de Sheela es, según sus propias palabras, darse cuenta de que «estas sustancias nunca actúan solas; siempre hay una combinación de factores, y por eso es tan difícil apreciar la complejidad de las relaciones de causa y efecto».

En sus investigaciones, Sheela se centra en la medición de la distancia anogenital. Medir la distancia desde el ano hasta la base del pene o de la vagina, algo que no forma parte de una revisión médica rutinaria, es importante porque es un marcador revelador de la exposición relativa a hormonas sexuales masculinas y femeninas. Los niños presentan una distancia anogenital mayor que las niñas porque las células en esa parte del cuerpo responden a la exposición a la testosterona. Sin embargo, lo más importante es que «esta medida es indicativa de otras consecuencias», explica Sheela. Las distancias anogenitales más cortas en los hombres se han asociado a una fertilidad masculina reducida, incluido el recuento bajo de espermatozoides; entre las mujeres, una distancia más larga es indicativa de una exposición mayor a la testosterona en las primeras etapas de la vida, lo cual puede tener consecuencias. En los animales, una exposición fetal excesiva a la testosterona puede generar rasgos del síndrome del ovario poliquístico o SOP.^{38,39} Un estudio reciente llevado a cabo en China ha identificado una distancia anogenital mayor entre las mujeres con SOP.⁴⁰

En los animales, la distancia anogenital en la infancia muestra una muy buena correlación con la distancia anogenital posterior, lo que sugiere que, normalmente, esta medida no cambia en respuesta a otras influencias a lo largo de la vida.⁴¹ En cuanto a los hombres, Jaime Mendiola y sus colegas han documentado que los recuentos de espermatozoides de los hombres que presentan una distancia anogenital más corta son menores.⁴² Además, los estudios con animales documentan que los ftalatos de bajo peso molecular como el ftalato de dibutilo, que se utiliza en perfumes y pintauñas, inducen el SDT y acortamientos en la distancia anogenital.^{43,44} Shanna Swan, junto a Sheela y sus colegas del estudio TIDES, han documentado reducciones en la distancia anogenital en asociación con la exposición a ftalatos en el primer trimestre en una gran cohorte de nacimientos procedente de cuatro ciudades de Estados Unidos.⁴⁵ Un estudio sueco más reciente ha documentado una reducción similar en los niños en relación con la exposición al sustitutivo del DEHP, el DINP, del que ya hemos hablado en el capítulo anterior.⁴⁶

Ninguna de estas dos publicaciones estaba disponible cuando el Grupo de Trabajo sobre la Carga de Morbilidad de los Disruptores Endocrinos se reunió en Copenhague en 2014 para evaluar los efectos de los ftalatos sobre la esterilidad masculina. Por lo tanto, el grupo se apoyó en un estudio de referencia firmado por Germaine Buck Louis, el *Estudio de investigación longitudinal sobre fertilidad y el entorno* (LIFE, por sus siglas en inglés), en el que se hizo un seguimiento exhaustivo de 505 parejas que estaban planeando un embarazo. El estudio halló una asociación entre las concentraciones urinarias paternas más elevadas de dos ftalatos presentes en los plásticos de policloruro de vinilo, el monobutilo y el ftalato monobencílico, y un tiempo para el embarazo más prolongado. Las exposiciones de la madre no se asociaron con el tiempo para el embarazo.⁴⁷

En ese momento, Russ, Niels y sus colegas clasificaron la probabilidad de que existiera una relación de causa y efecto como media (más o menos equivalente al lanzamiento de moneda que hemos ido viendo). Es posible que los nuevos datos de los estudios posteriores hubieran aumentado su valoración. Emitir juicios siempre conlleva riesgos, dado que toda información nueva puede mover el péndulo en cualquier dirección. Si no te gustan las probabilidades que se desprenden de lanzar una moneda al aire, el impacto que todo esto tiene en Estados Unidos te gustará todavía menos. Las repercusiones de la exposición a los dos ftalatos que Germaine y sus colegas asociaron con un tiempo para el embarazo más prolongado conducen a decenas de miles de tratamientos de fecundación *in vitro* adicionales. Los costes del tratamiento de fecundación *in vitro* —sin mencionar el impacto que tienen en niños como Martin, que nacen prematuros, algo más probable en los embarazos de fecundación *in vitro*— es de 8.800 millones de dólares.⁴⁸ Esto tampoco incluye los costes que suponen para las madres de los bebés que nacen mediante fecundación *in vitro*, como el tiempo de trabajo que Susan tuvo que sacrificar por tener que hacer reposo total. La sociedad

también valora enormemente la prevención del sufrimiento emocional como el que David y Susan tuvieron que soportar.

¿QUÉ TIENEN EN COMÚN EL PARACETAMOL Y LOS COLORANTES ALIMENTARIOS CON LOS FTALATOS? ¿PROVOCAN TAMBIÉN PROBLEMAS DE REPRODUCCIÓN EN LOS HOMBRES COMO EFECTO SECUNDARIO?

¡El paracetamol es famoso por ser el único analgésico que los obstetras consideran seguro para las mujeres embarazadas. Pero, igual que muchos otros medicamentos durante el embarazo, y a pesar de que se han hecho estudios sobre el paracetamol en animales, su seguridad para las mujeres embarazadas no se ha evaluado por completo. Cuando los investigadores empezaron a observar los efectos de los ftalatos en el aparato reproductor masculino, también observaron que las estructuras químicas del paracetamol y de los ftalatos tienen mucho en común. Y, lamentablemente, hay estudios que han empezado a hacer sonar las alarmas en relación con el paracetamol y otros analgésicos de uso frecuente durante el embarazo.⁴⁹

En los animales, la exposición al paracetamol acorta la distancia anogenital en los machos. Los estudios con humanos han identificado índices más elevados de testículos no descendidos en niños cuyas madres tomaron paracetamol, especialmente cuando la exposición tuvo lugar en el segundo trimestre.^{50,51} No todos los estudios con mujeres embarazadas han confirmado este fenómeno,⁵² pero la mayoría de ellos se han servido de cuestionarios en los que se pide a las madres que recuerden su toma de analgésicos durante un periodo del embarazo relativamente extenso, de entre seis y ocho semanas. El paracetamol no produce una reducción del dolor y de la fiebre a largo plazo porque el cuerpo lo excreta rápidamente, y por eso las exposiciones durante el embarazo son breves y ocurren en momentos distintos. Y esos momentos pueden ser importantes para los órganos reproductores masculinos en desarrollo.

Pero ese no es el único comodín. Puede que no sepas que la estructura química de los colorantes que se utilizan en los alimentos y en las prendas de vestir, llamada anilina, puede llegar a convertirse en paracetamol en el cuerpo humano. ¿Significa eso que debemos evitar los colorantes alimentarios? Queda mucho camino por recorrer antes de que me atreva a decir tal cosa. Los colorantes alimentarios han generado sus propias preocupaciones; algunos han sugerido que eliminarlos podría reducir los síntomas del TDAH.⁵³

Basta decir que, de acuerdo con los datos disponibles, en estos momentos nos enfrentamos a preocupaciones más urgentes en lo referente a la prevención de la disrupción endocrina, pero esta información puede dar más peso al argumento de que debemos consumir menos alimentos altamente procesados.

La recomendación más inmediata sería reducir el consumo innecesario de analgésicos. Bernard Jégou y sus colegas de la Universidad de Rennes en Francia han demostrado que el ibuprofeno induce un síndrome como el que se observa en los hombres mayores, en el cual la testosterona se encuentra dentro de los niveles normales clínicos, pero únicamente porque la hormona que estimula la producción de testosterona (llamada hormona luteinizante) está revolucionada. La comunicación disfuncional entre la glándula pituitaria y el testículo se conoce como hipogonadismo compensado. Esta situación puede sonar de lo más inocente, pero el hipogonadismo compensado se asocia a la disminución de la libido, a la reducción de la fertilidad, a la artritis, a las enfermedades cardiovasculares y a la diabetes.⁵⁴

Martin permaneció más o menos un mes en la unidad de cuidados intensivos neonatales y necesitó un soporte mínimo para respirar. Principalmente, sus cuidados se basaron en la monitorización de su respiración para asegurarnos de que el cerebro era lo suficientemente maduro como para mantener un ritmo saludable por sí solo y para

que empezara a tolerar los alimentos y ganara peso sin estresar a los intestinos, los cuales eran muy delicados debido a la falta de desarrollo intrauterino.

Aunque perdí el contacto con su familia tras terminar la residencia, los perfiles cognitivos de los bebés concebidos por fecundación in vitro son, en general, los mismos que los de los niños concebidos de forma natural.⁵⁵ Sin embargo, se sabe que los bebés prematuros presentan coeficientes intelectuales más bajos que los niños nacidos a término completo. También parece haber algunas diferencias en la función metabólica y la salud cardíaca, ya que las tensiones arteriales y los niveles de glucosa en ayuno son ligeramente más elevados entre los niños nacidos de embarazos mediante fecundación in vitro.⁵⁶

Estados Unidos presenta uno de los índices más elevados de nacimientos prematuros del mundo. Puede que te preguntes si los factores ambientales contribuyen a este importante indicador de salud infantil. La evidencia sugiere que así es: un estudio llevado a cabo en el hospital en el que nació Martin, publicado por Kelly Ferguson (que ahora trabaja en el Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental) y sus colegas, documentó fuertes asociaciones entre un ftalato utilizado en los envases de alimentos, el DEHP, y un incremento en las probabilidades de un nacimiento prematuro, y especialmente nacimientos prematuros precipitados por partos prematuros o roturas de las membranas.⁵⁷ Es complicado discernir si los nacimientos prematuros inducidos por los ftalatos se deben a algún mecanismo endocrino, ya que los ftalatos también inducen inflamación y estrés oxidativo, lo que puede hacer que la placenta no funcione todo lo bien que debería.

LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS, LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL Y LA PRÓSTATA

A riesgo de hacer que los hombres que están leyendo esto se sientan todavía más incómodos, me gustaría compartir alguna información sobre si los disruptores endocrinos están contribuyendo a la disfunción eréctil. La testosterona es un factor crucial en la libido masculina, y si tenemos en cuenta que los ftalatos y los PBDE afectan negativamente a la función de la testosterona, no podemos negar que existe esa posibilidad. Ahora se sabe que existe una asociación entre los ftalatos y la reducción de testosterona entre los hombres de edades comprendidas entre los cuarenta y los sesenta años.⁵⁸ De hecho, existe un estudio que sugiere que hasta el 40% de los hombres de cuarenta años presentan cierto grado de disfunción eréctil,⁵⁹ y la mayoría de los hombres que toman medicación para este problema tienen una edad comprendida entre los cincuenta y los cincuenta y cinco años.

El primer informe que vincula las sustancias químicas con la impotencia data de 1970, cuando un estudio publicado en la revista *British Medical Journal* documentó la evidencia de que cuatro de cada cinco agricultores presentaban impotencia tras utilizar

herbicidas y pesticidas. Su función sexual volvía a la normalidad en cuanto se terminaba el contacto con las sustancias químicas y se les administraba un tratamiento de terapia hormonal.⁶⁰ Un estudio canadiense más reciente no halló asociaciones entre los niveles plasmáticos de pesticidas persistentes y bifenilos policlorados con la disfunción eréctil,⁶¹ aunque un estudio chino sobre trabajadores de una fábrica que utilizaban BPA para producir latas de aluminio sí asoció los niveles elevados en la orina con una libido reducida, disfunción eréctil y dificultad para eyacular.^{62,63} Finalmente, un estudio llevado a cabo en Nigeria en 2018 documentó unos niveles reducidos de varias hormonas reproductivas, entre ellas la testosterona, en los hombres que trabajaban con residuos electrónicos. Estos trabajadores presentaban unos niveles más elevados de mercurio, plomo, cadmio y arsénico. Todos estos metales pesados también constituyen disruptores endocrinos potenciales.⁶⁴

No soy urólogo, aunque este rápido repaso sugiere que se trata de un campo importante en el que merece la pena profundizar. El dato más importante y grave que debemos extraer de toda esta información sobre los disruptores endocrinos y la fertilidad masculina es que estas sustancias no solo afectan a las mujeres y a los niños o a los hombres que quieren concebir. El informe de la Organización Mundial de la Salud y del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente de 2012 también documenta un aumento preocupante en los casos de cáncer de próstata en todo el mundo.⁶⁵

Sabemos que la próstata es una estructura que depende de las hormonas. En la próstata se ha identificado la interrupción de la función estrogénica, de los receptores de andrógenos, de las enzimas que descomponen los esteroides e incluso de la vitamina D. Los disruptores endocrinos de los que se sabe que afectan a la próstata incluyen los pesticidas, el bisfenol A, los bifenilos policlorados, los herbicidas y algunos metales pesados. Los estudios con humanos han observado aumentos en los casos de cáncer de próstata entre los hombres expuestos a ciertos pesticidas, al Agente Naranja (el herbicida que se usó en la Guerra de Vietnam) y al arsénico.⁶⁶ Este también es otro campo en el que tenemos mucho camino por recorrer para terminar de comprender los efectos de los disruptores endocrinos. Tal como veremos en el caso del cáncer de mama en el capítulo siguiente, llevar a cabo estudios con humanos correctamente puede requerir décadas, sencillamente porque la enfermedad en cuestión no se manifiesta clínicamente hasta cuarenta, cincuenta o incluso sesenta años después de las exposiciones.

CAPÍTULO 6

LA VULNERABILIDAD QUÍMICA DE LAS NIÑAS Y LAS MUJERES

Ya hace mucho tiempo que la ciencia debería haber centrado su atención en el asalto químico al que están sometidos los cuerpos de las mujeres, así como su salud a largo plazo. Las exposiciones a sustancias químicas han estado implicadas en enfermedades femeninas como los fibromas (tumores no cancerosos en el útero que resultan dolorosos e incapacitantes y que pueden reducir la fertilidad), la endometriosis (una afección en la cual el tejido que suele alojarse en el interior del útero se encuentra fuera de él y puede provocar dolor y esterilidad) e incluso el cáncer de mama, el cual puede llevar a la muerte.

En el mismo momento en el que Niels Skakkebaek describió el síndrome de disgenesia testicular, Germaine Buck Louis (ahora decana del Colegio Universitario de Salud y Servicios Humanos de la Universidad George Mason, entonces miembro de los Institutos Nacionales de Salud) describió un síndrome de disgenesia ovárica similar en 2007,^{1,2} aunque la noción de la disgenesia ovárica no es nueva. Casi setenta años antes, Henry Turner, de la Universidad de Oklahoma, describió un síndrome en el que se identificó que las niñas que nacían sin un cromosoma X presentaban un ritmo de crecimiento lento que comprendía una serie de características únicas, entre ellos el cuello alado (un pliegue de piel congénito que discurre por los laterales del cuello y hasta los hombros), pecho amplio y pezones significativamente separados. Las mujeres que presentan lo que hoy se conoce como el síndrome de Turner, también conocido como 45,X o 45,XO en referencia al cromosoma X ausente, también son estériles. Inicialmente conocido como enanismo ovárico, con el tiempo se describió este síndrome como disgenesia ovárica. En estas mujeres, una ecografía revela una serie de diferencias tanto evidentes como clínicas con respecto de las mujeres que presentan el número normal de cromosomas, 46. Estas diferencias incluyen unos ovarios más pequeños con quistes en su interior o tejido ovárico que no cumple ninguna función. Afortunadamente, este cuadro es poco frecuente y solo se da un caso entre dos mil o dos mil quinientos nacimientos de niñas.³

La comprensión actual del síndrome de disgenesia ovárica es más sutil, pero la biología subyacente de las formas 45,XO y 46,XX no es tan distinta. Al hacerle una ecografía abdominal a una adolescente con síndrome de disgenesia ovárica, el obstetra o radiólogo no observará ninguna anomalía a menos que ya haya desarrollado endometriosis o fibromas. Al hacer una prueba genética para contar los cromosomas, aparecerán los 46, incluidos dos cromosomas X. Pero si nos fijamos en los genes de estas mujeres mediante unos análisis epigenéticos más exhaustivos, puede que se observen

toda una serie de señales anormales que proclaman la disfunción. La alteración del aparato reproductor en desarrollo, incluidos los ovarios, las trompas de Falopio y el útero, se da mientras la niña todavía está en el útero de su madre; pero estos cambios no afectan a la apariencia del bebé cuando nace. Es después —décadas más tarde— cuando la evidencia de la alteración celular se hace evidente. Dicha alteración termina manifestándose en forma de adenosis (un tejido anormal en la vagina); de un tamaño menor del normal del cuello del útero y de la vagina; de anomalías uterinas y falopianas; de esterilidad; de menopausia temprana; e incluso de cáncer de mama. Más adelante, estas mujeres experimentan dificultades para concebir, abortos espontáneos, y trastornos ginecológicos como la endometriosis, los fibromas, la ausencia de ovocitos que se puedan dividir en el ovario y convertirse en óvulos que podrán ser fecundados, y el síndrome del ovario poliquístico. Germaine identifica los disruptores endocrinos como factores probables que provocan estos problemas incapacitantes, dolorosos e incluso mortales cuando interactúan con el genoma.⁴

De acuerdo con las estadísticas, una o más de estas afecciones afectarán al 70% de las mujeres a lo largo de su vida. Ya hay 176 millones de mujeres en todo el mundo a quienes se les ha diagnosticado endometriosis, y no cabe duda de que esta cifra subestima la situación, ya que hay muchas mujeres que carecen de diagnóstico.^{5,6} En el capítulo anterior ya hemos hablado del significativo repunte que suponen los procedimientos practicados a causa de los problemas de fertilidad, pero es importante añadir que la endometriosis y los fibromas son, en sí mismos, factores de riesgo importantes cuando hablamos de esterilidad.⁷

En el capítulo anterior he podido proporcionar evidencias estadísticas de los aumentos en los casos de afecciones reproductivas masculinas. Es probable que el incremento en los procedimientos de fecundación asistida se deba, al menos en parte, a las disminuciones en el factor femenino de esterilidad (es decir, un grupo de afecciones que, en última instancia, afectan a la habilidad de la mujer de concebir y llevar el embarazo a término). El aumento en el uso de ovocitos (óvulos) donados confirma esta preocupación.⁸ Este procedimiento se emplea para concebir un embarazo cuando la función ovárica es mediocre o cuando otros aspectos del aparato reproductor femenino no funcionan. Los datos actuales no bastan para diseccionar el gran abanico de factores, tanto masculinos como femeninos, que impulsan estas tendencias de esterilidad. No disponemos de cifras para confirmar un aumento de casos de endometriosis y fibromas. Un factor que complica nuestra capacidad de estudiar las tendencias de estas afecciones es que los procedimientos que se siguen para gestionarlas se han desplazado al ámbito de la cirugía ambulatoria, si es que llegan a requerir cirugía. Y dado que el seguimiento que se hace de los procedimientos ambulatorios es menor, nos encontramos con un gran vacío de datos.

Si todas las afecciones reproductivas femeninas que constituyen el síndrome de disgenesia ovárica (la endometriosis, los fibromas y el factor femenino de esterilidad) están aumentando a escala epidémica, ¿por qué el síndrome de disgenesia ovárica no aparece ya en todos los manuales médicos? Aunque mi labor clínica no incluye atender partos ni examinar a mujeres, mis colegas de las ramas de la obstetricia, la ginecología y la endocrinología me han enseñado mucho y me han ayudado a comprender por qué hay tantas mujeres que todavía no están familiarizadas con los disruptores endocrinos. Empecemos con la historia de una paciente a quien conocí y derivé a mis colegas endocrinólogos.

LA PUBERTAD TEMPRANA DE EMILY

Emily tenía seis años cuando su padre la trajo al centro de atención primaria una fría y nevosa mañana en Nueva York. Acudieron a la clínica porque al padre le preocupaba que Emily estuviera desarrollando botones mamarios. La madre de Emily había entrado en la pubertad mucho más tarde, a los diez años, y por eso la situación los había cogido por sorpresa. Emily había seguido una alimentación muy sana y nunca había sido hospitalizada por ninguna enfermedad. Su tabla de crecimiento era como la de cualquier niña estadounidense media, ya que su peso y altura siempre se habían situado en el percentil 50 correspondiente a su edad. El médico residente recogió su historial, llevó a cabo un examen inicial y luego me presentó la historia de Emily, ya que yo era uno de los médicos supervisores en servicio ese día.

Le pregunté al residente si Emily utilizaba cremas o lociones para tratar de hallar alguna posible fuente de esteroides que pudiera ser activa hormonalmente y por tanto indujera el desarrollo mamario. En este caso, no estaba pensando en sustancias químicas, sino en fármacos con corticoides, usados habitualmente para reducir la inflamación.

¿Por qué no estaba pensando en los disruptores endocrinos? Por mucho que la Endocrine Society haya impulsado iniciativas para aumentar el conocimiento médico general sobre los disruptores endocrinos, todavía hay muchos endocrinos que no preguntan acerca de ellos por rutina. La falta de conocimiento sobre los pasos seguros y sencillos que se pueden seguir para limitar las exposiciones puede que evite que los médicos los mencionen siquiera. Algunos profesionales de la salud simplemente no hacen las preguntas cuyas respuestas podrían poner de manifiesto sus vacíos de conocimiento o falta de formación y provocar silencios incómodos o respuestas como «no lo sé».

Le pregunté al padre de Emily sobre el historial médico de la familia. Cuando llegué al cáncer, me pidió que habláramos en privado un momento. Resultó que la madre de Emily había fallecido recientemente como consecuencia de un cáncer de

mama. El padre de Emily no había querido mencionarlo porque estaba preocupado por el estrés al que la familia y Emily en especial habían estado sometidos.

Tras la primera oleada de tristeza y empatía, enseguida empecé a pensar en la posibilidad de una conexión entre el cáncer de mama de la madre de Emily y la pubertad temprana de la niña. Muchos cánceres de mama contienen células con una proporción más elevada de receptores de estrógenos en la superficie, y crecen como respuesta al estrógeno. El tamoxifeno es un medicamento para tratar el cáncer de mama que mitiga los efectos del estrógeno; en otras palabras, es un fármaco pensado para provocar una disrupción endocrina deliberada.² El estrógeno es una hormona fundamental que estimula el desarrollo de la mama y de otros órganos reproductivos femeninos en la pubertad. ¿Podrían las exposiciones al estrógeno sintético durante el embarazo haber puesto en marcha el mecanismo que produjo tanto el cáncer de mama de la madre como la pubertad temprana de la niña? Incluso si la madre de Emily hubiese estado viva y le hubiese podido preguntar sobre su ocupación, su uso de medicamentos y de productos de cuidado personal y otras exposiciones ambientales, la respuesta que habría tenido que darle, de acuerdo con los estudios llevados a cabo con humanos, suele resultar muy incómoda para los médicos: «No lo sé». Sin embargo, los estudios con animales y tejidos hacen sonar las alarmas.

El residente y yo presentamos un plan de acción para el cuidado de Emily. Hablamos de hacer una serie de pruebas para descartar la pubertad precoz central, una afección en la que el cerebro inicia la pubertad demasiado pronto al producir una hormona que acelera la liberación de gonadotropinas. Las gonadotropinas son unas hormonas que estimulan el crecimiento de las gónadas y ordenan a los órganos sexuales que produzcan otras hormonas que desencadenan el desarrollo sexual. Afortunadamente, pudimos tranquilizar al padre en este sentido, ya que no había nada preocupante en ninguna de las pruebas de laboratorio y de otros tipos que se le hicieron a Emily. Terminamos recurriendo a la idea de la pubertad precoz idiopática. El término «idiopático» se utiliza para decir que no se conoce la causa exacta de una afección. En esa época, hace ya cuatro años, este diagnóstico pareció apropiado.

Hoy, al pensar en ello, la conclusión a la que llegamos me parece menos sólida. ¿Podría ser que las exposiciones a sustancias químicas a las que estuvo sometida la madre de Emily durante el embarazo, e incluso a las que estuvo sometida durante su infancia, hubiesen inducido una serie de cambios en la función hormonal que desencadenó tanto el cáncer de mama que padeció ella como la pubertad temprana de su hija? ¿O podría ser que las exposiciones en las primeras etapas de la infancia de Emily hubiesen inducido una pubertad temprana? Todavía no disponemos de información suficiente para decantarnos por una opción u otra. Y a medida que avances en este capítulo, puede que sientas que la evidencia es cada vez más incierta, porque así es. Desde el punto de vista ético, legislativo o personal, desde la derecha o la izquierda

política, ¿de verdad nos sentiremos cómodos como sociedad si, dentro de cuarenta o cincuenta años, descubrimos que una exposición a sustancias químicas podría afectar a las personas a dos o más generaciones futuras? Recordemos que las exposiciones a sustancias químicas en una mujer embarazada pueden afectar al menos a tres generaciones: a la madre expuesta, a su hijo y a los hijos de sus hijos. Las células germinales, que son las células que se alojan en el testículo o en el ovario y que contribuyen a la creación de un hijo, quedan programadas en el momento en el que la madre (o el padre) está en el útero de su madre. Ahora súmame la complejidad de que las señales que controlan la expresión génica (sin cambios en el código) puedan transmitirse incluso a miembros más lejanos de la familia; ¿ves cómo se propagan las ondas del tsunami?

¿Podría la pubertad temprana de Emily ser un indicio temprano del cáncer de mama que interrumpió la vida de su madre? La pubertad temprana es un indicador de riesgo conocido para el cáncer de mama,¹⁰ pero no está claro cómo podemos cambiar el riesgo de padecer cáncer de mama más adelante o el ritmo del desarrollo de la pubertad. La hipótesis del síndrome de disgenesia ovárica sugiere que el caballo se ha escapado del establo, aunque existen evidencias que apuntan a que ciertas exposiciones pueden contribuir a la aceleración o ralentización de la pubertad.

Puede que haya a quien le sorprenda que no planteara el problema de las exposiciones a las sustancias químicas como algo que el residente tuviera que abordar de inmediato. Sí planteé la posibilidad en la siguiente visita de atención primaria, después de que Emily hubiese visto al endocrinólogo. No existe ningún tratamiento capaz de deshacer las exposiciones químicas, pero hay muchas medidas que podemos tomar para mejorar nuestras vidas a partir de ahora al reducir nuestras exposiciones a estas sustancias. ¿Deberían los médicos comunicar los pasos más sencillos y seguros para reducir las exposiciones? Las duraciones cada vez más cortas de las visitas clínicas siempre supondrán un problema, teniendo en cuenta que existen tantos otros problemas urgentes y consideraciones que compiten con la atención clínica y, especialmente, con el tratamiento directo. Pero, aun así, la falta de tiempo no cambia el impacto que puede tener una mención de apenas sesenta segundos de algunas de las medidas que se pueden tomar para limitar las exposiciones a los disruptores endocrinos (como veremos en el capítulo 7).

Es un hecho que la pubertad se ha acelerado de forma pronunciada en los últimos ciento cincuenta años. En 1850, la edad típica de la menarquía (aparición de la primera menstruación) era a los quince años en Francia; en el año 2000, la edad media de la menarquía se situaba en los doce años.¹¹ Los primeros rangos de referencia para el desarrollo genital fueron desarrollados por W. A. Marshall y J. M. Tanner en 1970.^{12,13} En los centros de atención primaria todavía se utiliza el término «estadio de Tanner» para describir las evaluaciones de los niños y niñas, que típicamente empiezan a la edad

de cinco años. De acuerdo con sus observaciones, la edad media del desarrollo de botones mamarios en las niñas era los once años, y la pubertad precoz se establecía cuando el desarrollo de mamas o de vello púbico aparecía antes de los ocho años.

En 1997, en la Universidad de Carolina del Norte, Marcia Herman-Giddens llevó a cabo una serie de estudios que establecieron una nueva normalidad. Sus datos identificaron diferencias en el inicio de la pubertad entre niñas de distintas razas, y se observó que las niñas afroamericanas presentaban evidencias más frecuentes de pubertad precoz.¹⁴ Se hicieron algunos esfuerzos por mover los parámetros y reestablecer las definiciones, y un estudio más reciente sobre tres áreas metropolitanas de Estados Unidos confirmó unas cifras significativas de niñas que presentaban desarrollo mamario a los siete y ocho años. Estos hallazgos coinciden con los observados en otras partes del mundo desarrollado.

¿Es buena esta nueva normalidad? Algunos han sugerido que la nutrición de mejor calidad en los países desarrollados explica el cambio hacia el inicio más temprano de la pubertad. Otros culpan al estrés social como un factor que acelera la pubertad. Asimismo, se ha señalado la obesidad, que como ya hemos visto también se ha incrementado en los últimos años, como otra posible causa tras este cambio en la edad de inicio de la pubertad.

Un amplio estudio multicéntrico en Estados Unidos ha empezado a profundizar en la posibilidad de que los factores químicos estén influyendo en la pubertad, así como en otras exposiciones ambientales y genéticas y su influencia en el riesgo de cáncer de mama entre niñas pequeñas. Hasta la fecha, los datos procedentes del estudio sugieren que hay una serie de exposiciones químicas que pueden adelantar o retrasar el desarrollo de la pubertad en las niñas. Los PBDE se han asociado a retrasos en el desarrollo mamario o de vello púbico,¹⁵ mientras que algunos fenoles cuya estructura es similar a la del BPA y que se utilizan para fabricar cremas solares (benzofenonas) y jabones y pastas de dientes antimicrobianos (triclosán) se asocian a un desarrollo mamario adelantado o retrasado.¹⁶

Estos resultados se contradicen entre ellos, pero de nuevo nos enfrentamos al hecho de que los humanos no estamos expuestos a cada una de las sustancias químicas por separado. Las sustancias químicas pueden desencadenar efectos distintos en función de las demás exposiciones presentes. Por ejemplo, se solía creer que las sustancias químicas o bien actuaban como estrógenos o bien como inhibidores de estrógenos (o a la inversa, que actuaban como la testosterona o como los antagonistas del sistema esteroide sexual masculino). Sin embargo, con el tiempo nos hemos dado cuenta de que la situación es mucho más compleja. La exposición a una sustancia química concreta puede provocar que un receptor del cuerpo sea todavía más sensible a una segunda sustancia química que cuando esta segunda exposición se da por sí sola. Lo mismo ocurre con los

fármacos, ya que un medicamento puede elevar la actividad de una enzima y hacer que una segunda sea más activa. Una sustancia química o un fármaco puede acelerar el metabolismo de otra sustancia o fármaco. Estos efectos pueden ir en ambos sentidos, ya que, además de antagonismos, también aparecen sinergias.

Una limitación inevitable del estudio multicéntrico sobre la pubertad era que algunas de las sustancias químicas pueden actuar como estrógenos o alterar la función de la testosterona de una forma que puede resultar difícil de monitorizar si se miden estas sustancias en una única muestra de orina, o puede incluso que en dos. Es necesario llevar a cabo mejores estudios en los que los investigadores midan estas sustancias con mayor periodicidad. Muchos investigadores avanzan que el estudio a gran escala ECHO, en el que participan cincuenta mil niños y del que ya hemos hablado, medirá constantemente las exposiciones para observar las exposiciones fetales e infantiles y sus impactos en la pubertad.

Las evidencias más convincentes de que las sustancias sintéticas podrían estar provocando esta «nueva normalidad» entre las niñas y que forma parte de un impacto más amplio y generalizado en la salud reproductiva parten de la historia del DES. Al principio de este libro ya hemos hablado del estudio de referencia llevado a cabo por Arthur Herbst y sus colegas con el que documentaron los efectos de la exposición fetal al DES en los cánceres vaginales en chicas jóvenes. Pero esa no es toda la historia: se ha observado que tanto las mujeres como los ratones expuestos al DES desarrollan fibromas,[17,18](#) ya que la exposición al DES cambia la expresión de los genes y conduce a un crecimiento alterado del tejido uterino que provoca dicha afección.

No hemos hablado mucho sobre el tabaquismo, pero los estudios con mujeres que fumaron durante el embarazo nos dicen muchas cosas. El humo del tabaco es una mezcla compleja de sustancias químicas, muchas de las cuales son disruptores endocrinos. Es un hecho que las niñas que nacen de madres fumadoras presentan mayores problemas de fertilidad. En los ratones, la exposición al humo del tabaco tiene efectos similares, ya que reduce la cantidad de ovocitos e influye en la producción de esteroides sexuales en el ovario, un hallazgo que tiene el potencial de explicar las observaciones en humanos.[19](#)

Ya hemos hablado mucho sobre el BPA, así que no debería sorprender a nadie que los estrógenos sintéticos como el DES y el BPA puedan tener efectos similares en el aparato reproductor femenino. En 2014, Jodi Flaws, de la Universidad de Illinois, y sus colegas revisaron exhaustivamente la literatura médica sobre el tema y contaron una historia muy distinta en comparación con otra revisión que se había llevado a cabo solo siete años antes. El cambio en los resultados pone de manifiesto el rápido crecimiento del campo de los disruptores endocrinos y de la salud reproductiva femenina. Lamentablemente, habla del BPA y del DES en unos términos asombrosamente

similares. El BPA reduce la calidad de los ovocitos en los animales y las mujeres que se están sometiendo a tratamientos de fecundación in vitro. Puede afectar al crecimiento del endometrio, la mucosa que recubre el interior del útero, la cual requiere de abundantes vasos sanguíneos para que el embrión se pueda implantar y desarrollar hasta convertirse en un feto. En los humanos, la exposición al BPA puede inducir una actividad excesiva de los andrógenos en parte por culpa de una sobrecarga de estrógeno que se convierte en testosterona en todas las demás partes del cuerpo. También puede inducir disfunciones sexuales y afectar a la implantación uterina de embriones. El aumento de la actividad de los andrógenos plantea preguntas adicionales sobre la posible implicación del BPA en el síndrome del ovario poliquístico.²⁰

Las evidencias sobre el BPA y sus efectos en los ovarios no estaban disponibles en 2014, cuando el Grupo de Trabajo sobre la Carga de Morbilidad de los Disruptores Endocrinos revisó la literatura para medir la carga de afecciones reproductivas femeninas provocadas por los disruptores endocrinos. Por esa razón, el grupo centró su trabajo en los efectos de los disruptores endocrinos en otros elementos del síndrome de disgenesia ovárica, especialmente en las ideas de que los pesticidas pueden contribuir a la aparición de fibromas y de que los ftalatos pueden contribuir a la endometriosis.²¹ Los estudios con animales han demostrado que los contaminantes orgánicos persistentes, entre ellos el DDT, pueden inducir fibromas.^{22,23,24} Sabemos que el DDT puede inducir efectos en el estrógeno, algo que se sabe que induce el crecimiento de las células musculares uterinas, que es el principal tipo de células cuyo crecimiento queda desregulado en la presencia de fibromas. Sin embargo, los expertos no lograron confirmar que este fuera el mecanismo preciso, y por eso asignaron a estas evidencias de laboratorio una puntuación menor que a otras de las asociaciones de las que ya hemos hablado.²⁵

Cuando los expertos centraron su atención en los estudios sobre fibromas en humanos, a primera vista, los once estudios parecían contradecirse. Los estudios sobre fibromas y disruptores endocrinos observaban exposiciones diferentes. Algunos estudios no tenían en cuenta que otros posibles factores de riesgo, como la raza y la edad, pudieran ser explicaciones alternativas, y empleaban criterios de diagnóstico distintos. En ocasiones, cuando los investigadores recopilan datos de distintos estudios, mezclan peras con manzanas y obtienen interpretaciones engañosas.

El mejor de estos estudios fue liderado por Germaine Buck Louis y contó con la participación de mujeres de catorce centros clínicos de Estados Unidos, excluyendo a las mujeres con endometriosis. Este estudio se centró en las sustancias químicas medidas en la grasa del interior de la cavidad abdominal llamada mesenterio, cuya función es proteger y cubrir los intestinos. Puesto que muchos contaminantes orgánicos son liposolubles, se acumulan en esta zona, donde permanecen durante años o incluso décadas. Dada la proximidad entre el útero y esta grasa, podría considerarse que medir

las concentraciones de estas sustancias en ella es la mejor forma de estimar el grado de exposición uterina a estos contaminantes en el pasado.²⁶ Los demás estudios no disponían de muestras de grasa para poder analizarlas.²⁷

Ninguno de estos estudios había hecho seguimiento de las mujeres desde la infancia o incluso antes, cuando sus madres estaban embarazadas de ellas. Los estudios futuros deben trabajar con poblaciones de este tipo para avanzar en la materia. En el estudio de Germaine se midieron las sustancias químicas persistentes, así que es probable que las medidas de las exposiciones puedan interpretarse como representativas de las exposiciones relevantes en las primeras etapas de la vida que preceden a la enfermedad. Las muestras de grasa se extrajeron del interior del abdomen de todas las mujeres que eran sometidas a cirugía laparoscópica exploratoria en el abdomen. Los investigadores compararon las concentraciones de contaminantes orgánicos persistentes en la grasa del mesenterio procedente de mujeres con fibromas con las concentraciones de las mujeres con otros diagnósticos. Un producto descompuesto clave del DDT, el DDE, se asoció con una mayor probabilidad de aparición de fibromas. Los razonamientos procedentes de un solo estudio tienen límites, por lo que el grupo de investigación clasificó la probabilidad de la existencia de una relación de causa y efecto con una puntuación aproximada de una entre tres.

Las repercusiones de estos hallazgos son significativas, ya que sugieren que cada año aparecerán 37.000 nuevos casos de fibromas que requerirán cirugía. Para contextualizar esta información, diré que, en Estados Unidos, unas doscientas mil mujeres se someten a cirugía reparadora de fibromas todos los años. Si nos fijamos únicamente en las consecuencias médicas directas, el coste ascendería a 259 millones de dólares.

LA FRACTURACIÓN HIDRÁULICA DE LAS HORMONAS

La fracturación hidráulica es el proceso que se sigue para extraer petróleo y gas natural del interior de formaciones rocosas consistente en introducir arena y fluidos para provocar grietas en las rocas con el fin de acceder a los lagos que se han formado de forma natural bajo tierra. En Estados Unidos, estas técnicas se impulsaron bajo la premisa de la independencia energética, pero tal como explican los documentales y artículos de periódico sobre el tema, han alterado los abastecimientos de agua y, según dicen, en algunos casos los han hecho inflamables. Estas técnicas implican la utilización de grandes máquinas y vehículos que hacen ruido y contaminan el aire. Pero lo que probablemente no sepas es que la fracturación hidráulica emplea más de setecientos cincuenta sustancias químicas, muchas de las cuales constituyen disruptores endocrinos.

Susan Nagel, de la Universidad de Missouri, y Christopher Kassotis, ahora en la Universidad Duke, han sido los primeros en plantear graves preocupaciones sobre los disruptores hormonales y sus consecuencias para la salud en etapas posteriores, y en especial la esterilidad, asociadas a la fracturación hidráulica. Primero fueron al condado de Garfield, Colorado, donde analizaron muestras de agua superficial cerca de los lugares donde se llevaba a cabo la fracturación hidráulica, y compararon la actividad hormonal con muestras tomadas en lugares de control. Observaron una actividad estrogénica más elevada (así como actividad contra esta hormona sexual femenina), además de antagonismo hacia las hormonas sexuales masculinas.²⁸ Entonces expusieron a ratones a estas muestras y observaron niveles alterados en las hormonas pituitarias y desarrollos

alterados en el aparato reproductor y en los pesos corporales, así como alteraciones en el desarrollo de los ovarios.^{29,30} También revisaron cuarenta y cinco estudios en humanos y animales y hallaron evidencias de abortos espontáneos, de calidad empobrecida del semen, de cáncer de próstata, de defectos de nacimiento y de nacimientos prematuros.³¹

Diversos estudios llevados a cabo en Pensilvania y Colorado han identificado preocupaciones sobre las exposiciones fetales en familias que residen cerca de lugares donde se ejecutan perforaciones hidráulicas; entre otros, se han observado defectos de nacimiento y prematuridad.^{32,33,34} Aunque es difícil saber si estas consecuencias son un resultado directo de los efectos hormonales, sí plantean serias preocupaciones con vistas a que la práctica de la perforación hidráulica se extienda todavía más. Y ni siquiera hemos hablado de sus impactos a largo plazo en la flora y la fauna y la agricultura. Aunque los precios más reducidos del gas natural han rebajado el entusiasmo por perforar en otros lugares, estudios como estos ayudarán a poner de relieve los costes y los beneficios de esta práctica mientras los legisladores debaten sobre si se deben autorizar nuevas perforaciones.

LA ENDOMETRIOSIS

En el Grupo de Trabajo sobre la Carga de Morbilidad de los Disruptores Endocrinos nos beneficiamos de que la sociedad empezara a prestar más atención a las sustancias químicas y su posible contribución a la aparición de endometriosis. Las evidencias contra los contaminantes orgánicos persistentes ya prohibidos, como los PCB, resultaron no ser particularmente sólidas en los treinta y tres estudios que identificamos. Decidimos no estudiar estos efectos porque no obtendríamos nada de cualquier regulación nueva al respecto; después de todo, los PCB llevan prohibidos cuarenta años en Estados Unidos. El DDT también se ha prohibido, pero estimamos su impacto en los fibromas porque todavía hay lugares donde se sigue empleando para prevenir la malaria. Puede haber situaciones excepcionales en las que el DDT es la única alternativa, pero muchos estudios sugieren que se pueden utilizar otras más seguras para prevenir la malaria, una enfermedad mortal que cada vez opone más resistencia a la medicación.³⁵

Siete de los estudios identificados habían examinado los ftalatos y sus posibles efectos en la endometriosis, pero no todos ellos cumplían los exigentes requisitos que habíamos establecido para ser incluidos en nuestro análisis.³⁶ En lo referente a los ftalatos y la endometriosis, solo uno de los estudios alcanzó nuestro umbral de rigurosidad. El estudio multicéntrico de Germaine, del que he hablado antes, contaba con 495 mujeres que se habían sometido a una laparoscopia por cualquier razón médica. Algunas de ellas tenían endometriosis y otras no. Además, el equipo de investigadores había recogido muestras de un grupo de control compuesto por mujeres que no se habían sometido a la cirugía pero que procedían de la misma zona residencial y eran de la misma edad. Consideremos este grupo de «control» como una segunda forma de comparar a quienes tenían endometriosis con quienes no la tenían.³⁷

Este estudio halló asociaciones con los ftalatos en los dos sentidos en los que analizó los datos. Las asociaciones eran más acusadas cuando se comparaba a las

mujeres con endometriosis con el grupo de control. Se observó que la exposición a un ftalato de alto peso molecular presente en los envases de alimentos (DEHP) y a otro ftalato (el dioctil ftalato) presente en los plásticos suaves era más elevada entre las mujeres con endometriosis. El estudio tomó una muestra de orina en un momento próximo al procedimiento que representaba la exposición reciente, lo cual resulta problemático si se tiene en cuenta que la endometriosis puede tardar como mínimo meses en aparecer. Hacen falta más estudios que midan la exposición en más de un momento concreto y se remitan a cuando estas mujeres estaban atravesando la pubertad, o incluso ir todavía más lejos, a cuando sus madres estaban embarazadas de ellas. El grupo de investigación aceptó estos hechos como limitaciones y procedió con cautela al asignar una probabilidad aproximada de un tercio a la existencia de una relación de causa y efecto. En los estudios con animales, se ha observado que el DEHP afecta al desarrollo de los ovarios y a la implementación del embrión, posiblemente mediante un mecanismo que provoca la alteración del endometrio, el revestimiento del útero.³⁸ Los hallazgos procedentes de estudios con animales respaldan la asociación observada en los mejores estudios en humanos disponibles y la estimación de los costes potenciales de la enfermedad.³⁹

Teniendo en cuenta los mejores datos en cuanto a exposiciones disponibles en Estados Unidos, estimamos un volumen de 86.000 casos adicionales de endometriosis al año debidos a los ftalatos. Cuando calculamos el coste de este incremento, también tuvimos en cuenta la pérdida de calidad de vida que padecen las mujeres con endometriosis durante el periodo de diez años posteriores al diagnóstico. Tras sumar los gastos médicos directos a los otros costes indirectos importantes, identificamos 41.000 millones de dólares en costes evitables provocados por las exposiciones a ftalatos en mujeres de veinte a treinta y nueve años. Los costes de la endometriosis no se deben comparar a los costes de los fibromas, ya que estaríamos comparando una pera con una manzana. Estas cifras más elevadas apelan a la realidad de que los efectos inducidos por los disruptores endocrinos en órganos distintos del cerebro pueden provocar unas consecuencias sociales enormes que deben tenerse en cuenta en el debate público sobre la prevención.⁴⁰

¿Recuerdas que he mencionado que nos centramos en un solo estudio, cuando había siete disponibles? Algunos han tratado de limitarse a sumar todos los estudios sobre manzanas, tanto buenos como malos, para afirmar que, desde el principio, no hubo efectos.⁴¹ En concreto, algunos se apoyaron en autoinformes en el caso de la endometriosis, algo que resulta problemático porque muchos síntomas de endometriosis se solapan con otros problemas reproductivos e intestinales. Aunque nos habría gustado analizar los datos de todos los estudios conjuntamente porque, en principio, con ello podríamos haber incrementado las posibilidades de detectar una diferencia sutil, los datos sesgados pueden corromper la mezcla y conducir a resultados engañosos.⁴²

EL CÁNCER DE MAMA PREMENOPÁUSICO

El cáncer de mama es una de las primeras causas de mortalidad en las mujeres, solo por detrás del cáncer de pulmón y las cardiopatías. La Agencia de Investigación y Calidad de la Atención Médica estimó unos costes médicos directos de 80.200 millones de dólares en Estados Unidos atribuibles al cáncer de mama.⁴³ Aunque la tarea de investigar los fibromas y la endometriosis es ardua, vincular los disruptores endocrinos con el cáncer de mama es más difícil si cabe. Existen muchos tipos de cáncer de mama. La biología de los cánceres de mama premenopáusicos y posmenopáusicos puede variar tanto en las causas como en los efectos y pronósticos. Algunos presentan receptores de estrógenos, lo que significa que crecerán en respuesta al estrógeno y se reducirán cuando el tamoxifeno bloquee sus efectos. El tamoxifeno no es igual de efectivo en las células mamarias cancerosas que carecen de receptor de estrógenos, las cuales reciben el nombre de células de receptor de estrógeno negativo.

La historia del DES muestra claramente que la exposición a disruptores endocrinos puede conducir al cáncer de mama. También deberíamos tener en cuenta la historia de la terapia de sustitución hormonal, en la que el estrógeno y la progesterona se suelen emplear como medicaciones para anular o tratar los efectos secundarios de la perimenopausia y de la menopausia. Aunque el debate sigue abierto, en algunas mujeres, la terapia de sustitución hormonal puede aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama en los cinco años siguientes, especialmente en el caso de las mujeres cuyos genes están predispuestos a desarrollar este tipo de cáncer.^{44,45,46} El cáncer de mama también se asocia a otros factores de riesgo, como son experimentar el primer ciclo menstrual a una edad temprana y no haber dado a luz. ¿Dónde está la conexión? La teoría es que una mayor exposición al estrógeno durante la menstruación puede estimular a las células mamarias para que se dividan y muten hasta convertirse en un crecimiento anormal, es decir, cáncer. Lo que sí sabemos es que extirpar los ovarios puede reducir drásticamente la frecuencia del cáncer de mama, también en las mujeres con mutaciones en el gen BRCA, de las cuales se sabe que plantean los riesgos más elevados.⁴⁷

Barbara Cohn, del Instituto de Salud Pública de Oakland, ha llevado a cabo uno de los estudios más elegantes que existen sobre las sustancias químicas y el cáncer de mama. Barbara y su equipo utilizaron muestras de suero extraídas de mujeres justo después de dar a luz, y han mantenido el contacto con las mujeres durante casi treinta años para hacer un seguimiento y ver si desarrollaban cáncer de mama premenopáusico. Midió las sustancias químicas orgánicas persistentes, entre ellas el DDT, presentes en las muestras de suero. Dada la prolongada vida media de estas sustancias (diez años o más), las medidas que se tomaron justo después de que las mujeres dieran a luz resultan mucho más útiles para estimar la exposición durante la infancia que las de los estudios previos, los cuales seleccionaron a las participantes

cuando desarrollaron cáncer de mama. Los investigadores sospechaban que la exposición a los disruptores endocrinos durante el desarrollo de las mamas puede provocar unos cambios drásticos en el cuerpo que abren la puerta al aumento del riesgo de padecer cáncer. Barbara comparó los niveles de DDT en las madres que desarrollaron cáncer de mama con los niveles de DDT en un grupo de comparación equivalente de madres sin cáncer de mama. Para las mujeres con los mayores niveles de DDT, el riesgo de padecer cáncer de mama se multiplicaba por cinco.⁴⁸

Los hallazgos de Barbara quedaron todavía más establecidos gracias a una comparación de lo más asombrosa. Entre las mujeres que en 1945 —cuando se generalizó el uso del DDT— eran menores de catorce años, la asociación con el cáncer de mama era la más fuerte de todas. Entre las mujeres que habían nacido antes y que no estuvieron expuestas antes de la adolescencia, no existía tal asociación. Esta observación pone de manifiesto la susceptibilidad del tejido mamario ante el DDT durante la infancia y la pubertad. Los niveles de DDT en las mujeres en edad fértil se han reducido significativamente desde las décadas de 1950 y 1960 (cuando las participantes del estudio de Barbara fueron seleccionadas). Dicho esto, igual que Anderson Cooper, todavía es frecuente que las mujeres en edad fértil de hoy presenten niveles detectables de DDT. Y no olvidemos que el DDT sigue utilizándose en algunas partes del mundo para combatir la malaria. Barbara y sus colegas han desarrollado unos sofisticados modelos que nos permiten estimar la exposición actual en las mujeres para que podamos determinar las repercusiones de las exposiciones que, potencialmente, todavía persisten hoy en día. Si nos apoyamos en los datos de Barbara, un cálculo sencillo sugiere que desde 2010, hasta 14.900 casos de cáncer de mama en Europa podrían deberse a la exposición al DDT, con unos costes que podrían alcanzar los 685 millones de euros, unas cifras que probablemente son similares en Estados Unidos.

LA ATRAZINA Y EL LETROZOL: UNA TRISTE IRONÍA

La atrazina es el segundo herbicida más usado en Estados Unidos, solo por detrás del glifosato (Roundup).⁴⁹ Se usa principalmente para controlar las malas hierbas en los cultivos de maíz en todo el medio oeste. La atrazina activa la aromatasa, una enzima que transforma la testosterona en estrógeno. Curiosamente, la misma empresa que fabrica la atrazina produce también una sustancia llamada letrozol, el cual inhibe la aromatasa y se utiliza en algunos tratamientos de cáncer de mama. Algunas células mamarias cancerosas contienen un receptor de estrógeno y crecen como respuesta al estrógeno cuando este se fija en el receptor. Tanto si se quiere considerar que el letrozol es un tratamiento o un disruptor endocrino de diseño, la ironía del asunto no pasa desapercibida.⁵⁰

EL CÁNCER DE MAMA POSMENOPÁUSICO

La estimación de que en Europa son 14.900 los casos de cáncer de mama provocados por las exposiciones al DDT, datos que todavía no hemos publicado, se limita al cáncer de mama premenopáusico, el cual aparece antes de los cincuenta años. Otro estudio, llevado a cabo en España, se centró en el cáncer de mama posmenopáusico y recopiló

muestras de grasa de los tejidos mamarios de mujeres que se sometían a cirugía relacionada con el cáncer, así como muestras de grasa de un grupo de comparación de pacientes de la misma edad y del mismo hospital que se sometieron a cirugía por otras razones. Muchos de los estudios de los que hemos hablado a lo largo de este libro se han centrado en sustancias químicas concretas, pero lo cierto es que vivimos rodeados de miles de sustancias, y cada una ejerce una influencia específica en el estrógeno y en otras hormonas. Así, en lugar de analizar las muestras para observar sustancias concretas, los investigadores midieron las muestras para observar su actividad estrogénica y compararon los resultados. Entre las mujeres que presentaban unos niveles más elevados de actividad estrogénica, el riesgo de padecer cáncer de mama era mayor, y se concentraba en aquellas mujeres con un índice de masa corporal más bajo. Una explicación posible para las diferencias del efecto según el IMC podría ser que el tejido adiposo es capaz de absorber estas sustancias, que además tienden a ser altamente liposolubles, protegiendo así a las mamas de los efectos de los estrógenos ambientales.⁵¹

Un estudio de seguimiento llevado a cabo por este mismo grupo en 2016 se centró en una población distinta y más grande de mujeres con un enfoque más representativo, lo que redujo las preocupaciones sobre sesgos y mejoró la capacidad de generalización de los resultados a la población española. Este estudio empleó muestras de suero de mujeres con cáncer de mama y de otro grupo de comparación equivalente. En este caso, los estrógenos ambientales (evaluados mediante la medición de la actividad estrogénica del suero) también se asociaron a un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama.⁵² Si extrapolamos los datos del primero de estos dos estudios sobre el cáncer de mama posmenopáusico, el resultado es de 70.600 casos adicionales anuales en Europa, con unos costes de 3.250 millones de euros atribuibles a la exposición a sustancias químicas.

Las limitaciones de estos datos, todavía pendientes de publicación, te resultarán familiares. Se trata de estudios individuales que miden las sustancias químicas principalmente en el momento del diagnóstico (excepto en el elegante estudio de Barbara) cuando, en realidad, lo más probable es que el impacto relámpago de las sustancias ocurriera en momentos anteriores. Las piezas del rompecabezas no se unieron de una forma definitiva que permitiera alcanzar una conclusión afirmativa o negativa. Las sustancias químicas estudiadas en este caso permanecen en el cuerpo durante años, si no décadas, lo que hace que el estudio sea más fácil de interpretar a pesar de sus limitaciones. Necesitamos más investigaciones en este ámbito para poder dejar de centrarnos en las sustancias más antiguas y dedicarnos a las sustancias más nuevas que también pueden ser problemáticas. Vamos a necesitar encontrar marcadores de riesgo para el cáncer de mama y elaborar proyecciones basándonos en ellos, en lugar de tener que recurrir a la incidencia del cáncer. De lo contrario, siempre arrastraremos un retraso de cuarenta años.

¿Y qué significa todo esto para Emily, nuestra joven paciente? No toda la esperanza está perdida. Existen muchos otros factores de riesgo que se fusionan para provocar pubertad temprana, endometriosis, fibromas y cáncer de mama en niñas y mujeres. Sabemos de la importancia de todas las exposiciones que ocurren a lo largo de la vida, no solo las que se dan durante el embarazo, así que, si Emily reduce sus exposiciones a partir de ahora, puede que logre reducir su riesgo de contraer estas enfermedades. Espero que este capítulo te haya ayudado a entender la característica que todas estas afecciones tienen en común, que no es otra que la fuerza disruptiva y multifocal que las sustancias sintéticas pueden ejercer en cada persona y con consecuencias distintas. Me preocupa especialmente el enorme impacto que estas sustancias tienen en los países en vías de desarrollo, ya que es en ellos donde, para 2030, se producirán y se seguirán utilizando la mayoría de las sustancias sintéticas.⁵³

Dicho esto, ahora todos podemos empezar a transformar nuestras vidas, de uno en uno, o mejor aún, de cien en cien. Y para ello debemos alzar la voz para hacernos oír. Personalmente, yo cambié mi enfoque para centrarme en la salud pública y las políticas porque me di cuenta de que ello me permitiría ser más efectivo a la hora de implementar cambios a escala de población que mi talonario de recetas. Así que dejemos de centrarnos en las malas noticias que nos traen estos estudios y dirijamos todos nuestros esfuerzos a implementar cambios positivos en nuestros hogares, colegios, centros de trabajo y en la sociedad en general.

TERCERA PARTE

PASEMOS A LA ACCIÓN

CAPÍTULO 7

QUÉ PUEDES HACER PARA CAMBIAR LAS COSAS

Puede que pienses, preocupado, que la única forma de protegerte de la creciente prevalencia de las sustancias químicas en el mundo es mudarte a una granja aislada en el medio del campo, a miles de kilómetros de cualquier ciudad o zona residencial. Puede incluso que te preguntes cómo puedo trabajar en este campo sin deprimirme. Pero mi punto de vista es el contrario: soy optimista por naturaleza. Sé que es mucho lo que podemos hacer para mejorar nuestras vidas ahora mismo, y que tenemos el poder de cambiar la producción y la agricultura industrial a mejor. A continuación, he recopilado muchas de las sugerencias de las medidas que puedes tomar desde este momento que he ido insinuando a lo largo del libro. Estas medidas pueden provocar cambios muy reales, no solo en la forma en que te proteges a ti mismo y a tus seres queridos de los efectos derivados de las sustancias químicas, sino también en los métodos que emplean las empresas para fabricar los productos que utilizamos a diario. Existen pasos sencillos y seguros que puedes dar para limitar tu exposición a los disruptores endocrinos más preocupantes.

LIMITA TU EXPOSICIÓN A LOS PESTICIDAS

Aunque las regulaciones ambientales de Estados Unidos tienden a ir a la zaga de Europa, los pesticidas son un ejemplo de que en ocasiones hacemos lo correcto. En gran parte gracias a la Ley de Protección de Calidad de los Alimentos, la cual obliga a implementar un factor de seguridad adicional para proteger a los niños de los pesticidas presentes en los alimentos, los residuos de compuestos organofosforados se han reducido algo en los alimentos estadounidenses. Tanto es así, que los niveles de productos descompuestos de compuestos organofosforados en la orina de los niños y de las mujeres embarazadas son más bajos en Estados Unidos que en Europa.

Las prohibiciones del uso doméstico de compuestos organofosforados también han beneficiado a los niños de Estados Unidos, tal como hemos visto en el estudio llevado a cabo en la Universidad de Columbia, que mostró unos niveles más bajos de pesticidas y ninguna relación con el peso y la longitud en el nacimiento tras la prohibición del clorpirifós. Y eso son buenas noticias y demuestra que hemos avanzado un poco.¹

Pero, además de prohibir los pesticidas, ¿qué más podemos hacer para evitar exponernos a ellos? Se ha documentado que los alimentos orgánicos reducen los niveles

de productos derivados de los compuestos organofosfatos en la orina.²³ Hay ciertas verduras y frutas de las que se sabe que presentan los mayores niveles de pesticidas capaces de entrar en nuestros cuerpos (véase la tabla de «Los doce terribles»). En algunos casos, quitar la piel ayuda, pero en otros, incluso lavar la fruta a conciencia solo logra eliminar cierta cantidad del residuo del pesticida. Por otro lado, se ha observado que otras verduras y hortalizas presentan unos niveles bajos de pesticidas, como los espárragos y la coliflor. Si te interesa saber más sobre el tema, la página web y la aplicación del grupo activista Environmental Working Group son estupendas (ewg.org).⁴

A muchas personas les preocupan los costes que conlleva alimentarse con productos orgánicos. Yo trabajo en el hospital Bellevue, el buque insignia del sistema hospitalario público de la ciudad de Nueva York, donde trato con muchas familias a las que les cuesta llegar a fin de mes. Tal como he explicado en el capítulo 3, pasarse a una dieta orgánica puede reducir los metabolitos de los organofosfatos en la orina de los niños, incluso en las comunidades urbanas y agrícolas de rentas bajas.⁵ Cada vez son más las tiendas, entre ellas Costco, Sam's Club, Walmart y Target, que ofrecen productos frescos y alimentos orgánicos a precios razonables. También puedes emplear prácticas de cultivo orgánicas o unirte a algún programa agrícola apoyado por la comunidad, cada vez más abundantes en todo Estados Unidos. Los mercadillos de productos frescos son cada vez más comunes. En la ciudad de Nueva York, el dinero del Programa Asistencial de Nutrición Suplementaria (también conocido como cupones para alimentos) se puede gastar en los mercadillos de productos frescos y, además, al hacerlo puedes obtener bonificaciones.

LOS DOCE TERRIBLES

Según el grupo EWG, estas doce frutas y verduras y hortalizas son especialmente vulnerables cuando se trata de absorber sustancias químicas, y por lo tanto suponen un mayor riesgo si se compran de forma «convencional» y no orgánica:

Fresas	Manzanas	Cerezas	Apio	
Espinacas	Uvas	Peras	Patatas	
Nectarinas	Melocotones	Tomates	Pimientos	

Alimentarse de productos orgánicos también tiene otros beneficios. La etiqueta de «orgánico» también significa que el producto no contiene organismos modificados

genéticamente (OMG). Aunque todavía se están debatiendo los efectos en la salud asociados con la ingeniería genética, se ha demostrado que algunos pesticidas que se utilizan con los OMG alteran las hormonas. En este sentido, la ciencia todavía está en una fase inicial emergente, pero merece la pena seguirle la pista.

En 2016, el presidente Obama aprobó una legislación que obligaba al Departamento de Agricultura de Estados Unidos a establecer reglas sobre la información relativa a los OMG. Dicho departamento publicó sus directrices en mayo de 2018, pero confundieron al público al insistir en el uso del término «bioingeniería» y con un logotipo de un sol que brilla con fuerza.⁶ Si se aplicara correctamente, el etiquetado sobre OMG sería un paso en firme que daría al público la oportunidad de escoger por sí mismo.

LIMITA TU EXPOSICIÓN A LOS FALATOS

Puede parecer una obviedad, pero una forma sencilla de reducir la exposición a los ftalatos es alimentarse de productos frescos. Un estudio que explicó claramente este punto siguió de cerca a cinco familias mientras cambiaban una dieta ordinaria por otra «especial» que no contenía alimentos enlatados y que se preparaba casi exclusivamente sin entrar en contacto con ningún plástico. Los niveles de los metabolitos de los ftalatos, específicamente del DEHP, se redujeron entre un 53 y un 56%. Cuando los participantes volvieron a su alimentación original, dichos niveles se dispararon de inmediato.⁷

Utilizar recipientes de cristal evita todas estas preocupaciones, pero esta opción no siempre es factible. Muchos colegios no permiten el uso de recipientes de cristal por razones de seguridad. Plantéate pasarte al acero inoxidable. Si te ves obligado a utilizar recipientes de plástico, hazlo correctamente:

- Si el recipiente de plástico en cuestión está pensado para ser de un solo uso, no lo reutilices. Además de los riesgos relacionados con los disruptores endocrinos, reutilizarlos aumenta la posibilidad de una contaminación bacteriana.
- Fíjate en el número de reciclaje que aparece en la base del recipiente de plástico. El número tres corresponde a los ftalatos, lo que aumenta la posibilidad de contaminación del líquido o de los alimentos.
- Jamás metas un recipiente de plástico en el microondas, porque estarás invitándolo a que se derrita a escala microscópica y sus componentes contaminen los alimentos.
- Jamás metas un recipiente de plástico en el lavavajillas. Es mejor lavarlos con un jabón suave y agua. Los detergentes fuertes arañan el plástico y aumentan su absorción en los líquidos y los alimentos.

- Si un recipiente de plástico está arañado, es hora de tirarlo a la basura. Los arañazos aumentan las probabilidades de exudación de componentes.

Te habrás dado cuenta de que no he hablado mucho sobre cosméticos y fragancias, aunque muchos de estos productos contienen ftalatos, lo que no significa que no me preocupe que los ftalatos de bajo peso molecular presentes en estos productos estén alterando los esteroides sexuales en nuestros cuerpos. La buena noticia es que un grupo de empresas se ha comprometido a eliminar los ftalatos de sus lociones y cremas en estrecha colaboración con organizaciones como Campaign for Safe Cosmetics (Campaña por unos Cosméticos Seguros). El Environmental Working Group ofrece una base de datos fácilmente accesible y extensa llamada *Skin Deep* (ewg.org/skindeep) que sintetiza todo lo que sabemos sobre los ingredientes y recomienda los cosméticos que presentan riesgos menores.⁸ También te puedes fijar en la etiqueta de ingredientes y evitar productos con «fragancias» o ftalatos. Los pintauñas, las lacas y los desodorantes suelen contener ftalatos. Un estudio reciente llevado a cabo con chicas jóvenes ha observado que escoger productos de cuidado personal cuyas etiquetas informan de que no contienen ftalatos, parabenos, triclosán y benzofenona puede reducir la exposición personal a posibles disruptores endocrinos entre un 27 y un 44%.⁹

LIMITA TU EXPOSICIÓN AL BPA

Para los humanos, existen dos grandes vías de exposición al BPA: las bebidas y alimentos enlatados y los recibos de papel térmico. De los dos, la alimentación es la vía de exposición más problemática, especialmente en el caso de los niños, para quienes representa el 99% de la exposición.¹⁰ Este hecho cuenta con el respaldo adicional de un estudio del que ya he hablado, en el que un grupo de familias cambió su alimentación por alimentos frescos, lo que dio como resultado una reducción de los niveles de BPA de un 66%.¹¹ Otro estudio hizo lo contrario y pidió a los participantes que consumieran sopa de lata varias veces al día: los niveles se dispararon en más de un 1.200%.¹² Dejar de consumir alimentos enlatados puede reducir drásticamente los niveles de BPA en la orina, en un 90% o más. Aunque ciertos niveles de acidez pueden aumentar o reducir la exudación del BPA, se le da muy bien introducirse en todos nuestros alimentos, por mucho que se trate de refrescos o verduras enlatadas.¹³

Existen algunas opciones y alternativas más sanas a las latas que contienen BPA. Al optar por alimentos envasados en tetrabrik evitarás el uso de latas por completo, así como enfermedades microbiológicas alimentarias. Algunas empresas utilizan cada vez más un revestimiento natural llamado oleorresina, que resulta algo más caro (2,2 centavos de dólar por lata) en comparación con la resina de policarbonato que se usa en la actualidad. Como he mencionado anteriormente, al comparar los costes y beneficios potenciales derivados de la sustitución del BPA con una alternativa que no provocara efectos en la salud, observamos que las repercusiones eran prácticamente equivalentes.

En algunas situaciones hipotéticas en las que se tenían en cuenta los puntos inciertos de los cálculos, los beneficios de sustituir el BPA eran mayores que los costes.¹⁴

Sin embargo, sigue habiendo mucha oposición a la prohibición del BPA en los alimentos y bebidas enlatadas. El BPA se está sustituyendo cada vez más por una sustancia de estructura semejante llamada BPS, en la que un azufre (S) sustituye a un componente fundamental de carbono. El BPS persiste en el entorno durante más tiempo y parece tener una potencia estrogénica similar.^{15,16,17,18,19,20,21} El BPS también está sustituyendo al BPA en el papel térmico de los recibos, la otra vía de exposición. Hasta hace poco, el BPA también se utilizaba para fabricar botellas de agua de plástico; se podía saber cuáles contenían BPA porque en el símbolo de reciclaje de la base aparecía el número siete. Un paso adicional para reducir la exposición al BPA y al BPS es comprar botellas cuyas etiquetas especifiquen que no contienen BPA ni BPS o, sencillamente, dejar de utilizar botellas que lleven el número siete.

LIMITA TU EXPOSICIÓN A LOS RETARDANTES DE LLAMA

Como he comentado en el capítulo 3, no es necesario que tires todos tus muebles a la basura después de conocer los datos científicos sobre los retardantes de llama. La buena noticia es que puedes reducir tu exposición a estas sustancias en tu hogar hoy mismo si sigues unos sencillos pasos:

- Cambia cualquier mueble antiguo que tenga espuma expuesta, o cúbrelo con una funda.
- Compra productos hechos de fibras naturales (como la lana), que son menos inflamables por naturaleza.
- ¡Abre las ventanas! El aire del exterior contiene concentraciones menores de sustancias retardantes de llama, y ventilar durante unos minutos cada día también te ayudará a deshacerte de otros residuos químicos.
- Aspira frecuentemente con un filtro HEPA y pasa una fregona mojada por el suelo para evitar que se acumule el polvo contaminado que se origina tanto en el interior de tu casa, procedente de los dispositivos electrónicos, las moquetas y los muebles, como en el exterior.
- No dejes que los niños toquen objetos retardantes de llama o que se los metan en la boca.
- Asegúrate de seguir una alimentación saludable rica en yodo. En 2007, la Organización Mundial de la Salud informó de que dos mil millones de personas en

todo el mundo no toman suficiente yodo,²² el cual es fundamental para la función tiroidea.²³ Las algas son una de las mejores fuentes de yodo, y el marisco, los lácteos, los arándanos rojos y las fresas también son ricos en yodo.

Ahora bien, también es importante tener en cuenta lo siguiente acerca de las evidencias que respaldan los pasos que acabo de mencionar. Las intervenciones no siempre alcanzan los resultados esperados. No estoy hablando de fracasos, sino de un problema más amplio que veremos en el capítulo 8. Sheela Sathyanarayana, la pediatra-investigadora de Seattle a quien he mencionado varias veces en este libro, llevó a cabo una intervención en una serie de familias para reducir las exposiciones a los ftalatos mediante cambios en su alimentación y obtuvo unos resultados inusuales. Los niveles de ftalatos seguían siendo mucho más elevados en el grupo de intervención, cosa que dejó a todos atónitos. Tras la ardua tarea de repasar todos y cada uno de los ingredientes de las alimentaciones de los participantes, observó que el cilantro que se les había dado se había picado de una forma que lo había contaminado, sin que nadie lo advirtiera, con partículas de plástico, lo que a su vez provocó que se dispararan los niveles de ftalato hasta coincidir con los que se esperarían de una alimentación basada en alimentos altamente envasados.²⁴

Solemos asumir que podemos llevar el laboratorio a la vida real y controlar todas las fuentes de exposición, pero, aunque podemos controlar muchas de ellas, las observaciones como esta ponen de relieve la necesidad de cambios sistémicos.

Otro ejemplo de un hallazgo «negativo» malinterpretado nos llega de un estudio de ciencia ciudadana llevado a cabo por Tamara Galloway y sus colegas de la Universidad de Exeter. Trabajaron con estudiantes para desarrollar una escala de puntuaciones para que las personas pudieran evaluar sus exposiciones al BPA por sí mismas y limitar su exposición. Para empezar, las exposiciones eran bajas, y los investigadores no midieron las exposiciones a los reemplazos de los bisfenoles como el BPS y el BPF.²⁵ Los niveles en orina del BPA observados durante la intervención no mostraron diferencias significativas al compararlos con los niveles anteriores a la intervención. ¿Adolecía el estudio de un mal diseño? No; el problema es que los bisfenoles están por todas partes. No solo están en los alimentos, sino en los recibos de papel térmico, en los plásticos de policarbonato y en los sellantes dentales.

Centrarnos únicamente en nuestro hogar puede ser un enfoque demasiado corto de miras. Y, si no, pregunta a uno de los líderes en el campo científico de la exposición y medición de los disruptores endocrinos, Kurunthachalam Kannan, del Departamento de Salud del Estado de Nueva York. Kannan es probablemente una de las personas más humildes que conozco en este campo, pero sus presentaciones describen una realidad espeluznante. «Ingerimos medio miligramo de plástico al día —explica—. No se ve de la misma forma que en un pez que tiene los intestinos llenos de tapones de plástico,

pero tenemos el mismo plástico dentro, solo que en forma de partículas microscópicas o todavía más pequeñas.» Kannan ha ofrecido datos sobre los niveles de ftalatos que ha medido en varios alimentos comprados en cualquier supermercado, así como en productos de cuidado personal y en el polvo típico de cualquier hogar, y ha estimado que estas fuentes explican tan solo una quinta parte de la dosis interna total, de acuerdo con los niveles medidos en humanos. Entonces, ¿dónde están todos estos ftalatos ocultos? Piensa en los lugares de trabajo, en los coches, metros o autobuses que utilizamos todos los días para ir a trabajar o a estudiar, o en todos los otros lugares que visitamos en nuestra vida cotidiana. En el próximo capítulo profundizaremos más sobre cómo limitar nuestras exposiciones en todos estos entornos, donde estamos expuestos a disruptores endocrinos, pero por ahora quisiera resaltar lo asombroso que resulta que haya estudios que hayan logrado reducir la exposición únicamente mediante intervenciones en el hogar. ¡Imagina qué pasaría si adoptáramos un enfoque más amplio para eliminar estas exposiciones de raíz!

¿Deberíamos dejar que la omnipresencia de las sustancias en nuestro entorno y la naturaleza controvertida y compleja del estudio de sus peligros nos intimiden? En absoluto. Bajo estas circunstancias, es asombroso ver cuántas intervenciones han resultado efectivas y lo bien que funcionan. El éxito de estas intervenciones refuerza la necesidad de que se implementen cambios a mayor escala. Muchos de estos pasos se centran en el hogar, pero somos muchos los que solo pasamos los fines de semana y las noches en casa. Los centros de trabajo y de estudios, los metros, los autobuses, los coches, los restaurantes y otros espacios públicos pueden influir en nuestra exposición. Y, personalmente, no creo que podamos apoyarnos tan solo en las políticas para resolver estos problemas. Hablemos del movimiento social más amplio que hace falta. Debemos utilizar nuestro poder económico para cambiar el sistema en beneficio de todos.

LA MEDICINA EN 2040

Piensa un momento en cuánto podrían cambiar las cosas si la regulación asimilara la realidad de la disrupción endocrina. Imaginemos que Diana y Eduardo están planeando un embarazo. Acuden a su centro de atención primaria para hacerse unos chequeos. No hay nada destacable en sus historiales médicos y presentan pocos factores de riesgo previos que pudieran poner su fertilidad en riesgo. En ambos casos, son los hermanos medianos de su familia, sus padres gozaban de buena salud y los tuvieron jóvenes en comparación con los patrones actuales, alrededor de los veinticinco años. Diana y Eduardo tienen treinta y pocos años y quieren disponer de todos los datos posibles antes de tomar la decisión. Lo que sabemos hasta ahora nos dice que deberían tener un 91% de posibilidades de concebir durante el primer año.

Eduardo acude al Dr. Sánchez, urólogo, para someterse a un examen completo y obtener una evaluación más personalizada. El Dr. Sánchez solicita un análisis de semen que revela que Eduardo tiene un recuento normal de espermatozoides móviles. La mala noticia es que su puntuación sobre exposición al BPS y al DINP (el DEHP se prohibió en 2025) se sitúa en el percentil 90. Sus análisis de suero sugieren una exposición mínima a retardantes de llama y a los demás contaminantes orgánicos persistentes.

El urólogo le pregunta si ha estado ingiriendo alimentos procesados. «En realidad, he estado haciendo una dieta basada en verduras, alubias y proteína. ¡He perdido nueve kilos!», responde Eduardo. A medida que avanza la conversación, sale a la luz que Eduardo guarda su reserva de alubias enlatadas en la oficina, justo encima del microondas. El Dr. Sánchez sugiere que vuelva a hacerse las pruebas después de haberse pasado a envases de tetrabrik o de cristal. «¡Y no olvides comer alimentos orgánicos!», le recomienda. Unas semanas más tarde, el nivel de BPS de Eduardo cae en picado y el Dr. Sánchez le da el visto bueno para que siga con sus planes.

Diana acude a la Dra. Smith, endocrinóloga reproductiva, quien solicita análisis de estrógeno y progesterona y le hace una ecografía. También lleva a cabo una secuenciación epigenética y una secuenciación del genoma, ya que le permitirán ver la expresión génica además de la secuencia genética y valorar dos tipos de factores de riesgo para la aparición de enfermedades. ¡Cuánto hemos avanzado desde los test genéticos privados por correo de 23andMe! El informe sugiere que la sobreexpresión de algunos genes apunta a unos niveles de BPS elevados, y su análisis de orina lo confirma. Aunque sus niveles hormonales y la ecografía salen bien, la Dra. Smith le recomienda que tome alimentos ricos en ácido fólico para que la expresión del genoma se desplace hacia el otro lado.

Todavía tenemos que dar algunos saltos tecnológicos y sortear algunos obstáculos hasta llegar a ese mundo. Si secuenciar el genoma ya sale bastante caro, los análisis de expresión génica del genoma completo tienen un precio prohibitivo; además, todavía no sabemos cómo aplicar la epigenética a la atención clínica. El estudio a gran escala llamado Precision Medicine Initiative cuenta con un millón de participantes norteamericanos y podría acelerar la tarea de identificar los indicadores tempranos de las enfermedades, lo que cambiaría la atención clínica de forma radical. Puede que seamos incluso capaces de utilizar un kit de test de embarazo que pueda medir los disruptores endocrinos con ayuda de un dispositivo móvil.²⁶ Necesitamos que la tecnología se ponga al día. Naturalmente, hay otras «-ómicas» que podrían avanzar para poder ser utilizadas por los pacientes y los capacitaran para guiar su propia salud.

Te habrás dado cuenta de que he escogido el caso de una pareja que se está planteando formar una familia. Todos los estudios sobre embarazos que describo pueden no haber sido medidos en el momento adecuado, cuando las exposiciones

pueden afectar a la salud de los niños. Recordemos que nacemos con las células germinales que, con el tiempo, se convierten en espermatozoides y óvulos. En el momento en el que la prueba de embarazo cambia de color, el embrión que se forma a partir del espermatozoides y del óvulo ya ha empezado a dividirse. Poco después de la fecundación, el corazón empieza a latir. Así que, en algunos sentidos, la mayoría de los estudios sobre el embarazo no han estado ahí en el momento de las exposiciones más relevantes. Algunos grupos de investigación están examinando estudios sobre parejas que están tratando de concebir para luego hacer seguimiento de los hijos. Tendremos que estar atentos a la información nueva que ofrezcan estos estudios a medida que se vayan llevando a cabo.

La otra interpretación de la biología básica es que todas las exposiciones ocurridas en todas las etapas de la vida son relevantes. Todos deberíamos pensar en la prevención, incluso si no estamos planeando un embarazo. ¿Te acuerdas de los efectos sobre el aparato reproductor masculino que hemos visto en el capítulo 5? No disponemos de evidencias específicas que demuestren que los disruptores endocrinos inhiben la función sexual. Sin embargo, teniendo en cuenta lo que sabemos sobre los efectos de los disruptores endocrinos en los esteroides sexuales y sobre el papel de estos en el apetito sexual de hombres y mujeres, es posible que evitar las exposiciones genere efectos inmediatos. Puede que incluso te atrevas a preguntar acerca de los materiales que se emplean en tu lugar de trabajo, y de esto precisamente hablaremos en el próximo capítulo.

CAPÍTULO 8

TU VOZ IMPORTA: CÓMO PUEDES INFLUIR EN EL CÍRCULO VICIOSO

Doy clases de salud ambiental en la Universidad de Nueva York y mi forma de estructurar el curso es muy poco habitual, ya que todos los semestres dedico una sesión entera a hablar de economía. Empiezo hablando de Adam Smith, el padre de la economía moderna. Smith planteó que el factor que guía cualquier economía de mercado que funcione adecuadamente es una «mano invisible» que dirige el mejor mercado posible porque asume que todos los compradores y los vendedores piensan en sus intereses individuales. Smith creía que la intervención del gobierno podía provocar la disfunción del mercado, algo que podría terminar haciendo más mal que bien. En la época actual, se consideraría a Smith como un libertario contrario a la regulación del gobierno.

Pero ¿qué diría Adam Smith sobre los disruptores endocrinos?

Me temo que, seguramente, esta cuestión lo tiene revolviéndose en su tumba. Le disgustaría ver que la fabricación de estas sustancias y su omnipresencia en los productos que utilizamos estén creando externalidades en el mercado. (Te prometo que no estoy intentando escribir una versión de *Freakonomics* sobre salud ambiental, y no tengo ningún doctorado en economía, pero concédeme unos minutos.)

LA DIMENSIÓN ECONÓMICA DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

El principio de Adam Smith consistía en que, cuando los mercados funcionan, solo los compradores y los vendedores pueden salir beneficiados (o perjudicados) en cualquier transacción. La exposición indirecta al humo del tabaco es un ejemplo clásico de lo que los economistas llaman «externalidad». El humo del tabaco provoca perjuicios para la salud y la economía (y aquí viene la externalidad) a terceros que ni compran ni venden tabaco. Este perjuicio no se refleja adecuadamente en el precio del tabaco, de forma que se producen más cigarrillos de los que deberían producirse, y se venden por menos de lo que la sociedad paga por ellos. Y podríamos decir lo mismo de las plantas eléctricas de carbón. El carbón se produce, se vende y se utiliza sin tener en cuenta sus efectos en los pulmones de los niños, entre ellos el empeoramiento del asma que hace salir corriendo a los padres para llevar al pequeño al hospital. En el caso de los disruptores endocrinos, rociar pesticidas en una comunidad agrícola puede provocar exposiciones en las mujeres embarazadas de las viviendas próximas, lo que daña los cerebros de los hijos y a las madres que no están trabajando en las granjas ni obtienen ningún beneficio económico del cultivo de las cosechas.

En el mismo sentido, los efectos de los disruptores endocrinos que contienen los productos no se tienen en cuenta cuando se compran o se venden productos contaminados, y el precio de estos productos no refleja adecuadamente dicho grado de contaminación, algo que puede ocurrir, por ejemplo, cuando el vendedor conoce los peligros de los pesticidas pero no informa de ellos. Esta situación es un ejemplo de información asimétrica.

Volvamos ahora a Adam Smith y a su teoría sobre un mundo en el que la información es perfecta y tanto los compradores como los vendedores conocen todos los detalles de lo que se está comprando y vendiendo (a Smith le encantaba la transparencia). Cuando estos principios económicos fracasan, la sociedad carece de una productividad económica óptima. Los gobiernos pueden resolver este tipo de problemas, pero suelen tropezarse ellos solos cuando intervienen. En ocasiones, la intervención del gobierno funciona a la perfección (al principio de este libro hemos hablado sobre la retirada gradual del plomo en la fabricación de gasolina, y ese es solo un ejemplo). La «devolución de impuestos» de mil dólares por persona que recibimos todavía hoy corresponde a la retirada de una externalidad (o impuesto) de mil dólares por persona que introdujeron las industrias del plomo y de la gasolina como compensación en concepto de todos esos niños que estaban expuestos a unas sustancias químicas que dañaban sus cerebros año tras año. La retirada gradual de exposiciones tóxicas como el plomo constituyen un triunfo para los niños y para la economía.

El economista británico Arthur Pigou describió los impuestos como una solución a las externalidades del mercado. En teoría, exigir impuestos a la industria podría funcionar, pero cuando se trata de las exposiciones a sustancias químicas, la trampa está en los detalles, ya que se te exigirá que conozcas el volumen exacto del daño que provocan las exposiciones. Para que la idea de Pigou funcione, las personas que padecen enfermedades como consecuencia de las exposiciones tendrían que recibir compensaciones por el volumen exacto de daños directamente de los impuestos. Y eso ni siquiera funcionó así con las indemnizaciones del tabaco, ya que muchos estados se limitaron a sumar ese dinero a las arcas generales. De ahí mis dudas sobre que la industria fuera a aceptar este tipo de compensaciones o que estas llegaran siquiera a funcionar.

La conclusión es que el mercado libre no se hace responsable de los efectos de los disruptores endocrinos sobre las hormonas de las personas y, en última instancia, de su salud. Y esto cuesta dinero, cientos de miles de millones de dólares en Estados Unidos y en Europa, si sumamos todos los costes identificados por los grupos de expertos a los que reunimos ya en 2014. Si sumamos todos los costes de las enfermedades provocadas por disruptores endocrinos que se describen en este libro, obtenemos un total de cuatrocientos mil millones de dólares al año.

Pero las sumas sencillas resultan engañosas porque las evidencias de cada una de las enfermedades varían enormemente. Si restamos los costes en relación con la evidencia y la probabilidad de la causalidad, el total probablemente se acercará a los 340.000 millones de dólares al año en Estados Unidos y a los 217.000 millones de dólares en Europa.¹ Esta cifra le daría ardor de estómago a Adam Smith. Ten presente que examinamos menos del 5 % de todo el conjunto de disruptores endocrinos conocidos; un subgrupo de enfermedades asociadas a cada disruptor endocrino; y un subgrupo de costes asociados a las enfermedades que vinculamos a los disruptores endocrinos. Los problemas que provocan y sus costes son mucho mayores.²

UTILIZA TU PODER ECONÓMICO

¿Recurriría Adam Smith a su congresista o senador estatal? Seguramente no. (Después de todo, era escocés.) Pero tú sí puedes hacerlo.

El clima federal actual no resulta muy prometedor en lo que respecta a los avances en este sentido, y tampoco ayuda la decisión de Scott Pruitt, el antiguo administrador de la Agencia de Protección Ambiental, de tener en cuenta solo los estudios que pueden hacer públicos sus datos durante el proceso de creación de políticas. Para los investigadores como yo, que hacemos seguimiento de las madres y sus hijos desde el embarazo hasta la infancia y de ahí en adelante, las reglas federales de privacidad y la ética implican que publicar los datos sea imposible e inapropiado. Pruitt formuló esta nueva regla como si formara parte de una iniciativa de transparencia, pero no fue más que una jugada capciosa de la industria. La regla de Pruitt solo dejaría sobre la mesa estudios muy pequeños y en gran parte financiados por la industria.³

Como he mencionado anteriormente, con respecto de los peligros químicos, algunos estados han llevado la delantera en el avance de políticas reguladoras, pero, aun así, el progreso es lento y desigual. Las políticas pueden ser efectivas, pero si queremos seguir implementando cambios contundentes y reales, vamos a tener que alzar nuestra propia voz. Tú, como consumidor, tienes el poder de dirigir la fabricación con tu billetera. Así es: el poder del consumidor es el secreto que se esconde tras el optimismo con el que afronto mi trabajo.

El mercado de los alimentos orgánicos es un gran ejemplo de este fenómeno. La ciencia que sugería que los pesticidas afectaban a la salud era menos sólida en 2010 que ahora y, aun así, las ventas de alimentos orgánicos en Estados Unidos aumentaron de 3.500 millones de dólares a 28.600 millones de dólares entre los años 1996 y 2000.⁴ A medida que aumenta la demanda de alimentos orgánicos, las economías de escala tienen el potencial de reducir los costes por unidad producida y, a su vez, los costes de los alimentos orgánicos. Este tipo de «círculo vicioso» ha provocado reducciones en los niveles de pesticidas medidos en la orina de las personas. Una exposición reducida

durante el embarazo implica una pérdida menor de puntos de coeficiente intelectual y una mayor productividad económica en cada cohorte de niños nacidos.

Diez años atrás, los ftalatos no constituían una preocupación importante para los consumidores. A medida que empezaron a aparecer estudios que sugerían posibles efectos en la pubertad, el desarrollo del cerebro, la obesidad y la diabetes, el público empezó a exigir botellas de agua libres de ftalatos. Los datos procedentes de las encuestas nacionales llevadas a cabo durante la pasada década por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades observaron unas disminuciones notables (del 17 al 42%) en los niveles de ftalatos en orina a partir del año 2001 y hasta el 2010.⁵ Es posible que durante el mismo periodo de tiempo, las cargas de morbilidad y los costes de enfermedades como los descritos en relación con la esterilidad, la obesidad y otras afecciones provocadas por los ftalatos también disminuyeran.

Otro ejemplo es la retirada del BPA de los biberones. Cuando los medios centraron su atención en los estudios con humanos que confirmaban las preocupaciones que ya se habían identificado en el laboratorio, los consumidores empezaron a preguntar si las botellas que utilizaban en el gimnasio o para llevar contenían BPA. Durante el año 2003 y el 2010, los niveles medidos de BPA disminuyeron en un 50%.⁶ El uso del BPA se prohibió en biberones y botellas para bebés en 2012.

AUNEMOS ESFUERZOS POR HACER DE LA TRANSPARENCIA, EL OPTIMISMO Y LA ACCIÓN UNA REALIDAD

Hemos dedicado gran parte del capítulo anterior a hablar de los estudios de intervención que han documentado la posibilidad de reducir las exposiciones a los disruptores endocrinos. Estos estudios hicieron lo correcto al intervenir en los hogares, donde pasamos la mayor parte del tiempo cuando no estamos trabajando o estudiando. Nuestros hogares son el primer lugar en el que pensamos cuando queremos tomar medidas para garantizar nuestra propia salud y seguridad. Y aunque nuestra autonomía sobre el entorno del hogar tiene limitaciones, no deja de ser significativa. Podemos escoger los alimentos, prepararlos y servirlos en nuestras propias mesas, y podemos comprar nuestros propios productos de cuidado personal y de limpieza. Pero la exposición a los disruptores endocrinos ocurre en muchos otros lugares donde también pasamos gran parte de nuestras vidas: en el trabajo, en los centros de estudios, en las terminales de los aeropuertos y las estaciones de tren. Y los datos de Kurunthachalam Kannan y sus colegas que he mencionado con anterioridad demuestran la omnipresencia de las exposiciones y respaldan esta idea.

Por ejemplo, la mayoría de los adultos suelen pasar un mínimo de ocho horas en el trabajo al menos cinco días a la semana. Imagina la escena de la comida de todos los días. Hay quienes tienen tiempo de prepararse la comida en casa y llevarla al trabajo; si

ese es tu caso, puedes considerarte afortunado por estar comiendo alimentos limpios y seguros. Pero me atrevería a decir que la mayoría —y me incluyo— apenas logramos despegarnos del escritorio o tenemos tantas reuniones durante el día que se nos puede olvidar hasta que tenemos que comer. Cuando hay comedor en los centros de trabajo, puede que haya comidas que se parezcan a las de casa, pero quizá no contengan los mismos componentes, especialmente si en casa consumes fruta y verdura orgánica.

La comida rápida es una solución frecuente para el problema de la jornada ajetreada, pero deberías saber que hay estudios que demuestran que alimentarse de comida rápida se asocia con unos niveles de ftalatos en la orina mucho más elevados (desde un 20 hasta un 40% más elevados).⁷ Es probable que la fuente de estos ftalatos sean los envases de los alimentos, ya que pueden exudar estas sustancias químicas con mayor facilidad debido a las altas temperaturas a las que la comida entra en contacto con los materiales plásticos.⁸ Teniendo en cuenta todo lo que ya sabemos sobre la comida basura y su contenido calórico, además de lo que has aprendido sobre los ftalatos y cómo alteran el metabolismo, puede que tengas más de una razón para no comprarte esa grasienta hamburguesa para llevar.

Ahora me gustaría que pensaras en las características físicas de tu lugar de trabajo o del colegio de tus hijos: los muebles, la iluminación, la pintura, el jabón de los baños, los productos de limpieza que se utilizan al final del día. Puede parecer que tenemos muy poco control sobre los lugares en los que trabajamos. Y mientras que nosotros no podemos decidir qué materiales se utilizan, nuestros empleadores tienen un control mucho mayor que cualquiera de nosotros cuando compramos productos para nuestro hogar. Organizar un «equipo verde» que hable del fuerte olor del ambientador que utilizan los equipos de limpieza por la noche no te convierte en un compañero problemático. También puedes pedir a los administradores del edificio que minimicen el uso de pesticidas alrededor o en el interior del edificio, o en el patio del colegio.

En California, los profesores del Distrito Escolar Unificado de Solano colaboraron con la administración del distrito e insistieron en que se utilizaran materiales y prácticas de limpieza más seguros. Y, al hacerlo, al final terminaron ahorrando dinero. El distrito escolar del Condado de Palm Beach, en Florida, estimó unos ahorros anuales de 360.000 dólares gracias a la implementación de un programa ecológico de limpieza en ciento ochenta colegios en 2008. Y estas estimaciones no tienen plenamente en cuenta los beneficios para la salud que derivan de la reducción de casos de asma y otras enfermedades entre los alumnos y los profesores; en California, equivalen a cuarenta millones de dólares al año.⁹

Incluso si no terminas de creer en el poder del consumidor individual, piensa en el poder corporativo. Si todos los empleados de una gran empresa se pronunciaran al respecto, la empresa tendría mucho poder para forzar a un gran proveedor a que

investigara y explicara con qué ingredientes se fabrican sus productos. La Asociación Nacional de Baloncesto, por ejemplo, ha colaborado con el Consejo para la Defensa de Recursos Naturales para crear una página web con la herramienta de consulta Greening Advisor para sus treinta equipos. Dicha página web incluye información sobre programas de gestión integral de plagas para reducir el uso de pesticidas y limitar el uso de los pesticidas menos tóxicos. También ofrecen cartas modelo para que los equipos las envíen a sus proveedores para animarlos a que hagan lo correcto al respecto.¹⁰ Aunque no puedo decir que la página web sea perfecta ni que cubra todos los disruptores endocrinos de los que hemos hablado a lo largo de este libro, este ejemplo pone de relieve la importancia del ímpetu y del potencial; y es que, al fin y al cabo, Forbes asigna un valor a cada uno de los equipos de la NBA de más de mil millones de dólares.¹¹

Ya sea en casa o en el trabajo, mi mensaje es el siguiente: tienes más poder del que crees para gestionar tu propio entorno.

LAS ETIQUETAS COMO UNA HERRAMIENTA DE INNOVACIÓN Y DISRUPCIÓN POSITIVA

Las leyes no cambiarán lo suficientemente rápido como para proteger a las personas, y no deberías tener que esperar tanto. ¿Recuerdas que se prohibió el uso del BPA en biberones y botellas para bebés? Para cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos lo hubo prohibido, la mayoría de los fabricantes, si no todos, ya habían cambiado sus prácticas para poder colocar la frase «sin BPA» en sus etiquetas.

Naturalmente, podemos hacer campaña para que se cambien las políticas, y cuando los estados y los países hagan lo correcto, tendremos que reclamar responsabilidades a las empresas. Cuando California por fin revirtió su exigencia de añadir retardantes de llama a los muebles, las empresas no se apresuraron a retirarlos. Algunos grupos de interés especial importantes ayudaron a acelerar el proceso poniendo la situación en conocimiento de los medios. Adivina qué ocurrió: las empresas de muebles vieron la oportunidad de proteger su cuota de mercado y anunciaron orgullosas la ausencia de estas sustancias químicas en sus productos.¹²

En un mundo ideal, también deberíamos pedir datos para confirmar la ausencia de contaminación. A mis alumnos de la universidad siempre les hablo de mi esperanza de que, algún día, las etiquetas sobre información nutricional de los alimentos no solo incluyan el contenido de proteínas, carbohidratos y grasas, sino también información sobre los contaminantes. Algunos fabricantes de suplementos de ácido graso Omega-3 ya documentan la ausencia de mercurio y contaminantes orgánicos persistentes en sus productos. Algunos dirán que mi sugerencia está condenada al fracaso con el argumento de que el público no entenderá o malinterpretará los niveles detectables de

los pesticidas organofosfatos en los alimentos. Entiendo la preocupación, pero la necesidad de mostrar esta información puede motivar enormemente a los fabricantes y propiciar nuevas oportunidades de competitividad sana e innovación.

¿Requerirá todo esto unos costosos procesos para analizar lotes de alimentos? Tal vez al principio, pero los costes de las protecciones ambientales siempre parecen elevados e incluso inflados cuando se proponen. A medida que la demanda del desarrollo de procesos aumente lo suficiente como para que dichos análisis se lleven a cabo a una escala mayor y por tanto más económica, los costes se abaratarán.

En la universidad tuve la oportunidad de cursar una asignatura sobre innovación en la Escuela de Negocios de Harvard que me abrió los ojos ante este concepto. Al principio, al haber leído la obra de Clayton Christensen, me centré en la innovación en la prestación de atención médica. Christensen acuñó el término *innovación disruptiva* en 1995 para describir la innovación que modifica en lo más fundamental el sistema de valores y crea nuevos bandos de ganadores y perdedores. Fíjate en el cambio de disquete a CD y luego a memorias USB, o en el hecho de que podamos comprar cualquier cosa que imaginemos en Amazon. Las empresas con una cuota de mercado establecida pueden ver cómo su sector de pronto se pone patas arriba a pesar de haber invertido grandes sumas en investigación y desarrollo y en servicios de atención al cliente de calidad. Las empresas emergentes que han desarrollado una tecnología nueva terminan ganando cuota de mercado gracias a unos productos que ponen a cero el marcador de la competición empresarial, dejando a las empresas establecidas en números rojos en el proceso.¹³

Estos hechos alteran el mercado. Los fabricantes establecidos pueden perder cuota de mercado por no haber sabido adaptarse al cambio y haber seguido utilizando los ingredientes y procesos que un día los colocaron en la cresta de la ola. Puede que se resistan a sustituir los ingredientes que pueden estar exponiendo a las personas a disruptores endocrinos porque ello les obliga a rediseñar su cadena de suministro. Se quejarán de que es un proceso costoso, pero se limitarán a trasladar el coste al consumidor. Los consumidores ganan cuando las innovaciones disruptivas en todo tipo de productos hacen borrón y cuenta nueva en el panorama competitivo en relación con las características de los productos, el precio y otros factores. Algunos fabricantes establecidos presionarán al gobierno para que los proteja contra la innovación disruptiva. A Adam Smith le repugnaría esta idea porque dicha innovación disruptiva nos beneficia a todos. Gracias a este tipo de interrupciones, el mercado se vuelve más eficiente, lo que a su vez proporciona un mayor valor al consumidor.

¿Estamos ante una serie de innovaciones disruptivas en el mercado alimentario? Las grandes inversiones han impulsado ciertas iniciativas para cambiar radicalmente la forma en que producimos, consumimos y transportamos los alimentos. El aumento del

consumo de productos orgánicos solo es uno de los impulsores de este fenómeno, y es en sí mismo un multiplicador de fuerza en el camino hacia la innovación. Las ventas de alimentos orgánicos siguen mostrando un porcentaje de ganancias anuales de casi dos cifras, mientras que el mercado alimentario general se mostró estancado en 2016, con un crecimiento menor al 1%.¹⁴ Aunque los productos orgánicos siguen representando solo el 5% del sector alimentario, a medida que aumente dicho porcentaje, la cuota de mercado impulsará la implementación de innovaciones tecnológicas y de otros tipos, lo que a su vez reducirá los costes y aumentará la asequibilidad del producto. Este impacto se hace evidente cuando vemos que las grandes superficies como Costco y Walmart, y Amazon a través de la adquisición de Whole Foods, han empezado a ofrecer opciones orgánicas. Los alimentos orgánicos pueden convertirse en un elemento habitual del estilo de vida del 99% de la población y dejar de ser exclusivos de los más adinerados.

Ahora bien, hay que tener cuidado con la publicidad que se disfraza de alimentos saludables. Fijémonos, por ejemplo, en las etiquetas que dicen que algo es «natural». Este es uno de los vacíos legales más desafortunados del etiquetado de alimentos, ya que la palabra «natural» no nos dice nada sobre la contaminación por pesticidas o ftalatos. La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, que se dedica a supervisar la producción agrícola y de alimentos en todo el mundo, recoge los requisitos internacionales que se aplican a los alimentos. Aunque existen requisitos específicos para los alimentos orgánicos, no hay nada que describa qué son estos llamados alimentos naturales.^{15,16} Y lo mismo ocurre en la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos: para poder añadir la coetilla de «natural» en una etiqueta, solo se requiere que el procesado sea mínimo y la ausencia de ingredientes o colorantes añadidos.¹⁷ A pesar de que la Ley Federal sobre Alimentos, Medicamentos y Cosméticos prohíbe la utilización de etiquetas engañosas, la carencia de una definición concreta de lo «natural» lleva a confusión en el mejor de los casos, y a engaño en el peor.

Y esto también ocurre con la designación «de corral» cuando se trata de carnes y aves. En lo que respecta a los peligros procedentes de la contaminación por sustancias sintéticas, las aves y los huevos que se venden como «de corral» no están necesariamente libres de pesticidas. El Departamento de Agricultura de Estados Unidos solo exige que los huevos «de corral» sean «producidos por gallinas alojadas en un edificio, sala o zona que permite [...] el acceso continuado al exterior durante su ciclo de puesta».^{18,19} Comprar huevos de corral te hará sentir mejor si detestas la producción industrial, pero esa es otra cuestión.

LA FALTA DE TRANSPARENCIA

Nos enfrentamos a otro obstáculo importante para cambiar nuestras exposiciones a los disruptores endocrinos. Muchos fabricantes utilizan las patentes y los «secretos empresariales» como argumento para no revelar los ingredientes de sus productos. En este sentido, California ha hecho ciertos avances. Ahora, este estado exige que se detallen los componentes de los productos de limpieza. En muchos casos no encontraremos peligros químicos nuevos escondidos en los sabores o aromas especiales o en los otros aditivos que forman parte de las elaboradas mezclas de las sustancias químicas conocidas, pero si no hay transparencia, tanto nuestra salud como la economía seguirán amenazadas y ni siquiera lo sabremos.

Los fabricantes también pueden emplear aditivos químicos en los alimentos sin que hayan sido sometidos a pruebas completas y apropiadas. Bajo el amparo de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, un científico de la industria puede avalar la seguridad de estos aditivos a través de la designación de Generalmente Reconocidos como Seguros (GRAS, por sus siglas en inglés). La Administración de Alimentos y Medicamentos no puede exigir que se demuestre la realización de pruebas concretas sobre seguridad una vez la empresa se ha acogido al GRAS. De los 3.941 aditivos alimentarios detallados en la página web de la Administración de Alimentos y Medicamentos («Todos los ingredientes añadidos a los alimentos en Estados Unidos»),²⁰ solo había datos disponibles sobre toxicología reproductiva para 263 (un 6,7%), y solo había datos de toxicología del desarrollo disponibles para dos. Creo que a la mayoría de las personas les inquietaría, o enfurecería, descubrir que una sustancia química o un producto se considera «seguro» porque un científico que trabaja en una empresa así lo ha determinado.

En absoluto estoy sugiriendo que no sean seguros la mayoría de los aditivos aprobados para ser utilizados en los alimentos. Y tampoco estoy diciendo que tengas que informarte sobre todos los ingredientes de la etiqueta. Ya estarás haciendo mucho si te centras en limitar las exposiciones de las que hemos hablado a lo largo del libro.

Sin embargo, lo que sí podemos hacer es insistir en que haya más transparencia sobre qué contienen los alimentos o, en realidad, cualquier producto que compremos, ya que así damos una oportunidad a los expertos para que evalúen los contenidos de los productos y, en última instancia, identifiquen y llenen los vacíos del conocimiento actual. Esta información no tiene por qué suponer una enorme carga para las empresas; por ejemplo, para simplificar las etiquetas de los productos y evitar abrumar a los consumidores, pueden crear páginas web, códigos QR u otros recursos.

Algunos dirán que, en el mercado globalizado en el que vivimos, las empresas no pueden hacer que sus socios en otros países documenten correctamente qué ingredientes se añaden a sus productos. Tal vez digan que no pueden obligar a los fabricantes baratos del extranjero a mejorar sus prácticas. ¿Podría el tipo de

competitividad que he descrito fomentar una mayor presencia estadounidense en el mercado? Si resulta que los productores que son más cuidadosos con los contaminantes están ubicados en Estados Unidos, ¿no se crearían así nuevos empleos? Hemos visto cómo las prácticas de fabricación y las políticas pueden aumentar las exposiciones, contribuir a la aparición de enfermedades y salir caras al país en relación con la productividad económica. Si pudiéramos revertir este problema y devolver empleo a Estados Unidos a la vez, me parece que todo el espectro político aplaudiría el cambio.

Los disruptores endocrinos también son un problema global, igual que lo son los problemas de salud que hemos identificado en este libro. Si no hacemos lo correcto, es probable que las empresas de otros países reconozcan la amenaza antes que nosotros. Los países que lideren la implementación de estos cambios serán los que finalmente salgan ganando, ya que serán más competitivos a ojos de los consumidores, quienes cada vez más tratan de evitar exponerse a los disruptores endocrinos.

¿QUÉ PODEMOS ESPERAR EN EL FUTURO?

¿Alimentará General Motors con alimentos exclusivamente orgánicos a sus empleados? ¿Utilizará Kaiser Permanente equipos médicos sin ftalatos? ¿Llegará el momento en el que Whole Foods solo adquiera envases de proveedores que demuestren la ausencia de PFC, perclorato y retardantes de llama? ¿Daría el paso Amazon de ofrecer descuentos en alimentos con envases de cristal, y de insistir en el uso de envoltorios sin ftalatos ni bisfenoles para los alimentos?

Puede que ese futuro no sea tan lejano. La empresa Kraft Heinz, supuestamente para mejorar la protección del medio ambiente, anunció a finales de julio de 2018 que, para 2025, el cien por cien de sus envases serán reciclables, reutilizables y compostables. Aunque en su compromiso no se hace mención alguna a la contaminación por químicos, no hace tanto que un movimiento empezó a empujar a las empresas multinacionales hacia una «economía circular» en la que se minimicen los residuos mediante la eliminación y reducción de los procesos de producción y se maximice la reutilización. Veremos si Kraft Heinz cumple su promesa. Si de verdad cambia la forma en que envasa sus productos alimentarios, el impacto podría ser enorme.²¹

EL CAMBIO DE MENTALIDAD EN LA ATENCIÓN MÉDICA

Puede parecer que los cambios que sugiero en este libro solo generarán beneficios a largo plazo, pero tengamos presentes los beneficios a corto plazo que se obtienen al reducir las exposiciones. Si dejas de utilizar productos con fragancias que contienen ftalatos, seguramente verás cambios en tus niveles en orina al cabo de veinticuatro o cuarenta y ocho horas. Se sabe que los ftalatos irritan el sistema respiratorio, así que si tienes alergias u otras dificultades en los senos nasales, puede que veas mejoras incluso antes. También podrías ver cambios rápidos en los niveles de tus hormonas sexuales, cuya vida media típica es de aproximadamente una semana en el cuerpo humano. No cabe duda de que los efectos sobre la obesidad y la diabetes llevarán más tiempo en desaparecer, pero todos los demás efectos potenciales harán que el cambio merezca la pena incluso antes.

Si esto es así, ¿por qué los profesionales de la salud no hablan de ello en todas las revisiones médicas?

Es muy importante tener presente que no existe ninguna receta para la prevención. A los médicos se nos forma para diagnosticar y tratar, y la prevención no recibe la misma —o la merecida— atención en la formación médica. Y en lo que respecta a la salud ambiental, los vacíos son todavía más evidentes. Muchas facultades de medicina ofrecen una formación mínima o inexistente en salud ambiental. Cuando yo estudiaba medicina, el alumno medio recibía siete horas de formación sobre salud ambiental en los cuatro años de carrera.²² Para que te hagas una idea, se tarda más en realizar una operación típica de bypass coronario, una experiencia común en los turnos de quirófano en el tercer año. Y la cosa no mejora durante la residencia: un estudio de 2003 observó que menos de la mitad de las residencias pediátricas cubrían cualquier otro tema que no fuera la exposición al plomo y los factores ambientales relacionados con el asma.²³

En lo que respecta a la salud ambiental, el plan de estudios de las facultades de medicina necesita un repaso urgente. Visto esto, a nadie le sorprenderá que algunos médicos eviten hablar sobre el tema; después de todo, las palabras «no lo sé» son de lo más temidas en el sector médico. Pero si insistimos en sacar estos temas y preguntar sobre ellos, obligaremos a que incluso los médicos más experimentados se informen y estén más preparados para abordarlos. Esta demanda también se convertirá en un estímulo potente para fomentar la formación médica adicional tras la residencia y los cambios en los planes de estudio de las facultades de medicina y de los residentes. Mientras tanto, necesitamos que haya más estudios de intervención que documenten los beneficios que se obtienen al reducir las exposiciones, y más innovación que reduzca los costes y aumente la viabilidad de los análisis de las exposiciones químicas para que sea realista poder llevarlos a cabo de forma generalizada.

También debemos cambiar la mentalidad de la profesión médica. Incluso en la comunidad de personas que se centran en la prevención, tenemos mucho camino por recorrer para que las exposiciones químicas, y especialmente a los disruptores endocrinos, formen parte de la conversación. Actualmente, en el mundo globalizado de la salud, se está extendiendo la idea de que las «enfermedades no contagiosas» son una prioridad. Hemos avanzado mucho en relación con las enfermedades infecciosas, especialmente el VIH, la tuberculosis y la malaria. Pero los retos todavía no han terminado. La obesidad, seguida de la diabetes, es una epidemia que afecta a los países desarrollados y en vías de desarrollo. En todo el mundo, los ministerios de Salud se enfrentan a unos incrementos en las enfermedades reproductivas masculinas y femeninas, en los cánceres y en las discapacidades de desarrollo neurológico²⁴ que pueden echar por tierra sus presupuestos y amenazar el progreso que hemos logrado en cuanto a la esperanza de vida.

Sin embargo, si nos fijamos en el discurso acerca de la obesidad y la diabetes, enseguida advertimos que se centra especialmente en el cambio de hábitos como la alimentación y la actividad física. Que nadie me malinterprete, ambos son factores cruciales involucrados en ambas epidemias. También debemos tener en cuenta otros aceleradores insidiosos que pueden contribuir a dichas epidemias, como la pobreza, la educación, el desempleo y las condiciones de ciertos vecindarios. En conjunto, se los considera determinantes sociales de la salud. Siento un profundo respeto por las acciones que se llevan a cabo para atacar estos problemas, que no dejan de ser también factores ambientales. Con lo que discrepo es con la limitada definición de lo que se entiende por ambiente o entorno. Los disruptores endocrinos ni siquiera aparecen en el último informe de la OMS sobre enfermedades no contagiosas, a pesar de que esta misma institución ha reconocido que estas sustancias constituyen un problema de salud pública emergente.²⁵

Concentrémonos en los datos sobre las intervenciones en la alimentación y la actividad física y sus impactos en la obesidad. Cochrane Collaboration es una organización internacional sin ánimo de lucro muy respetada que debe su prestigio a la labor que lleva a cabo desgranando y revisando exhaustiva y activamente la literatura médica para que los legisladores y otros actores puedan tomar decisiones con arreglo a los datos. En 2011, esta organización revisó cincuenta y cinco estudios sobre prevención de obesidad en la infancia, concretamente desde los seis hasta los doce años. Se observaron evidencias sólidas que respaldaban los efectos beneficiosos de la prevención, pero el gran abanico de intervenciones empleadas limitó su interpretación en gran medida. Resultaba difícil saber exactamente qué había funcionado porque algunas de las intervenciones se centraron en los hogares, mientras que otras tuvieron lugar en los colegios. En algunos casos, los maestros eran los objetivos de las intervenciones en los colegios, mientras que, en otros, las intervenciones se centraban en los niños.²⁶ Y la mayoría de los estudios que implementaron intervenciones para prevenir la obesidad a escala individual no evaluaron si los efectos se mantenían a lo largo del tiempo. Todos sabemos lo difícil que es seguir una alimentación saludable y un estilo de vida activo y lo fácil que puede ser descarriarse.

Hay otro factor principal que se debe tener en cuenta. Estas intervenciones eran costosas y requerían de muchos recursos. Incluso si encontraras las intervenciones que proporcionaron los mejores resultados y las aplicarlas, habría que comparar cuánto costaría que el Ministerio de Salud las implementara entre todos los individuos de la población con lo que costaría regular un obesógeno químico que puede que tan solo sea producido por un puñado de fabricantes. Sí, garantizar el cumplimiento de las regulaciones acarrea sus propios costes, pero la mayoría de ellos serían responsabilidad del fabricante y este quizá los trasladaría al consumidor.

¿Estoy diciendo que debemos abandonar el enfoque de los hábitos para centrarnos en reducir las exposiciones a los disruptores endocrinos? Naturalmente que no. Podemos implementar ambos tipos de intervenciones. Lo que digo es que, dada la gravedad de la epidemia, ¿qué sentido tiene dejar opciones sin explorar?

Los determinantes sociales, así como las exposiciones a sustancias químicas, forman parte de una mentalidad reciente y más amplia que puede ayudarnos a abordar todos estos factores a la vez de una forma mucho más productiva. Christopher Wild, director del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, acuñó la idea del *exposoma* en 2005. Se trata de una idea que abarca todos los tipos de exposiciones ambientales (químicas, sociales y físicas, entre otras). Uno de los temas subyacentes es que las técnicas moleculares de las que ya hemos hablado en este libro —la epigenómica, la metabolómica o los análisis de las exposiciones químicas en la orina y la sangre, por ejemplo— se pueden utilizar para medir el exposoma y, a partir de ahí, podremos desde estudiarlo hasta prevenirlo y tratar enfermedades derivadas de exposiciones perjudiciales.²⁷

A pesar de que no existe una definición única que abarque los determinantes sociales de la salud, tal vez haya llegado el momento de que nos reajustemos a los hechos científicos generales. Si no cambiamos de mentalidad, nuestra capacidad de poner solución a los desafíos emergentes se quedará rezagada, y los disruptores endocrinos son uno de ellos.

SOMOS EL CAMBIO QUE PERSEGUIMOS

La escala del cambio que necesitamos para abordar el problema de los disruptores endocrinos es amplia, y lo ideal sería que los cambios en las políticas lo resolvieran por completo. Pero, para lograrlo, es necesario que todos alcemos la voz y actuemos en nuestros hogares y lugares de trabajo, con nuestras familias, amigos y compañeros. Como pacientes, debemos empoderarnos y preguntar acerca de los disruptores endocrinos. Como médicos y científicos, todos debemos hacernos cargo de nuestras responsabilidades y aceptar que puede que debamos ajustar nuestro enfoque y nuestra mentalidad para afrontar los nuevos retos y realidades que nos plantea la ciencia.

A lo largo de este libro he hecho referencia varias veces a la emergencia climática. Naturalmente, los disruptores endocrinos pasarán a un segundo plano si el planeta se vuelve inhabitable, pero demos por sentado que podremos resolver el cambio climático reduciendo nuestra huella de carbono. Incluso si lo logramos, puede que ya hayamos contaminado nuestros organismos, la naturaleza y los ecosistemas enteros hasta el punto de minar las mejoras de la salud que hemos conquistado mediante una atención médica de mayor calidad y las nuevas tecnologías.

A los alumnos de la Universidad de Nueva York a quienes doy clase siempre les digo que son nuestra mayor esperanza con vistas al futuro. Los integrantes de la generación milenial y de la generación Z están más concienciados que sus predecesores sobre las amenazas ambientales a las que se enfrentan la humanidad y el planeta. Y no estoy ignorando el papel que desempeña la Generación Grandiosa, para usar el término de Tom Brokaw, en la resolución de estos problemas. El enfoque que me ha resultado más útil con las generaciones más jóvenes y más mayores, además de con la mía, es presentar los datos de los que dispongo e iniciar una conversación sobre cuestiones como la que nos ocupa.

Algunos científicos sienten aversión a discutir las perspectivas de sus propios datos apoyándose en frases como que «es necesario seguir investigando». Como has visto en este libro, se necesita muchísima más investigación para resolver las incógnitas sobre los disruptores endocrinos, pero tengo la responsabilidad de gritar «fuego» cuando veo un incendio. Los disruptores endocrinos son el segundo mayor desafío ambiental de nuestra era y no lograremos plantarles cara a menos que iniciemos una conversación transversal sobre las sustancias químicas, cómo se comprueba si son seguras y cómo se emplean, y cómo debemos afrontar la realidad constante de que los datos siempre llegarán tarde. Porque lo cierto es que enfermamos más, engordamos más y somos mucho más pobres por culpa de unas exposiciones a disruptores endocrinos que podrían evitarse.

Así que tu cometido tras leer este libro es difundir este mensaje entre quienes todavía lo desconozcan. Puede que te encuentres con oposición, discusiones y desacuerdos. Pero todas las personas con quienes hables sobre ello tendrán un familiar con una enfermedad crónica que puede ser consecuencia de estas exposiciones evitables. Puede que no quieran ni oír hablar de este problema, pero al menos ahora sabrán de su existencia.

Y cuando lo hagas, recuerda que no estás solo. Este libro se nutre del trabajo de decenas de científicos que han investigado durante décadas y se han enfrentado a todo tipo de obstáculos para proteger al público. Tienen mi eterna gratitud y mi más profundo respeto. Tal como diría sir Isaac Newton, «camino a hombros de gigantes».

AGRADECIMIENTOS

Este libro jamás habría sido posible sin el apoyo incondicional de mi mujer, Caitlin Aptowicz Trasande. Caitlin ha sido el mayor pilar de nuestra familia, y siempre me ha animado a escribir este libro y a perseguir todos mis sueños. Se hizo cargo del hogar familiar durante el intenso periodo de las deliberaciones del Grupo de Trabajo sobre la Carga de Morbilidad de los Disruptores Endocrinos en 2013 y 2014. El cariño y los cuidados son importantes, y nuestros dos niños, Camilo y Ramiro, son de lo más afortunados. No sé cómo lo hace, pero Caitlin puede con todo.

También tuve la suerte de caer en una familia política de escritores, y este libro ha visto la luz gracias a la colaboración de mi cuñada, Cristin O’Keefe Aptowicz, y su esposo, Ernest Cline. Conocí a Yfat Reiss Gendell, de Foundry Literary + Media, en la presentación del libro de Cristin, *Dr. Mutter’s Marvels: A True Tale of Intrigue and Innovation at the Dawn of Modern Medicine*. Yfat es especial en muchos sentidos, pero no descubrí hasta más adelante que había escrito libros sobre el sistema endocrino con su padre. Enseguida comprendió profundamente la ciencia en la que se basa este libro, y me ayudó a atravesar un mundo que desconocía por completo —el editorial— como una maravillosa sherpa.

Cristin y Ernie me orientaron en muchos momentos del proyecto. Escribir un libro se parece mucho a correr un maratón, y me sentí muy afortunado de tener a dos autores superventas del *New York Times* a quienes recurrir para compartir y sondear ideas. Hablando de maratones, escribir un libro es una tarea muy empinada, casi como el Maratón de Austin. Su apoyo emocional fue esencial en las últimas etapas del libro, que al final se me dieron mucho mejor que la última subida del Maratón de Austin que corrí en 2017.

Yfat también me presentó a mi socia en este proyecto, la gran Billie Fitzpatrick. Por mucho que intenté no sonar demasiado científico al contar esta historia, Billie me ayudó con paciencia a traducir la ciencia a un lenguaje más accesible. Fue ella quien logró que el tono del libro se mantuviera dinámico sin perder las referencias a los estudios científicos. Es fácil que el amplio abanico de disruptores endocrinos y sus efectos te depriman o te distraigan, pero yo soy muy optimista acerca del presente y el futuro, y Billie se aseguró de que mi voz y optimismo salieran a la superficie.

Me siento muy agradecido por la atención y la pasión de mi editora Deb Brody de Houghton Mifflin Harcourt, y por la enorme ayuda que recibió por parte de la revisora de manuscritos Rebecca Springer, el editor Bruce Nicols, la presidenta Ellen Archer, la editora en jefe Marina Padakis, el jefe de producción Tom Hyland, la maquetadora Chloe Foster y la coordinadora de producción Margaret Rosewitz, la diseñadora de la

cubierta Martha Kennedy, la vicepresidenta de relaciones públicas Lori Glazer y la jefa de relaciones públicas Sari Kamin, la directora de marketing Brianna Yamashita y la jefa de marketing Brooke Bornemon, la vicepresidenta de ventas Maire Gorman y la asistente editorial Olivia Bartz.

También doy las gracias al equipo de publicación de la versión en audiolibro de Audible Studios, incluidos los equipos de adquisición de contenidos, marketing y producción, por su apoyo inicial a este tema y mi forma de tratarlo. Este libro encontró un hogar gracias a que reconocieron que esta cuestión necesitaba una plataforma amplia.

No puedo dejar de dar las gracias al equipo de Foundry Literary + Media, así como a la adjunta de Yfat, Jessica Felleman, y a su asistente Anna Strzempko, al director de derechos Michael Nardullo y a su adjunta Heidi Gall, a la directora de contratos Deirdre Smerillo y a sus adjuntas, Hayley Burdett y Melissa Moorehead, al equipo de rodaje de entretenimiento, incluidos el director Richie Kern y su adjunta Molly Gendell y, naturalmente, a su directora Sara DeNobrega y a sus adjuntas Collette Grecco y Sarah Lewis.

Muchos de mis compañeros tuvieron la gran amabilidad de revisar los primeros borradores de este libro. Entre ellos: Jerry Heindel, Loretta Doan, Pete Myers, Kurunthachalam Kannan, Tom Zoeller, Barbara Demeneix, Sheela Sathyanarayana, Akhgar Ghassabian, Linda Kahn y Pat Hunt.

La salud pública es un deporte de equipo. He tenido el inmenso privilegio de trabajar con un gran grupo de compañeros maravillosos cuya enorme generosidad propició la existencia de este libro. Pido disculpas si me dejo a alguien, pues sé que no podré evitarlo por mucho que me esfuerce. En primer lugar, Jerry Heindel no solo me brindó amabilidad y apoyo en cuanto a mis propios estudios sobre los disruptores endocrinos, sino que además hizo una labor fantástica como coordinador del Comité Directivo del Grupo de Trabajo sobre la Carga de Morbilidad de los Disruptores Endocrinos. Pete Myers también tuvo un papel crucial al reunir a un grupo de investigadores de reconocimiento mundial y ayudar a encontrar financiación para que los investigadores se desplazaran a las reuniones donde se llevaron a cabo la mayoría de las deliberaciones. Este libro parte de su maravillosa descripción de los efectos de los disruptores endocrinos en *Nuestro futuro robado* junto a Theo Colborn y Diane Dumanowski.

No hay otra forma de describir a Jerry y a Pete que como dos de los gigantes del campo de los disruptores endocrinos sobre cuyos hombros camina este libro. Algunos otros miembros del comité directivo fueron Tom Zoeller, Ulla Hass, Andreas

Kortenkamp, Philippe Grandjean, Joe DiGangi, Martine Bellanger, Russ Hauser, Juliette Legler y Niels Skakkebaek.

El Grupo de Trabajo contó también con Ana Soto, Paul A. Fowler, Patricia Hunt, Ruthann Rudel, Barbara Cohn, Frederic Bois, Soeren Ziebe, Sheela Sathyanarayana, Germaine Buck-Louis, Jorma Toppari, Anders Juul, Ulla Hass, Bruce Blumberg, Miquel Porta, Eva Govarts y Barbara Demeneix.

El Grupo de Trabajo sobre la Carga de Morbilidad de los Disruptores Endocrinos también se benefició del apoyo intelectual de Annette Prüss-Ustun, Roberto Bertollini y David Tordrup. Charles Persoz, Robert Barouki y Marion Le Gal de la Alianza Nacional Francesa para las Ciencias de la Vida y de la Salud, Barbara Demeneix, Lindsey Marshall, Bilal Mughal y Bolaji Seffou del UMR 7221 de París acogieron varias reuniones del primer encuentro del Grupo de Trabajo en París, en 2013. La Endocrine Society, la fundación John Merck Fund, y la fundación Oak Foundation también proporcionaron apoyo para los desplazamientos en ese primer encuentro y en los siguientes. La fundación Ralph S. French Charitable Foundation proporcionó apoyo adicional al trabajo del grupo sobre la carga de morbilidad y sus costes en Estados Unidos.

Sería negligente por mi parte no manifestar mi profunda gratitud a todos mis colaboradores de investigación. No trataré siquiera de nombrarlos a todos, porque seguro que me dejaría a alguien. Pero, especialmente, jamás seré capaz de expresar lo agradecido que me siento por el incondicional apoyo de Teresa Attina, la primera científica investigadora a quien contraté en la Universidad de Nueva York, ya en 2011. A fecha de hoy, Teresa y yo hemos publicado diecinueve artículos científicos, entre ellos el manuscrito para el *Lancet Diabetes and Endocrinology* que documentó que los costes derivados de enfermedades relacionadas con los disruptores endocrinos equivalían a 340.000 millones de dólares, al que hago referencia en este libro. Pero esta mención no hace justicia al profundo apoyo que ha brindado al trabajo que constituye los cimientos de este libro.

También tuve la enorme suerte de conocer a Jan Blustein al poco de llegar a la Universidad de Nueva York. Jan es un polímata de gran inteligencia emocional. Han sido muchas las ocasiones en las que he podido acudir a Jan en busca de consejo sobre estadística, redacción, estrategia para manejar la política del mundo académico; para lo que sea, ahí está Jan. Ha sido una delicia trabajar con Sheela Sathyanarayana, una colega pediatra cuyo trabajo también se menciona en este libro, durante todos estos años. Vincent Jaddoe y su equipo del grupo Generation R Group del Centro Médico de la Erasmus University han demostrado ser unos valiosos socios en lo que respecta al análisis de las influencias ambientales en la obesidad infantil y apenas acabamos de empezar a compartir los frutos de nuestros maravillosos proyectos juntos.

La Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York ha demostrado ser el hogar perfecto para hacer crecer mis investigaciones en este campo. Desde siempre, la vicedecana Dafna Bar-Sagi y la presidenta Katie Manno han defendido mi trabajo y me han proporcionado recursos y otros apoyos durante mi camino. Dentro del Departamento de Pediatría, quiero dar las gracias especialmente a Maria Ivanova, Ann Margaret McAdams, Brittany Leach y Raymond Campbell. Marc Gourevitch y Max Costa dirigen el Departamento de Salud Poblacional y Medicina Ambiental y fueron miembros de mi comité de orientación junto a los grandes Bernard Dreyer, George Thurston y Adina Kalet. Arthur Fierman sigue siendo un compañero y amigo de lo más entusiasta tras su marcha de la División de Pediatría General, la cual dirigió antes de establecer y dirigir la División de Pediatría Ambiental, a la que pertenezco.

Mi propio equipo en expansión continua del Departamento de Pediatría Ambiental ha sido sencillamente magnífico. Mrudula Naidu, Makhetha Mpoti, Tony Koshy, Joe Gilbert y Garry Alcedo mantuvieron vivos mis proyectos cuando decidí añadir la escritura de un libro a mi carga de trabajo. Akhgar Ghassabian, Linda Kahn y Abby Gaylord son unos compañeros fantásticos. No contraté a Linda como investigadora posdoctoral por su experiencia en el sector editorial, aunque ella también me orientó en varios puntos de este proyecto. También doy las gracias a todos los investigadores con quienes he trabajado en todos mis proyectos a lo largo de los años, empezando por los estudios de las exposiciones en los niños provocadas por el World Trade Center en 2013.

Apenas pasa un día en el que no piense en los sacrificios y los obstáculos que tuvieron que afrontar mis padres, Dolores y Leonardo Trasande (sénior), quienes llegaron a Estados Unidos poco antes de mi nacimiento. Las familias como la mía demuestran que los cimientos de la grandeza de nuestro país son sus inmigrantes. Tanto mi hermana, Nancy, como yo, hemos tratado de aportar a la comunidad mediante nuestra labor jurídica y médica (respectivamente) trabajando con familias de rentas bajas y principalmente latinoamericanas, y fueron nuestros padres quienes, desde pequeños, nos inculcaron la mentalidad de contribuir a la sociedad, y por ello les estoy enormemente agradecido.

Finalmente, mi mayor gratitud es para las familias con las que he tenido el privilegio de trabajar a lo largo de mi carrera, que me abrieron los ojos ante los peligros de los disruptores endocrinos. Solo espero haber podido dar a sus historias, que he descrito parcialmente en este libro, la voz que merecían. Las enfermedades y los costes pueden servir para motivar, pero cada paciente que padece una enfermedad provocada por los disruptores endocrinos tiene su propia historia que contar. Hay muchos otros con historias parecidas que no he podido incluir en este libro. Gracias a todos por haberme inspirado para alzar la voz sobre la necesidad de que los médicos,

investigadores y legisladores aborden una de las mayores crisis de salud pública de nuestros tiempos.

Notas

1. Trasande, L., Zoeller, R. T., Hass, U., *et al.*, «Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union», en *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015, jc20144324.
2. Trasande, L., Zoeller, R. T., Hass, U., *et al.*, «Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis», en *Andrology*, 2016.
1. Hinman, A. R., Orenstein, W. A., y Schuchat, A., «Vaccine-preventable diseases, immunizations, and MMWR—1961-2011», en *Morbidity and Mortality Weekly Reports*, 60 (4) 2011, págs. 49-57.
2. @CDCgov, «Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014», en *Morbidity and Mortality Weekly Reports*, 2018.
3. Visser, S. N., Danielson, M. L., Bitsko, R. H., *et al.*, «Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/ hyperactivity disorder: United States, 2003-2011», en *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53 (1), 2014, págs. 34-46.e32.
4. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Oria, M. P., Stallings, V. A. (eds.), *Finding a Path to Safety in Food Allergy: Assessment of the Global Burden, Causes, Prevention, Management, and Public Policy*, Washington, DC, National Academies Press, 2016.
5. A pesar de que las definiciones de qué constituye un disruptor endocrino de la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, la Endocrine Society y la Organización Mundial de la Salud difieren en algunos detalles, el hilo conductor y tema central de este libro es el papel que desempeñan las sustancias químicas sintéticas en la disrupción de las funciones hormonales y cómo contribuyen a la aparición de enfermedades y discapacidades. Los compuestos químicos naturales también alteran las funciones endocrinas, aunque debe tenerse en cuenta que la incidencia de afecciones relacionadas con la disrupción endocrina ha aumentado al mismo ritmo que se ha extendido el uso de sustancias químicas sintéticas. Se pueden consultar las siguientes fuentes para obtener más información sobre la definición de disruptor endocrino: <<https://www.epa.gov/endocrine-disruption/what-endocrine-disruption>>; <http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/endodis_en.htm>; <<http://www.who.int/ceh/risks/cehemerging2/en/>>; <<https://www.endocrine.org/topics/edc>>
6. Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., *et al.*, «Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement», en *Endocrine Reviews*, 30 (4), 2009, págs. 293-342.
7. Bergman, Å., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd K. A., Zoeller, R. T. (eds.), *Global assessment of state-of-the-science for endocrine disruptors*, 2012; Disponible en <http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/> (consultado el 6 de octubre de 2014).
8. El tema central de este libro se me ocurrió, casualmente, mientras participaba como asesor en el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente de Ginebra en 2011. Durante una pausa, me encontré con el Dr. Jerry Heindel, una de las principales y más respetadas figuras del campo que en ese momento trabajaba en el Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental, también famoso por sus camisas hawaianas. Jerry estaba ayudando a liderar un equipo de científicos en el desarrollo de un informe para la Organización

Mundial de la Salud y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente en el que se describía la amenaza que suponían estas sustancias químicas en la salud pública. Me preguntó si podía hablar con el grupo unos minutos sobre el enfoque general que se podía adoptar para estimar la carga de morbilidad y los costes de estas sustancias. En ese momento, yo ya me había granjeado una sólida reputación por llevar a cabo este tipo de trabajo, documentando, por ejemplo, los costes asociados a la exposición prenatal al mercurio y a los efectos de la contaminación del aire en los pulmones de los niños. Dicho esto, acababa de empezar a llevar a cabo estudios sobre los efectos de los disruptores endocrinos y me alegró poder compartir mi modesto conocimiento con un grupo de científicos de primer orden. Yo era un profesor adjunto recién nombrado, y en ese momento estaba rodeado de profesores experimentados de todo el mundo, cuyos nombres reconocía de trabajos que había leído y apreciado, y algunos de los cuales menciono en este libro. Tras aproximadamente treinta minutos, tuve la sensación de haber dado una buena impresión y me contagié de la pasión que sintieron mis interlocutores al haber comunicado con precisión la amenaza real de las sustancias químicas que alteran las hormonas en nuestro cuerpo. Aquello reforzó todavía más mi motivación para enfocar mi investigación en esta dirección.

9. Di Renzo, G. C., Conry, J. A., Blake, J., *et al.*, «International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals», en *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 131 (3), diciembre de 2015, págs. 219-225.
10. Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., *et al.*, «EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals», en *Endocrinology Review*, 2015, er20151010.
11. Trasande, L., Shaffer, R. M., y Sathyanarayana, S.; American Academy of Pediatrics Council on Environmental Health, «Food Additives and Child Health», en *Pediatrics*, 142 (2), 2018, e20181408.
12. Centros para el control y la prevención de enfermedades, *Informe nacional sobre la exposición humana a sustancias químicas ambientales*, tablas actualizadas, marzo de 2018, <<https://www.cdc.gov/exposurereport/>>.
13. Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento (CE) n.º 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, <<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:es:PDF>>.
14. Centro para la Seguridad Alimentaria y Nutrición Aplicada. Leyes y regulaciones—Ingredientes prohibidos y restringidos, <<https://www.fda.gov/Cosmetics/GuidanceRegulation/LawsRegulations/ucm127406.htm>> (consultado el 12 de junio de 2018).
15. Departamento de Asuntos del Consumidor del Estado de California, Boletín Técnico, 117-2013, Bureau of Electronic & Appliance Repair, Home Furnishings and Thermal Insulation, 2013, <http://www.bearhfti.ca.gov/laws/tb117_2013.pdf>.
16. Comisión Europea, «Restriction of hazardous substances in electrical and electronic equipment—environment», Comisión Europea, 2018, <http://ec.europa.eu/environment/waste/rohs_eee/legis_rohs1_en.htm>.
17. Attina, T. M., Hauser, R., Sathyanarayana, S., *et al.*, «Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: A population-based disease burden and cost analysis», en *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4 (12), 2016, págs. 996-1003.
18. Baldwin, K. R., Phillips, A. L., Horman, B., *et al.*, «Sex specific placental accumulation and behavioral effects of developmental Firemaster 550 exposure in Wistar rats», en *Scientific Reports*, 7 (1), 2017, 7118.

- [19.](#) Belcher, S. M., Cookman, C. J., Patisaul, H. B., y Stapleton, H. M., «In vitro assessment of human nuclear hormone receptor activity and cytotoxicity of the flame retardant mixture FM 550 and its triarylphosphate and brominated components», en *Toxicology Letters*, 228 (2), 2014, págs. 93-102.
- [20.](#) Rock, K. D., Horman, B., Phillips, A. L., *et al.*, «EDC IMPACT: Molecular effects of developmental FM 550 exposure in Wistar rat placenta and fetal forebrain», en *Endocrine Connections*, 7 (2), 2018, págs. 305-324.
- [21.](#) Trasande, L., «Updating the Toxic Substances Control Act to protect human health», en *JAMA*, 315 (15), 2016, págs. 1565-1566.
- [22.](#) Trasande, L., «When enough data are not enough to enact policy: The failure to ban chlorpyrifos», en *PLoS Biology*, 15 (12), 2017, e2003671.
- [23.](#) Hill, A., «The environment and disease: Association or causation?», en *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58 (5), 1965, págs. 295-300.
- [24.](#) Puede que hayas leído algo sobre el efecto Flynn, la noción de que el coeficiente intelectual ha aumentado de forma constante en todo el mundo desde la década de 1930. James Flynn es un investigador neozelandés que ha sido ponente en una conferencia TED. Algunos utilizan sus datos para sugerir que las sustancias químicas no suponen ningún problema. Dicho esto, en cuanto prestas atención, la tendencia es otra. Desde la década de 1990, se ha observado un estancamiento en el progreso del coeficiente intelectual verbal entre los adolescentes. Se trata de niños nacidos en los años setenta, un momento en el que las exposiciones a sustancias químicas estaban en aumento. En realidad, se observa que en Gran Bretaña, Dinamarca y Francia, el coeficiente intelectual ha decrecido entre dos y cuatro puntos (véase E., Dutton, R., Lynn., «*Intelligence*», 51, 2015, págs. 67-70). Además, para aportar perspectiva, he de decir que es difícil interpretar tendencias en poblaciones enteras, donde existen muchos factores competidores que suben y bajan al mismo tiempo. Por eso nos apoyamos en estudios de poblaciones en las que podemos medir los efectos, individuo a individuo. Y, en cuanto al plomo, y como verás que ocurre con muchas otras sustancias químicas, la evidencia es sumamente sólida, tanto en humanos como en el laboratorio.
- [25.](#) Grosse, S. D., Matte, T. D., Schwartz, J., y Jackson R. J., «Economic gains resulting from the reduction in children's exposure to lead in the United States», en *Environmental Health Perspectives*, 110 (6), 2002, págs. 563-569.
- [26.](#) Tsai, P. L., y Hatfield, T. H., «Global benefits of phasing out leaded fuel», en *Journal of Environmental Health*, 74 (5), 2011, págs. 8-15.
- [27.](#) Attina, T. M., y Trasande, L., «Economic costs of childhood lead exposure in low-and middle-income countries», en *Environmental Health Perspectives*, 121 (9), 2013, págs. 1097-1102.
- [1.](#) Appel, A., «Delaney clause heads for the history books», en *Nature*, 376 (6536), 1995, pág. 109.
- [2.](#) Allen, W., *The war on bugs*, White River Junction, Vermont, Chelsea Green Publishing, 2008.
- [3.](#) Carson, R. L., *Silent Spring*, Boston, Houghton Mifflin Company, 1962 (trad. cast.: *Primavera silenciosa*, Barcelona, Editorial Crítica, 2016).
- [4.](#) Herbst, A. L., Ulfelder, H., Poskanzer, D. C., «Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women», en *New England Journal of Medicine*, 284 (15), 1971, págs. 878-881.

5. Hoover, R. N., Hyer, M., Pfeiffer, R. M., *et al.*, «Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol», en *New England Journal of Medicine*, 365 (14), 2011, págs. 1304-1314.
6. Troisi, R., Hyer, M., Hatch, E. E., *et al.*, «Medical conditions among adult offspring prenatally exposed to diethylstilbestrol», en *Epidemiology*, 24 (3), 2013, págs. 430-438.
7. Mahalingaiah, S., Hart, J. E., Wise, L. A., Terry, K. L., Boynton-Jarrett, R., Missmer, S. A., «Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of uterine leiomyomata in the Nurses' Health Study II», en *American Journal of Epidemiology*, 179 (2), 2014, págs. 186-191.
8. Hatch, E. E., Troisi, R., Palmer, J. R., *et al.*, «Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of obesity in adult women», en *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 6 (3), 2015, págs. 201-207.
9. Palmer, J. R., Herbst, A. L., Noller, K. L., *et al.*, «Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: A cohort study», en *Environmental Health*, 8, 2009, pág. 37.
10. Troisi, R., Titus, L., Hatch, E. E., *et al.*, «A prospective cohort study of prenatal diethylstilbestrol exposure and cardiovascular disease risk», en *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103 (1), 2018, págs. 206-212.
11. Kalfa, N., Paris, F., Soyer-Gobillard, M. O., *et al.*, «Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: A multigenerational national cohort study», en *Fertility and Sterility*, 95 (8), 2011, págs. 2574-2577.
12. Vandenberg, L. N., Maffini, M. V., Sonnenschein, C., *et al.*, «Bisphenol-A and the great divide: A review of controversies in the field of endocrine disruption», en *Endocrine Reviews*, 30 (1), 2009, págs. 75-95.
13. El informe elaborado por Herbst y sus colegas engendró toda una línea de investigación en el Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental encabezada por John Maclachlan y Retha Newbold. Empezamos a advertir que los trabajadores podían padecer consecuencias similares de vertidos industriales, como es el caso de una sustancia llamada Kepone, que se utiliza para sintetizar un pesticida llamado Mirex. Una serie de conferencias científicas sobre estrógenos en el medio ambiente reunió a biólogos del comportamiento, bioquímicos y otros científicos, lo que desencadenó que se reconocieran cada vez más sustancias químicas que presentaban actividad estrogénica a pesar de tener estructuras químicas distintas.
14. Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N., Skakkebaek, N. E., «Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years», en *BMJ*, 305 (6854), 1992, págs. 609-613.
15. Levine, H., Jorgensen, N., Martino-Andrade, A., *et al.*, «Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis», en *Human Reproduction Update*, 23 (6), 2017, págs. 646-659.
16. Colborn, T., Dumanoski, D., Myers, J. P., *Our stolen future: Are we threatening our fertility, intelligence, and survival? A scientific detective story*, Boston, Massachusetts, Little, Brown, 1996.
17. Whyatt, R. M., Rauh, V., Barr, D. B., *et al.*, «Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort», en *Environmental Health Perspectives*, 112 (10), 2004, págs. 1125-1132.
18. Rauh, V., Arunajadai, S., Horton, M., *et al.*, «Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide», en *Environmental Health Perspectives*, 119, 2011, págs. 1196-1201.

19. Eskenazi, B., Marks, A. R., Bradman, A., *et al.*, «Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children», en *Environmental Health Perspectives*, 115 (5), 2007, págs. 792-798.
20. Engel, S. M., Wetmur, J., Chen, J., *et al.*, «Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood», en *Environmental Health Perspectives*, 119 (8), 2011, págs. 1182-1188.
21. Rauh, V. A., Perera, F. P., Horton, M. K., *et al.*, «Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide», en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109 (20), 2012, págs. 7871-7876.
22. Rauh, V. A., Garcia, W. E., Whyatt, R. M., *et al.*, «Prenatal exposure to the organophosphate pesticide chlorpyrifos and childhood tremor», en *Neurotoxicology*, 51, 2015, págs. 80-86.
23. Hunt, P. A., Koehler, K. E., Susiarjo, M., *et al.*, «Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse», en *Current Biology*, 13 (7), 2003, págs. 546-553.
24. De Vries, A., «Paracelsus. Sixteenth-century physician-scientist-philosopher», en *New York State Journal of Medicine*, 77 (5), 1977, 378-455.
25. Vandenberg, L., Colborn, T., Hayes, T., *et al.*, «Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses», en *Endocrinology Review*, 33 (3), 2012, págs. 378-455.
26. Birnbaum, L. S., «Environmental chemicals: Evaluating low-dose effects», en *Environmental Health Perspectives*, 120 (4), 2012, págs. A143-144.
27. Trasande, L., Vandenberg, L. N., Bourguignon, J. P., *et al.*, «Peer-reviewed and unbiased research, rather than “sound science”, should be used to evaluate endocrine-disrupting chemicals», en *Journal of Epidemiology and Community Health*, 70 (11), 2016, págs. 1051-1056.
28. Trasande, L., Attina, T. M., Blustein, J., «Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents», en *JAMA*, 308 (11), 2012, págs. 1113-1121.
29. Fagin, D., «Toxicology: The learning curve», en *Nature*, 490 (7421), 2012, págs. 462-465.
30. Vom Saal, F. S., Timms, B. G., Montano, M. M., Palanza, P., Thayer, K. A., Nagel, S. C., Dhar, M. D., Ganjam, V. K., Parmigiani, S., Welshons, W. V., «Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses», en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94 (5), 4 de marzo de 1997, págs. 2056-2061.
31. Vandenberg, L., Colborn, T., Hayes, T., *et al.*
32. Villar-Pazos, S., Martínez-Pinna, J., Castellano-Muñoz, M., *et al.*, «Molecular mechanisms involved in the nonmonotonic effect of bisphenol-a on ca²⁺ entry in mouse pancreatic beta-cells», en *Scientific Reports*, 7 (1), 2017, pág. 11770.
33. Tavernise, S., «FDA makes it official: BPA can't be used in baby bottles and cups», en *New York Times*, 17 de julio de 2012, <www.nytimes.com/2012/07/18/science/fda-bans-bpa-from-baby-bottles-and-sippy-cups.html> (consultado el 18 de julio de 2012).

34. U.S. PIRG, «FDA's BPA ban: A small, late step in the right direction», 2018, <<https://uspirg.org/blogs/blog/usp/fda%E2%80%99s-bpa-ban-small-latestep-right-direction>>.
35. Safer States, Adopted Policy, disponible en <<http://www.saferstates.com/bill-tracker/>> (consultado el 8 de enero de 2016).
36. Wheeler, L. Boxer, «Chemical bill came from industry», en *The Hill*, 17 de marzo de 2015.
37. Trasande, L., «Updating the Toxic Substances Control Act to protect human health», en *JAMA*, 315 (15), 2016, págs. 1565-1566.
38. En los estudios de la Administración de Alimentos y Medicamentos, también se administraron tratamientos a algunos animales basados en sustancias de las que se sabe que inducen los mismos cambios que ponen en duda el uso del BPA. Estos estudios de «control positivo» se parecen mucho a las pruebas que en ocasiones llevamos a cabo con pacientes con quienes queremos asegurarnos del todo de que sus pruebas de tuberculosis son negativas. A veces, a los pacientes inmunocomprometidos se les inyecta una pequeña dosis de algún agente al que ya estén inmunizados, como las paperas. Si reaccionan a las paperas, pero no a la prueba del PPD que utilizamos para comprobar la presencia de tuberculosis, puedes estar seguro de que no has diagnosticado a alguien incorrectamente de estar libre de tuberculosis. De una forma similar, para poner a prueba los efectos del BPA en los cerebros de los roedores, los científicos de la Administración de Alimentos y Medicamentos administraron BPA a un grupo, y a otro le dieron una medicación de la que se sabe que induce unos efectos en el cerebro llamados propiltiouracilo, el cual actúa contra la hormona tiroidea. En estos estudios de la Administración, algunos de los «controles positivos» fueron negativos, igual que ocurrió con los roedores expuestos al BPA. Los resultados de los estudios de la Administración se interpretaron incorrectamente para decir que el BPA no tiene efecto alguno, cuando una interpretación perfectamente razonable y responsable de los resultados negativos en los controles positivos es no interpretar nada en absoluto. Sencillamente, no sabemos qué fue lo que ocurrió.
39. Teeguarden, J. G., Twaddle, N. C., Churchwell, M. I., *et al.*, «24-hour human urine and serum profiles of bisphenol A: Evidence against sublingual absorption following ingestion in soup», en *Toxicology and Applied Pharmacology*, 288 (2), 2015, págs. 131-142.
40. Abbasi, J., «Scientists call FDA statement on bisphenol A safety premature», en *JAMA*, 2018, <https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2675909/jama_Abbasi_2018_mn_180018.pdf>.
41. *Planet in Peril*. Emitido el 23 de abril de 2008, CNN.com—Transcripciones, <<http://transcripts.cnn.com/TRANSCRIPTS/0804/23/acd.02.html>>.
42. Hauser, R., Skakkebaek, N. E., Hass, U., *et al.*, «Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union», en *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100 (4), 2015, págs. 1267-1277.
43. La Organización Mundial de la Salud ha desarrollado un enfoque para evaluar los estudios en humanos sobre la contaminación del aire para, literalmente, poner nota a la evidencia (véanse notas 42-47 para más información sobre el Grupo de Trabajo GRADE). La Agencia de Protección Ambiental Danesa y el Programa Toxicológico Nacional se encuentran entre las organizaciones que han encabezado esfuerzos similares para medir la calidad de los estudios individuales y extraer alguna conclusión sobre la solidez relativa de la ciencia que vincula las sustancias químicas a efectos potenciales en la salud humana.
44. Trasande, L., Zoeller, R. T., Hass, U., *et al.*, «Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis», en *Andrology*, 2016.

45. Bellanger, M., Demeneix, B., Grandjean, P., *et al.*, «Neurobehavioral deficits, diseases and associated costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union», en *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015, jc20144323.
46. Hauser, R., Skakkebaek, N. E., Hass, U., *et al.*, «Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union».
47. Hunt, P. A., Sathyanarayana, S., Fowler, P. A., Trasande, L., «Female reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union», en *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101 (4), 2016, págs. 1562-1570.
48. Legler, J., Fletcher, T., Govarts, E., *et al.*, «Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union», en *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015, jc20144326.
49. Trasande, L., Zoeller, R. T., Hass, U., *et al.*, «Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine disruptor chemicals in the European Union», en *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100 (4), 2015, págs. 1245-1255.
1. Nelson, K. B., Ellenberg, J. H., «Predictors of epilepsy in children who have had febrile seizures», en *New England Journal of Medicine*, 295, 1976, págs. 1029-1033.
2. @CDCgov, «Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States», 2014.
3. Visser, S. N., Danielson, M. L., Bitsko, R. H., *et al.*
4. Demeneix, B., *Losing our minds: Chemical pollution and the mental health of future generations*, Oxford, Reino Unido, Oxford University Press, 2014.
5. Hinton, C. F., Harris, K. B., Borgfeld, L., *et al.*, «Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: Data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas», en *Pediatrics*, 125, 2010, suplemento 2, págs. S37-47.
6. Bernal, J., «In memoriam: Gabriella Morreale de Escobar», en *European Thyroid Journal*, 7 (2), 2018, págs. 109-110.
7. Haddow, J. E., Palomaki, G. E., Allan, W. C., *et al.*, «Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child», en *New England Journal of Medicine*, 341 (8), 1999, págs. 549-555.
8. Peeters, R. P., «Subclinical hypothyroidism», en *New England Journal of Medicine*, 376 (26), 2017, págs. 2556-2565, <<http://dxdoiorg/101056/NEJMcp1611144>>.
9. Korevaar, T. I. M., Medici, M., Visser, T. J., *et al.*, «Thyroid disease in pregnancy: New insights in diagnosis and clinical management», en *Nature Reviews Endocrinology*, 13 (10), 2017, pág. 610.
10. Bellanger, M., Demeneix, B., Grandjean, P., *et al.*

11. Casey, B. M., Thom, E. A., Peaceman, A. M., *et al.*, «Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy», en *New England Journal of Medicine*, 376, 2017, págs. 815-825, <<http://dx.doi.org/101056/NEJMoa1606205>>.
12. Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (Secretaría de la Convención de Estocolmo). Convenio de Estocolmo sobre los Contaminantes Orgánicos Persistentes. Disponible en <<http://chm.pops.int/default.aspx>> (consultado el 8 de diciembre de 2010).
13. Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., «Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero», en *New England Journal of Medicine*, 335 (11), 1996, pág. 783.
14. Naveau, E., Pinson, A., Gerard, A., *et al.*, «Alteration of rat fetal cerebral cortex development after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls», en *PLoS One*, 9 (3), 2014, pág. e91903.
15. Gauger, K. J., Kato, Y., Haraguchi, K., *et al.*, «Polychlorinated biphenyls (PCBs) exert thyroid hormone-like effects in the fetal rat brain but do not bind to thyroid hormone receptors», en *Environmental Health Perspectives*, 112 (5), 2004, págs. 516-523.
16. Zoeller, R. T., Dowling, A. L. S., Herzig, C. T. A., *et al.*, «Thyroid hormone, brain development, and the environment», en *Environmental Health Perspectives*, 110 (s3), 2002, págs. 355-361.
17. Hill, A.
18. Síntesis de la Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas. [Resúmenes y Fichas Técnicas.] 2018; <<https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-federal-insecticide-fungicide-and-rodenticide-act>>.
19. Čolović, M. B., Krstić, D. Z., Lazarević-Pašti, T. D., Bondžić, A. M., Vasić, V. M., «Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology», en *Curr Neuropharmacol*, 11 (3), 2013, págs. 315-335.
20. De Angelis, S., Tassinari, R., Maranghi, F., *et al.*, «Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in CD-1 mice», en *Toxicological Sciences*, 108 (2), 2009, págs. 311-319.
21. Levin, E. D., Addy, N., Baruah, A., *et al.*, «Prenatal chlorpyrifos exposure in rats causes persistent behavioral alterations», en *Neurotoxicology and Teratology*, 24 (6), 2002, págs. 733-741.
22. Berbel, P., Auso, E., García-Velasco, J. V., *et al.*, «Role of thyroid hormones in the maturation and organisation of rat barrel cortex», en *Neuroscience*, 107 (3), 2001, págs. 383-394.
23. Este proyecto no habría sido posible sin el apoyo de dos destacados científicos que han desempeñado sendos papeles cruciales en la comprensión de los efectos de las sustancias químicas en la hormona tiroidea y en el desarrollo cerebral en animales. Tom Zoeller es profesor de biología en la Universidad de Massachusetts en Amherst, y lideró el grupo que redactó el informe del Programa de las Naciones Unidas sobre el Medio Ambiente y de la Organización Mundial de la Salud en 2012 que colocó la disrupción endocrina en el mapa de la salud pública global. La británica Barbara Demeneix es bióloga y endocrinóloga en el Muséum d'Histoire Naturelle, la versión parisina del Museo de Historia Natural de Estados Unidos. Nos acompañaron en este proyecto la economista francesa Martine Bellanger y el epidemiólogo danés Phillippe Grandjean, quien divide su tiempo entre la Escuela de Salud Pública Harvard T.H. Chan y la Universidad del Sur de Dinamarca.

- [24.](#) Bellanger, M., Demeneix, B., Grandjean, P., *et al.*
- [25.](#) Rauh, V. A., Perera, F. P., Horton, M. K., *et al.*
- [26.](#) Bellanger, M., Demeneix, B., Grandjean, P., *et al.*
- [27.](#) Grosse, S. D., Matte, T. D., Schwartz, J., *et al.*
- [28.](#) Revkin, A. C., «E.P.A., citing risks to children, signs accord to limit insecticide», en *New York Times*, 9 de junio de 2000.
- [29.](#) Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, «Food Quality Protection Act (FQPA) of 1996», 1996, disponible en <<http://www.epa.gov/pesticides/regulating/laws/fqpa/>> (consultado el 2 de febrero de 2009).
- [30.](#) Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, «EPA administrator Pruitt denies petition to ban widely used pesticide» [declaraciones, testimonio y transcripciones]. 2017, <<https://www.epa.gov/newsreleases/epa-administrator-pruitt-denies-petition-ban-widely-used-pesticide-0>>.
- [31.](#) Seufert, V., Ramankutty, N., Foley, J. A., «Comparing the yields of organic and conventional agricultura», en *Nature*, 485, 2012, págs. 229-232.
- [32.](#) Oficina del Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Derechos Humanos, Relator Especial de las Naciones Unidas sobre el derecho a la alimentación, 2017, <<http://www.ohchr.org/EN/Issues/Food/Pages/FoodIndex.aspx>> (consultado el 29 de junio de 2017).
- [33.](#) Trasande, L., «When enough data are not enough to enact policy: The failure to ban chlorpyrifos».
- [34.](#) Lu, C., Toepel, K., Irish, R., *et al.*, «Organic diets significantly lower children's dietary exposure to organophosphorus pesticides», en *Environmental Health Perspectives*, 114 (2), 2006, págs. 260-263.
- [35.](#) Bradman, A., Quiros-Alcala, L., Castorina, R., *et al.*, «Effect of organic diet intervention on pesticide exposures in young children living in low-income urban and agricultural communities», en *Environmental Health Perspectives*, 123 (10), 2015, págs. 1086-1093.
- [36.](#) Bellanger, M., Demeneix, B., Grandjean, P., *et al.*,
- [37.](#) Herbstman, J. B., Sjödin, A., Kurzon, M., *et al.*, «Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment», en *Environmental Health Perspectives*, 118 (5), 2010, págs. 712-719.
- [38.](#) Eskenazi, B., Chevrier, J., Rauch, S. A., *et al.*, «In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS study», en *Environmental Health Perspectives*, 121 (2), 2013, págs. 257-262.
- [39.](#) Chen, A., Yolton, K., Rauch, S. A., *et al.*, «Prenatal polybrominated diphenyl ether exposures and neurodevelopment in U.S. children through 5 years of age: The HOME study», en *Environmental Health Perspectives*, 122 (8), 2014, págs. 856-862.

40. Gascón, M., Vrijheid, M., Martínez, D., *et al.*, «Effects of pre and postnatal exposure to low levels of polybromodiphenyl ethers on neurodevelopment and thyroid hormone levels at 4 years of age», en *Environment International*, 37 (3), 2011, págs. 605-611.
41. Gascón, M., Vrijheid, M., Martínez, D., *et al.*
42. Attina, T. M., Hauser, R., Sathyanarayana, S., *et al.*
43. @kqed, «It's official: Toxic flame retardants no longer required in furniture».
44. Gomis, M. I., Vestergren, R., Borg, D., *et al.*, «Comparing the toxic potency in vivo of long-chain perfluoroalkyl acids and fluorinated alternatives», en *Environment International*, 113, 2018, págs. 1-9.
45. Beekman, M., Zweers, P., Muller, A., *et al.*, «Evaluation of substances used in the GenX technology by Chemours, Dordrecht—RIVM», 2016, <https://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Reports/2016/december/Evaluation_of_substances_used_in_the_GenX_technology_by_Chemours_Dordrecht>.
46. Lerner, S., «New Teflon toxin found in North Carolina drinking water», 2018, <<https://theintercept.com/2017/06/17/new-teflon-toxin-found-in-northcarolina-drinking-water/>>.
47. Kim, S., Jung, J., Lee, I., *et al.*, «Thyroid disruption by triphenyl phosphate, an organophosphate flame retardant, in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/ larvae, and in GH3 and FRTL-5 cell lines», en *Aquatic Toxicology*, 160, 2015, págs. 188-196.
48. Chen, A., Yolton, K., Rauch, S. A., *et al.*
49. Gascón, M., Vrijheid, M., Martínez, D., *et al.*
50. Marks, A. R., Harley, K., Bradman, A., *et al.*, «Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: The CHAMACOS study», en *Environmental Health Perspectives*, 118 (12), 2010, págs. 1768-1774.
51. McDonald, M. P., Wong, R., Goldstein, G., *et al.*, «Hyperactivity and learning deficits in transgenic mice bearing a human mutant thyroid hormone beta1 receptor gene», en *Learning & Memory*, 5 (4), 1998, págs. 289-301.
52. Akaike, M., Kato, N., Ohno, H., *et al.*, «Hyperactivity and spatial maze learning impairment of adult rats with temporary neonatal hypothyroidism», en *Neurotoxicology and Teratology*, 13 (3), 1991, págs. 317-322.
53. Kiguchi, M., Fujita, S., Oki, H., *et al.*, «Behavioural characterisation of rats exposed neonatally to bisphenol-A: Responses to a novel environment and to methylphenidate challenge in a putative model of attention-deficit hyperactivity disorder», en *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 115 (7), 2008, págs. 1079-1085.
54. Sazonova, N. A., DasBanerjee, T., Middleton, F. A., *et al.*, «Transcriptome-wide gene expression in a rat model of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: Rats developmentally exposed to polychlorinated biphenyls», en *American Journal of Medical Genetics Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 156b (8), 2011, págs. 898-912.

55. Miodovnik, A., Engel, S. M., Zhu, C., *et al.*, «Endocrine disruptors and childhood social impairment», en *Neurotoxicology*, 32 (2), 2011, págs. 261-267.
56. Braun, J. M., Kalkbrenner, A. E., Just, A. C., *et al.*, «Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4-and 5-year-old children: The HOME study», en *Environmental Health Perspectives*, 122 (5), 2014, págs. 513-520.
1. Hales, C. M., Fryar, C. D., Carroll, M. D., *et al.*, «Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007-2008 to 2015-2016», en *JAMA*, 319 (16), 2018, págs. 1723-1725.
2. Cawley, J., Meyerhoefer, C., «The medical care costs of obesity: An instrumental variables approach», en *Journal of Health Economics*, 31 (1), 2012, págs. 219-230.
3. Brown, R. E., Sharma, A. M., Ardern, C. I., *et al.*, «Secular differences in the association between caloric intake, macronutrient intake, and physical activity with obesity», en *Obesity Research & Clinical Practice*, 10 (3), 2016, págs. 243-255.
4. Lustig, R. H., «Fructose: It's "alcohol without the buzz"», en *Advances in Nutrition*, 4 (2), 2013, págs. 226-235.
5. Redline, S., Tishler, P. V., Schluchter, M., *et al.*, «Risk factors for sleepdisordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems», en *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159 (5 Pt 1), 1999, págs. 1527-1532.
6. Gordon-Larsen, P., Nelson, M. C., Page, P., *et al.*, «Inequality in the built environment underlies key health disparities in physical activity and obesity», en *Pediatrics*, 117 (2), 2006, págs. 417-424.
7. Liu, G., Dhana, K., Furtado, J. D., *et al.*, «Perfluoroalkyl substances and changes in body weight and resting metabolic rate in response to weight-loss diets: A prospective study», en *PLoS Medicine*, 15 (2), 2018, pág. e1002502.
8. Barker, D. J., Osmond, C., «Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales», en *Lancet*, 1 (8489), 1986, págs. 1077-1081.
9. Hales, C. N., Barker, D. J. P., «The thrifty phenotype hypothesis type 2 diabetes», en *British Medical Bulletin*, 60 (1), 2001, págs. 5-20.
10. Vaag, A. A., Grunnet, L. G., Arora, G. P., Brøns, C., «The thrifty phenotype hypothesis revisited», en *Diabetologia*, 55 (8), 2012, págs. 2085-2088.
11. Haugen, A. C., Schug, T. T., Collman, G., *et al.*, «Evolution of DOHaD: The impact of environmental health sciences», en *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 6 (2), 2015, págs. 55-64.
12. Trasande, L., Cronk, C., Durkin, M., *et al.*, «Environment, obesity and the National Children's Study», en *Environmental Health Perspectives*, 117 (2), 2009, págs. 159-166.
13. Reardon, S., «NIH ends longitudinal children's study», en *Nature*, 12 de diciembre de 2014.
14. Mayer-Davis, E. J., Lawrence, J. M., Dabelea, D., *et al.*, «Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012», en *New England Journal of Medicine*, 376 (15), 2017, págs. 1419-1429.

15. Ruiz, D., Becerra, M., Jagai, J. S., *et al.*, «Disparities in environmental exposures to endocrine-disrupting chemicals and diabetes risk in vulnerable populations», en *Diabetes Care*, 41 (1), 2018, págs. 193-205.
16. Janesick, A., Blumberg, B., «Obesogens, stem cells and the developmental programming of obesity», en *International Journal of Andrology*, 35 (3), 2012, págs. 437-448.
17. Kirchner, S., Kieu, T., Chow, C., *et al.*, «Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes», en *Molecular Endocrinology*, 24 (3), 2010, págs. 526-539.
18. Sathyanarayana, S., «Phthalates and children's health», en *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 38 (2), 2008, págs. 34-49.
19. Serrano, S. E., Braun, J., Trasande, L., *et al.*, «Phthalates and diet: A review of the food monitoring and epidemiology data», en *Environmental Health*, 13 (1), 2014, pág. 43.
20. Ferguson, K. K., Loch-Carusio, R., Meeker, J. D., «Urinary phthalate metabolites in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress from NHANES 1999-2006», en *Environmental Research*, 111 (5), 2011, págs. 718-726.
21. Ceriello, A., Motz, E., «Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited», en *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24 (5), 2004, págs. 816-823.
22. Posnack, N. G., Lee, N. H., Brown, R., *et al.*, «Gene expression profiling of DEHP-treated cardiomyocytes reveals potential causes of phthalate arrhythmogenicity», en *Toxicology*, 279 (1-3), 2011, págs. 54-64.
23. Meeker, J. D., Ferguson, K. K., «Urinary phthalate metabolites are associated with decreased serum testosterone in men, women, and children from NHANES 2011-2012», en *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99 (11), 2014, págs. 4346-4352.
24. Pan, G., Hanaoka, T., Yoshimura, M., *et al.*, «Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): A cross-sectional study in China», en *Environmental Health Perspectives*, 114 (11), 2006, págs. 1643-1648.
25. Holmboe, S. A., Skakkebaek, N. E., Juul, A., *et al.*, «Individual testosterone decline and future mortality risk in men», en *European Journal of Endocrinology*, 178 (1), 2018, págs. 123-130.
26. Kelly, D. M., Jones, T. H., «Testosterone: A vascular hormone in health and disease», en *Journal of Endocrinology*, 217 (3), 2013, págs. R47-71.
27. Oskui, P. M., French, W. J., Herring, M. J., *et al.*, «Testosterone and the cardiovascular system: A comprehensive review of the clinical literature», en *Journal of the American Heart Association*, 2 (6), 2013, pág. e000272.
28. Morgentaler, A., Traish, A., Kacker, R., «Deaths and cardiovascular events in men receiving testosterone», en *JAMA*, 311 (9), 2018, págs. 961-962.
29. Miner, M., Morgentaler, A., Khera, M., *et al.*, «The state of testosterone therapy since the FDA's 2015 labeling changes: Indications and cardiovascular risk», en *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 2018.

- [30.](#) Vigen, R., O'Donnell, C. I., Baron, A. E., *et al.*, «Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels», en *JAMA*, 310 (17), 2013, págs. 1829-1836.
- [31.](#) Yeap, B. B., «Testosterone and ill-health in aging men», en *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*, 5 (2), 2009, págs. 113-121.
- [32.](#) Kelly, D. M., Jones, T. H.
- [33.](#) Legler, J., Fletcher, T., Govarts, E., *et al.*, «Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union», en *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100 (4), 2015, págs. 1278-1288. Los expertos que examinaron los disruptores endocrinos como riesgos cardiovasculares y obesógenos lo hicieron bajo la supervisión de Juliette Legler, una investigadora fantástica y con una enorme energía que ahora trabaja en la Universidad de Utrecht en los Países Bajos. Juliette es una de las pocas investigadoras que ha sido capaz de fusionar el trabajo de laboratorio (o toxicología) con los estudios en humanos (o epidemiología). Miquel Porta, médico-científico catalán, nos entretuvo durante el duro periodo de deliberaciones con su irónico sentido del humor. Tony Fletcher, epidemiólogo de la Escuela de Higiene Tropical y Medicina de Londres, conocido por sus estudios de los PFOA y otros PFAS «de larga estela» en una comunidad amplia en Virginia occidental que vivía cerca de una planta que contaminó su abastecimiento de agua, terminó cogiéndole cariño al proyecto y nos ayudó a mantener un enfoque muy cuidadoso y conservador. Tuvimos la maravillosa suerte de contar con Eva Govarts, una científica belga que nos ayudó a tener en cuenta los datos disponibles sobre exposiciones relevantes y se aseguró de que tuviéramos los mejores datos disponibles sobre los que basar nuestras estimaciones. Tras un *tour* por los canales de lo más «*lekker*» tras el segundo encuentro, nos dimos cuenta de que disfrutábamos trabajando juntos y quisimos seguir, pero tuvimos que volver a nuestros trabajos diarios, ya que la participación en este proyecto no estaba remunerada.
- [34.](#) Philips, E. M., Jaddoe, V. W. V., Trasande, L., «Effects of early exposure to phthalates and bisphenols on cardiometabolic outcomes in pregnancy and childhood», en *Reproductive Toxicology*, 68, 2017, págs. 105-118.
- [35.](#) Song, Y., Hauser, R., Hu, F. B., *et al.*, «Urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites and weight change: A prospective investigation in US women», en *International Journal of Obesity (London)*, 38 (12), 2014, págs. 1532-1537.
- [36.](#) Lind, P. M., Roos, V., Ronn, M., *et al.*, «Serum concentrations of phthalate metabolites are related to abdominal fat distribution two years later in elderly women», en *Environmental Health*, 11 (1), 2012, pág. 21.
- [37.](#) Hill, A.
- [38.](#) Stahlhut, R. W., van Wijngaarden, E., Dye, T. D., *et al.*, «Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males», en *Environmental Health Perspectives*, 115 (6), 2007, págs. 876-882.
- [39.](#) Trasande, L., Attina, T. M., Sathyanarayana, S., *et al.*, «Race/ethnicity-specific associations of urinary phthalates with childhood body mass in a nationally representative sample», en *Environmental Health Perspectives*, 121 (4), 2013, págs. 501-506.
- [40.](#) Trasande, L., Spanier, A. J., Sathyanarayana, S., *et al.*, «Urinary phthalates and increased insulin resistance in adolescents», en *Pediatrics*, 132 (3), 2013, págs. e646-655.

41. Trasande, L., Sathyanarayana, S., Spanier, A. J., *et al.*, «Urinary phthalates are associated with higher blood pressure in childhood», en *Journal of Pediatrics*, 163 (3), 2013, págs. 747-753.e741.
42. Attina, T. M., Trasande, L., «Association of exposure to di-2-ethyl-hexylphthalate replacements with increased insulin resistance in adolescents from NHANES 2009-2012», en *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100 (7), 2015, págs. 2640-2650.
43. Trasande, L., Attina, T. M., «Association of exposure to di-2-ethyl-hexylphthalate replacements with increased blood pressure in children and adolescents», en *Hypertension*, 66 (2), 2015, págs. 301-308.
44. GBD Risk Factors Collaborators, Forouzanfar, M. H., Alexander, L., *et al.*, «Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013», en *Lancet*, 386 (10010), 2015, págs. 2287-2323.
45. Schultz, T. W., Sinks, G. D., «Xenoestrogenic gene expression: Structural features of active polycyclic aromatic hydrocarbons», en *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21 (4), 2002, págs. 783-786.
46. Vinggaard, A. M., Hnida, C., Larsen, J. C., «Environmental polycyclic aromatic hydrocarbons affect androgen receptor activation in vitro», en *Toxicology*, 145 (2-3), 2000, págs. 173-183.
47. Sun, H., Shen, O.-X., Xu, X.-L., *et al.*, «Carbaryl, 1-naphthol and 2-naphthol inhibit the beta-1 thyroid hormone receptor-mediated transcription in vitro», en *Toxicology*, 249 (2-3), 2008, págs. 238-242.
48. Kim, J. H., Yamaguchi, K., Lee, S. H., *et al.*, «Evaluation of polycyclic aromatic hydrocarbons in the activation of early growth response-1 and peroxisome proliferator activated receptors», en *Toxicological Sciences*, 85 (1), 2005, págs. 585-593.
49. Rundle, A., Hoepner, L., Hassoun, A., *et al.*, «Association of childhood obesity with maternal exposure to ambient air polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy», en *American Journal of Epidemiology*, 175 (11), 2012, págs. 1163-1172.
50. Wolf, K., Popp, A., Schneider, A., *et al.*, «Association between long-term exposure to air pollution and biomarkers related to insulin resistance, subclinical inflammation, and adipokines», en *Diabetes*, 65 (11), 2016, págs. 3314-3326.
51. Rajagopalan, S., Brook, R. D., «Air pollution and type 2 diabetes: Mechanistic insights», en *Diabetes*, 61 (12), 2012, págs. 3037-3045.
52. Hu, F. B., Satija, A., Manson, J. E., «Curbing the diabetes pandemic: The need for global policy solutions», en *JAMA*, 313 (23), 2015, págs. 2319-2320.
53. Masuno, H., Kidani, T., Sekiya, K., *et al.*, «Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes», en *Journal of Lipid Research*, 43 (5), 2002, págs. 676-684.
54. Sakurai, K., Kawazuma, M., Adachi, T., *et al.*, «Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes», en *British Journal of Pharmacology*, 141 (2), 2004, págs. 209-214.

- [55.](#) Hugo, E. R., Brandebourg, T. D., Woo, J. G., *et al.*, «Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes», en *Environmental Health Perspectives*, 116 (12), 2008, págs. 1642-1647.
- [56.](#) Schechter, A., Malik, N., Haffner, D., *et al.*, «Bisphenol A (BPA) in U.S. food», en *Environmental Science & Technology*, 44 (24), 2010, págs. 9425-9430.
- [57.](#) Morgan, M. K., Jones, P. A., Calafat, A. M., *et al.*, «Assessing the quantitative relationships between preschool children's exposures to bisphenol A by route and urinary biomonitoring», en *Environmental Science & Technology*, 45 (12), 2011, págs. 5309-5316.
- [58.](#) Schechter, A., Malik, N., Haffner, D., *et al.*
- [59.](#) Wassenaar, P. N. H., Trasande, L., Legler, J., «Systematic review and meta-analysis of early-life exposure to bisphenol A and obesity-related outcomes in rodents», en *Environmental Health Perspectives*, 125 (10), 2017, pág. 106001.
- [60.](#) Hoepner, L. A., Whyatt, R. M., Widen, E. M., *et al.*, «Bisphenol A and adiposity in an inner-city birth cohort», en *Environmental Health Perspectives*, 124 (10), 2016, págs. 1644-1650.
- [61.](#) Valvi, D., Casas, M., Méndez, M. A., *et al.*, «Prenatal bisphenol A urine concentrations and early rapid growth and overweight risk in the offspring», en *Epidemiology*, 24 (6), 2013, págs. 791-799.
- [62.](#) Harley, K. G., Aguilar Schall, R., Chevrier, J., *et al.*, «Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and body mass index in childhood in the CHAMACOS cohort», en *Environmental Health Perspectives*, 121 (4), 2013, págs. 514-520.
- [63.](#) Braun, J. M., Lanphear, B. P., Calafat, A. M., *et al.*, «Early-life bisphenol A exposure and child body mass index: A prospective cohort study», en *Environmental Health Perspectives*, 122 (11), 2014, págs. 1239-1245.
- [64.](#) Stahlhut, R. W., Welshons, W. V., Swan, S. H., «Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both», en *Environmental Health Perspectives*, 117 (5), 2009, págs. 784-789.
- [65.](#) Snijder, C. A., Heederik, D., Pierik, F. H., *et al.*, «Fetal growth and prenatal exposure to bisphenol A: The generation R study», en *Environmental Health Perspectives*, 121 (3), 2013, págs. 393-398.
- [66.](#) Hoepner, L. A., Whyatt, R. M., Widen, E. M., *et al.*
- [67.](#) Melzer, D., Rice, N. E., Lewis, C., *et al.*, «Association of urinary bisphenol A concentration with heart disease: Evidence from NHANES 2003/06», en *PLoS One*, 5 (1), 2010, pág. e8673.
- [68.](#) Melzer, D., Gates, P., Osborn, N. J., *et al.*, «Urinary bisphenol A concentration and angiography-defined coronary artery stenosis», en *PLoS One*, 7 (8), 2012, pág. e43378.
- [69.](#) Melzer, D., Osborne, N. J., Henley, W. E., *et al.*, «Urinary bisphenol A concentration and risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women», en *Circulation*, 125 (12), 2012, págs. 1482-1490.

- [70.](#) Trasande, L., «Further limiting bisphenol A in food uses could provide health and economic benefits», en *Health Affairs (Millwood)*, 33 (2), 2014, págs. 316-323.
- [71.](#) Harley, K. G., Kogut, K., Madrigal, D. S., *et al.*, «Reducing phthalate, paraben, and phenol exposure from personal care products in adolescent girls: Findings from the HERMOSA Intervention Study», en *Environmental Health Perspectives*, 124 (10), 2016, págs. 1600-1607.
- [72.](#) Rudel, R. A., Gray, J. M., Engel, C. L., *et al.*, «Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethoxyhexyl) phthalate exposure: Findings from a dietary intervention», en *Environmental Health Perspectives*, 119 (7), 2011, págs. 914-920.
- [73.](#) Serrano, S. E., Braun, J., Trasande, L., *et al.*
- [74.](#) Ax, E., Lampa, E., Lind, L., *et al.*, «Circulating levels of environmental contaminants are associated with dietary patterns in older adults», en *Environment International*, 75, 2015, págs. 93-102.
- [75.](#) Sjogren, P., Montse, R., Lampa, E., *et al.*, «Circulating levels of perfluoroalkyl substances are associated with dietary patterns —A cross sectional study in elderly Swedish men and women», en *Environmental Research*, 150, 2016, págs. 59-65.
- [76.](#) Dolinoy, D. C., Huang, D., Jirtle, R. L., «Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development», en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104 (32), 2007, págs. 13056-13061.
- [77.](#) Doerr, A., «Global metabolomics», en *Nature Methods*, 14 (1), 2016, pág. 32.
- [78.](#) Trasande, L., «Further limiting bisphenol A in food uses could provide health and economic benefits».
- [79.](#) Kuruto-Niwa, R., Nozawa, R., Miyakoshi, T., *et al.*, «Estrogenic activity of alkylphenols, bisphenol S, and their chlorinated derivatives using a GFP expression system», en *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19 (1), 2005, págs. 121-130.
- [80.](#) Chen, M. Y., Ike, M., Fujita, M., «Acute toxicity, mutagenicity, and estrogenicity of bisphenol-A and other bisphenols», en *Environmental Toxicology*, 17 (1), 2002, págs. 80-86.
- [81.](#) Yoshihara, S., Mizutare, T., Makishima, M., *et al.*, «Potent estrogenic metabolites of bisphenol A and bisphenol B formed by rat liver S9 fraction: Their structures and estrogenic potency», en *Toxicological Sciences*, 78 (1), 2004, págs. 50-59.
- [82.](#) Okuda, K., Fukuuchi, T., Takiguchi, M., *et al.*, «Novel pathway of metabolic activation of bisphenol A-related compounds for estrogenic activity», en *Drug Metabolism and Disposition*, 39 (9), 2011, págs. 1696-1703.
- [83.](#) Audebert, M., Dolo, L., Perdu, E., *et al.*, «Use of the gH2AX assay for assessing the genotoxicity of bisphenol A and bisphenol F in human cell lines», en *Archives of Toxicology*, 85 (11), 2011, págs. 1463-1473.
- [84.](#) Danzl, E., Sei, K., Soda, S., *et al.*, «Biodegradation of bisphenol A, bisphenol F and bisphenol S in seawater», en *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6 (4), 2009, págs. 1472-1484.

85. Ike, M., Chen, M. Y., Danzl, E., *et al.*, «Biodegradation of a variety of bisphenols under aerobic and anaerobic conditions», en *Water Science and Technology*, 53 (6), 2006, págs. 153-159.
1. Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N., Skakkebaek, N. E.
2. Skakkebaek, N. E., Rajpert-De Meyts, E., Main, K. M., «Testicular dysgenesis syndrome: An increasingly common developmental disorder with environmental aspects», en *Human Reproduction*, 16 (5), 2001, págs. 972-978.
3. Bergman, A., Heindel, J. J., Jobling, S., *et al.*, «State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012», en Organización Mundial de la Salud y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, 2013.
4. Paulozzi, L. J., Erickson, J. D., Jackson, R. J., «Hypospadias trends in two US surveillance systems», en *Pediatrics*, 100 (5), 1997, págs. 831-834.
5. Bergman, A., Heindel, J. J., Jobling, S., *et al.*
6. Holmes, L. Jr., Escalante, C., Garrison, O., *et al.*, «Testicular cancer incidence trends in the USA (1975-2004): Plateau or shifting racial paradigm?», en *Public Health*, 122 (9), 2008, págs. 862-872.
7. Wang, Z., McGlynn, K. A., Meyts, E. R.-D., *et al.*, «Meta-analysis of five genome-wide association studies identifies multiple new loci associated with testicular germ cell tumor», en *Nature Genetics*, 49 (7), 2017, pág. 1141.
8. McGlynn, K. A., Trabert, B., «Adolescent and adult risk factors for testicular cancer», en *Nature Reviews Urology*, 9 (6), 2012, págs. 339-349.
9. Bay, K., Main, K. M., Toppari, J., *et al.*, «Testicular descent: INSL3, testosterone, genes and the intrauterine milieu», en *Nature Reviews Urology*, 8 (4), 2011, págs. 187-196.
10. Trasande, L., «Clinical awareness of occupation-related toxic exposure», en *Virtual Mentor*, 8, 2006, págs. 723-728. Disponible en <<http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/16932.html>>
11. McGlynn, K. A., Trabert, B.
12. Íbid.
13. McGlynn, K. A., Quraishi, S. M., Graubard, B. I., *et al.*, «Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors», en *Journal of the National Cancer Institute*, 100 (9), 2008, págs. 663-671.
14. Purdue, M. P., Engel, L. S., Langseth, H., *et al.*, «Prediagnostic serum concentrations of organochlorine compounds and risk of testicular germ cell tumors», en *Environmental Health Perspectives*, 117 (10), 2009, págs. 1514-1519.
15. Hardell, L., Bavel, B., Lindstrom, G., *et al.*, «In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk», en *International Journal of Andrology*, 29 (1), 2006, págs. 228-234.

16. Stoker, T. E., Cooper, R. L., Lambright, C. S., *et al.*, «In vivo and in vitro anti-androgenic effects of DE-71, a commercial polybrominated diphenyl ether (PBDE) mixture», en *Toxicology and Applied Pharmacology*, 207 (1), 2005, págs. 78-88.
17. McGlynn, K. A., Trabert, B.
18. Testicular Cancer—Cancer Stat Facts, 2018, <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html>>.
19. Un corto paseo por Shattuck Street en Boston te llevaría del trabajo en el que terminé mis turnos quirúrgicos hasta la Escuela de Salud Pública Harvard T. H. Chan, donde mi futuro colega Russ Hauser acababa de terminar su formación doctoral en salud pública. Conocí a Russ y a Niels en un grupo de expertos que se organizó para analizar los disruptores endocrinos y la salud reproductiva masculina. Se unieron a nosotros Jorma Toppari, pediatra-científico finés; Andreas Kortenkamp, un toxicólogo alemán que trabajaba en la Universidad Brunel de Londres; Ulla Hass, toxicóloga reproductiva de Dinamarca; y dos compañeros de Niels, Anders Juul y Anna Maria Andersson.
20. Virtanen, H. E., Toppari, J., «Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism», en *Human Reproduction Update*, 14 (1), 2008, págs. 49-58.
21. Hauser, R., Skakkebaek, N. E., Hass, U., *et al.*
22. Goodyer, C. G., Poon, S., Aleksa, K., Hou, L., Aterhortua, V., *et al.*, «A casecontrol study of maternal polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposure and cryptorchidism in Canadian populations», en *Environmental Health Perspectives*, 125 (5), mayo de 2017, pág. 057004.
23. Poon, S., Koren, G., Carnevale, A., Aleksa, K., Ling, J., *et al.*, «Association of in utero exposure to polybrominated diphenyl ethers with the risk of hypospadias», en *JAMA Pediatrics*, 172 (9), 2018, págs. 851-856.
24. Whorton, M. D., «Male occupational reproductive hazards», en *Western Journal of Medicine*, 137 (6), 1982, págs. 521-524.
25. Chan, S. L., «Male infertility: Diagnosis and treatment», en *Canadian Family Physician*, 34, 1988, págs. 1735-1738.
26. Products—Vital Statistics Rapid Release—Nativity Quarterly Provisional Estimates, 2018, <<https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/nativity-dashboard.htm>>.
27. Chandra, A., Copen, C. E., Stephen, E. H., «Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: Data from the National Survey of Family Growth», en *National Health Statistics Report*, (67), 2013, págs. 1-19.
28. Slama, R., Hansen, O. K., Ducot, B., *et al.*, «Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nationwide basis», en *Human Reproduction*, 27 (5), 2012, págs. 1489-1498.
29. Sunderam, S., Kissin, D. M., Crawford, S. B., *et al.*, «Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2014», en *Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance Summaries*, 66 (6), 2017, págs. 1-24.

30. Bichell, R. E., «Average age of first-time moms keeps climbing in the U.S. NPR. 2018», en <https://www.npr.org/sections/health-shots/2016/01/14/462816458/average-age-of-first-time-moms-keeps-climbing-in-the-u-s>.
31. Schwartz, A., «People aren't having babies in Denmark so they made this hilariously provocative ad», en *Business Insider*, 2 de octubre de 2015, <http://www.businessinsider.com/do-it-for-denmark-ad-campaign-to-encourage-pregnancy-2015-10>.
32. Levine, H., Jorgensen, N., Martino-Andrade, A., et al.
33. Jurewicz, J., Radwan, M., Sobala, W., et al., «Human urinary phthalate metabolites level and main semen parameters, sperm chromatin structure, sperm aneuploidy and reproductive hormones», en *Reproductive Toxicology (Elmsford, NY)*, 42, 2013, págs. 232-241.
34. Wirth, J. J., Rossano, M. G., Potter, R., et al., «A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality», en *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 54 (3), 008, págs. 143-154.
35. Hauser, R., Meeker, J. D., Duty, S., et al., «Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites», en *Epidemiology*, 17 (6), 2006, pág. 682.
36. Joensen, U. N., Frederiksen, H., Jensen, M. B., et al., «Phthalate excretion pattern and testicular function: A study of 881 healthy Danish men», en *Environmental Health Perspectives*, 120 (10), 2012, págs. 1397-1403.
37. Jonsson, B. A., Richthoff, J., Rylander, L., et al., «Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men», en *Epidemiology*, 16 (4), 2005, págs. 487-493.
38. Ramezani Tehrani, F., Noroozadeh, M., Zahediasl, S., et al., «The time of prenatal androgen exposure affects development of polycystic ovary syndrome-like phenotype in adulthood in female rats», en *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 12 (2), 2014, pág. e16502.
39. Abbott, D. H., Barnett, D. K., Bruns, C. M., et al., «Androgen excess fetal programming of female reproduction: A developmental aetiology for polycystic ovary syndrome?», en *Human Reproduction Update*, 11 (4), 2018, págs. 357-374.
40. Wu, Y., Zhong, G., Chen, S., et al., «Polycystic ovary syndrome is associated with anogenital distance, a marker of prenatal androgen exposure», en *Human Reproduction*, 32 (4), 2017, págs. 937-943.
41. Hotchkiss, A. K., Lambright, C. S., Ostby, J. S., et al., «Prenatal testosterone exposure permanently masculinizes anogenital distance, nipple development, and reproductive tract morphology in female Sprague-Dawley rats», en *Toxicology and Science*, 96 (2), 2007, págs. 335-345.
42. Mendiola, J., Stahlhut, R. W., Jørgensen, N., et al., «Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York», en *Environmental Health Perspectives*, 119 (7), 2011, págs. 958-963.
43. Fisher, J. S., Macpherson, S., Marchetti, N., et al., «Human 'testicular dysgenesis syndrome': A possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate», en *Human Reproduction*, 18 (7), 2003, págs. 1383-1394.

44. Li, N., Chen, X., Zhou, X., *et al.*, «The mechanism underlying dibutyl phthalate induced shortened anogenital distance and hypospadias in rats», en *Journal of Pediatric Surgery*, 50 (12), 2015, págs. 2078-2083.
45. Martino-Andrade, A. J., Liu, F., Sathyanarayana, S., *et al.*, «Timing of prenatal phthalate exposure in relation to genital endpoints in male newborns», en *Andrology*, 4 (4), 2016, págs. 585-593.
46. Bornehag, C. G., Carlstedt, F., Jonsson, B. A., *et al.*, «Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys», en *Environmental Health Perspectives*, 123 (1), 2015, págs. 101-107.
47. Buck Louis, G. M., Sundaram, R., Sweeney, A. M., *et al.*, «Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: The Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study», en *Fertility and Sterility*, 101 (5), 2014, págs. 1359-1366.
48. Attina, T. M., Hauser, R., Sathyanarayana, S., *et al.*
49. Konkel, L., «Reproductive headache? Investigating acetaminophen as a potential endocrine disruptor», en *Environmental Health Perspectives*, 126 (3), 2018, págs. 032001.
50. Kristensen, D. M., Hass, U., Lesne, L., *et al.*, «Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat», en *Human Reproduction*, 26 (1), 2011, págs. 235-244.
51. Snijder, C. A., Kortenkamp, A., Steegers, E. A., *et al.*, «Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: The generation R study», en *Human Reproduction*, 27 (4), 2012, págs. 1191-1201.
52. Kristensen, D. M., Mazaud-Guittot, S., Gaudriault, P., *et al.*, «Analgesic use —prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects», en *Nature Reviews Endocrinology*, 12 (7), 2016, págs. 381-393.
53. Nigg, J. T., Lewis, K., Edinger, T., *et al.*, «Meta-analysis of attention-deficit/ hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives», en *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51 (1), 2012, págs. 86-97.e88.
54. Kristensen, D. M., Desdoits-Lethimonier, C., Mackey, A. L., *et al.*, «Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism», en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115 (4), 2018, págs. e715-e724.
55. Barbuscia, A., Mills, M. C., «Cognitive development in children up to age 11 years born after ART—A longitudinal cohort study», en *Human Reproduction*, 32 (7), 2017, págs. 1482-1488.
56. Guo, X. Y., Liu, X. M., Jin, L., *et al.*, «Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: A systematic review and meta-analysis», en *Fertility and Sterility*, 107 (3), 2017, págs. 622-631.e625.
57. Ferguson, K. K., McElrath, T. F., Meeker, J. D., «Environmental phthalate exposure and preterm birth», en *JAMA Pediatrics*, 168 (1), 2014, págs. 61-67.
58. Meeker, J. D., Ferguson, K. K.

59. Feldman, H. A., Goldstein, I., Hatzichristou, D. G., *et al.*, «Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study», en *Journal of Urology*, 151 (1), 1994, págs. 54-61.
60. Espir, M. L., Hall, J. W., Shirreffs, J. G., *et al.*, «Impotence in farm workers using toxic chemicals», en *BMJ*, 1 (5693), 1970, págs. 423-425.
61. Polsky, J. Y., Aronson, K. J., Heaton, J. P., *et al.*, «Pesticides and polychlorinated biphenyls as potential risk factors for erectile dysfunction», en *Journal of Andrology*, 28 (1), 2007, págs. 28-37.
62. Li, D., Zhou, Z., Qing, D., *et al.*, «Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction», en *Human Reproduction*, 25 (2), 2010, págs. 519-527.
63. Li, D. K., Zhou, Z., Miao, M., *et al.*, «Relationship between urine bisphenol-A level and declining male sexual function», en *Journal of Andrology*, 31 (5), 2010, págs. 500-506.
64. Igharo, O. G., Anetor, J. I., Osibanjo, O., *et al.*, «Endocrine disrupting metals lead to alteration in the gonadal hormone levels in Nigerian e-waste workers», en *Universa Medicina*, 37 (1), 2018.
65. Bergman, A., Heindel, J. J., Jobling, S., *et al.*
66. Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., *et al.*
1. Buck Louis, G., Cooney, M. A., Peterson, C. M., «Ovarian dysgenesis syndrome», en *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 2 (01), 2011, págs. 25-35.
2. Buck Louis, G., Cooney, M., «Effects of environmental contaminants on ovarian function and fertility», en González-Bulnes, A., ed., en *Novel concepts in ovarian endocrinology*, Transworld Research Network, Kerala, India, 2007.
3. Gravholt, C. H., Andersen, N. H., Conway, G. S., *et al.*, «Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting», en *European Journal of Endocrinology*, 177 (3), 2017, págs. G1-G70.
4. Buck Louis, G., Cooney, M., «Ovarian dysgenesis syndrome», en *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 2 (01), 2011, págs. 25-35.
5. Rogers, P. A., Adamson, G. D., Al-Jefout, M., *et al.*, «Research priorities for endometriosis», en *Reproductive Sciences*, 24 (2), 2017, págs. 202-226.
6. Adamson, G. D., Kennedy, S., Hummelshoj, L., «Creating solutions in endometriosis: Global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation», en *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 2 (1), 2018, págs. 3-6.
7. Hunt, P. A., Sathyanarayana, S., Fowler, P. A., Trasande, L.
8. Kawwass, J. F., Monsour, M., Crawford, S., *et al.*, «Trends and outcomes for donor oocyte cycles in the United States, 2000-2010», en *JAMA*, 310 (22), 2013, págs. 2426-2434.

9. Davies, C., Godwin, J., Gray, R., *et al.*, «Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials», en *Lancet*, 378 (9793), 2011, págs. 771-784.
10. Gamble, J., «Puberty: Early starters», en *Nature*, 550 (7674), 2017, págs. S10-S11.
11. Bellis, M. A., Downing, J., Ashton, J. R., «Adults at 12? Trends in puberty and their public health consequences», en *Journal of Epidemiology and Community Health*, 60 (11), 2006, págs. 910-911.
12. Marshall, W. A., Tanner, J. M., «Variations in pattern of pubertal changes in boys», en *Archives of Disease in Childhood*, 45 (239), 1970, págs. 13-23.
13. Marshall, W. A., Tanner, J. M., «Variations in pattern of pubertal changes in girls», en *Archives of Disease in Childhood*, 44 (235), junio de 1969, págs. 291-303.
14. Herman-Giddens, M. E., Slora, E. J., Wasserman, R. C., *et al.*, «Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the Pediatric Research in Office Settings network», en *Pediatrics*, 99 (4), 1997, págs. 505-512.
15. Harley, K. G., Rauch, S. A., Chevrier, J., *et al.*, «Association of prenatal and childhood PBDE exposure with timing of puberty in boys and girls», en *Environment International*, 100, 2017, págs. 132-138.
16. Wolff, M. S., Pajak, A., Pinney, S. M., *et al.*, «Associations of urinary phthalate and phenol biomarkers with menarche in a multiethnic cohort of young girls», en *Reproductive Toxicology*, 67, 2017, págs. 56-64.
17. Hoover, R. N., Hyer, M., Pfeiffer, R. M., *et al.*
18. Hatch, E. E., Troisi, R., Wise, L. A., *et al.*, «Preterm birth, fetal growth, and age at menarche among women exposed prenatally to diethylstilbestrol (DES)», en *Reproductive Toxicology (Elmsford, NY)*, 31 (2), 2011, págs. 151-157.
19. Fowler, P. A., Childs, A. J., Courant, F., *et al.*, «In utero exposure to cigarette smoke dysregulates human fetal ovarian developmental signalling», en *Human Reproduction (Oxford, England)*, 29 (7), 2014, págs. 1471-1489.
20. Peretz, J., Vrooman, L., Ricke, W. A., *et al.*, «Bisphenol A and reproductive health: Update of experimental and human evidence, 2007-2013», en *Environmental Health Perspectives*, 122 (8), 2014, págs. 775-786.
21. Pat Hunt y Sheela Sathyanarayana supervisaron a un grupo de expertos que examinaba los efectos de los disruptores endocrinos sobre la reproducción femenina, en concreto los fibromas y la endometriosis. Contaron con la colaboración de Paul Fowler, un enérgico biólogo escocés de la Universidad de Aberdeen; Ruthann Rudel, un epidemiólogo del Silent Sprint Institute, un instituto de Massachusetts que se centra en los factores ambientales y en la salud de las mujeres; y Barbara Cohn, una epidemióloga que trabaja en California. También se les unió Ana Soto, bióloga del desarrollo en la Universidad Tufts, y Frédéric Bois, toxicólogo del Instituto Nacional Francés para el Medio Ambiente y el Riesgo.
22. Fei, X., Chung, H., Taylor, H. S., «Methoxychlor disrupts uterine Hoxa10 gene expression», en *Endocrinology*, 146 (8), 2005, págs. 3445-3451.

- [23.](#) Takayama, S., Sieber, S. M., Dalgard, D. W., *et al.*, «Effects of long-term oral administration of DDT on nonhuman primates», en *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 125 (3-4), 1999, págs. 219-225.
- [24.](#) Bredhult, C., Backlin, B. M., Bignert, A., *et al.*, «Study of the relation between the incidence of uterine leiomyomas and the concentrations of PCB and DDT in Baltic gray seals», en *Reproductive Toxicology (Elmsford, NY)*, 25 (2), 2008, págs. 247-255.
- [25.](#) Hunt, P. A., Sathyanarayana, S., Fowler, P. A., Trasande, L.
- [26.](#) Trabert, B., Chen, Z., Kannan, K., *et al.*, «Persistent organic pollutants (POPs) and fibroids: Results from the ENDO study», en *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 25 (3), 2015, págs. 278-285.
- [27.](#) Hunt, P. A., Sathyanarayana, S., Fowler, P. A., Trasande, L.
- [28.](#) Kassotis, C. D., Tillitt, D. E., Davis, J. W., *et al.*, «Estrogen and androgen receptor activities of hydraulic fracturing chemicals and surface and ground water in a drilling-dense región», en *Endocrinology*, 155 (3), 2014, págs. 897-907.
- [29.](#) Kassotis, C. D., Klemp, K. C., Vu, D. C., *et al.*, «Endocrine-disrupting activity of hydraulic fracturing chemicals and adverse health outcomes after prenatal exposure in male mice», en *Endocrinology*, 156 (12), 2015, págs. 4458-4473.
- [30.](#) Kassotis, C. D., Bromfield, J. J., Klemp, K. C., *et al.*, «Adverse reproductive and developmental health outcomes following prenatal exposure to a hydraulic fracturing chemical mixture in female C57Bl/6 mice», en *Endocrinology*, 157 (9), 2016, págs. 3469-3481.
- [31.](#) Balise, V. D., Meng, C. X., Cornelius-Green, J. N., *et al.*, «Systematic review of the association between oil and natural gas extraction processes and human reproduction», en *Fertility and Sterility*, 106 (4), 2016, págs. 795-819.
- [32.](#) Casey, J. A., Savitz, D. A., Rasmussen, S. G., *et al.*, «Unconventional natural gas development and birth outcomes in Pennsylvania, USA», en *Epidemiology*, 27 (2), 2016, págs. 163-172.
- [33.](#) McKenzie, L. M., Guo, R., Witter, R. Z., *et al.*, «Birth outcomes and maternal residential proximity to natural gas development in rural Colorado», en *Environmental Health Perspectives*, 122 (4), 2014, págs. 412-417.
- [34.](#) Currie, J., Greenstone, M., Meckel, K., «Hydraulic fracturing and infant health: New evidence from Pennsylvania», en *Science Advances*, 3 (12), 2017, pág. e1603021.
- [35.](#) Bouwman, H., van den Berg, H., Kylin, H., «DDT and malaria prevention: Addressing the paradox», en *Environmental Health Perspectives*, 119 (6), 2011, págs. 744-747.
- [36.](#) Los métodos de selección podrían haber introducido sesgos que podrían explicar los resultados obtenidos de estudios carentes de la calidad necesaria. Algunos estudios se apoyaron en los autoinformes en el caso de la endometriosis, lo que puede suponer un enorme problema porque la regla de oro es observar la endometriosis quirúrgicamente. Especialmente cuando se trata de resultados que requieren respuestas de sí o no, la imprecisión en el análisis de las exposiciones puede llegar a mermar las probabilidades de hallar efectos relevantes desde el punto de vista estadístico.

37. Buck Louis, G. M., Peterson, C. M., Chen, Z., *et al.*, «Bisphenol A and phthalates and endometriosis: The Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study», en *Fertility and Sterility*, 100 (1), 2013, págs. 162-169. e161-162.
38. Liu, J., Wang, W., Zhu, J., *et al.*, «Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) influences follicular development in mice between the weaning period and maturity by interfering with ovarian development factors and microRNAs», en *Environmental Toxicology*, 33 (5), 2018, págs. 535-544.
39. Hunt, P. A., Sathyanarayana, S., Fowler, P. A., Trasande, L.
40. Attina, T. M., Hauser, R., Sathyanarayana, S., *et al.*
41. Swaen, G. M. H., Otter, R., «Letter to the editor: Phthalates and endometriosis», en *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101 (11), 2016, págs. L108-L109.
42. Hunt, P. A., Sathyanarayana, S., Fowler, P. A., *et al.*, «Response to the letter by G. M. H. Swaen and R. Otter», en *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101 (11), 2016, págs. L110-L111.
43. American Cancer Society, «Economic impact of cáncer», 2018, <<https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/economic-impact-of-cancer.html>>.
44. Birrer, N., Chinchilla, C., Del Carmen, M., *et al.*, «Is hormone replacement therapy safe in women with a BRCA mutation?: A systematic review of the contemporary literatura», en *American Journal of Clinical Oncology*, 41 (3), 2018, págs. 313-315.
45. McNeil, M., «Menopausal hormone therapy: Understanding long-term risks and benefits», en *JAMA*, 318 (10), 2017, págs. 911-913.
46. Grossman, D. C., Curry, S. J., Owens, D. K., *et al.*, «Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement», en *JAMA*, 318 (22), 2017, págs. 2224-2233.
47. Kauff, N. D., Satagopan, J. M., Robson, M. E., *et al.*, «Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation», en *New England Journal of Medicine*, 346 (21), 2002, págs. 1609-1615.
48. Cohn, B. A., Wolff, M. S., Cirillo, P. M., *et al.*, «DDT and breast cancer in young women: New data on the significance of age at exposure», en *Environmental Health Perspectives*, 115 (10), 2007, págs. 1406-1414.
49. USEPA, «Pesticides Industry Sales and Usage. 2008-12 Market Estimates», en <https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-01/documents/pesticides-industry-sales-usage-2016_0.pdf>.
50. Tyrone Hayes y Penelope Jagessar Chaffer le dan un buen repaso a la ciencia en una conferencia de TedWomen en 2010: <https://www.ted.com/talks/tyrone_hayes_penelope_jagessar_chaffer_the_toxic_baby>.
51. Ibarluzea, J., Fernández, M., Santa-Marina, L., *et al.*, «Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens», en *Cancer Causes Control*, 15 (6), 2004, págs. 591-600.

- [52.](#) Pastor-Barriuso, R., Fernández, M. F., Castaño-Vinyals, G., *et al.*, «Total effective xenoestrogen burden in serum samples and risk for breast cancer in a population-based multicase-control study in Spain», en *Environmental Health Perspectives*, 124 (10), 2016, págs. 1575-1582.
- [53.](#) Trasande, L., Massey, R. I., DiGangi, J., *et al.*, «How developing nations can protect children from hazardous chemical exposures while sustaining economic growth», en *Health Affairs*, 30 (12), 2011, págs. 2400-2409.
- [1.](#) Whyatt, R. M., Rauh, V., Barr, D. B., *et al.*
- [2.](#) Lu, C., Toepel, K., Irish, R., *et al.*
- [3.](#) Bradman, A., Quirós-Alcalá, L., Castorina, R., *et al.*
- [4.](#) Environmental Working Group, «EWG's 2018 Shopper's Guide to Pesticides in Produce», 2018, <<https://www.ewg.org/foodnews/>>.
- [5.](#) Bradman, A., Quirós-Alcalá, L., Castorina, R., *et al.*
- [6.](#) Servicio de Comercialización Agrícola, Departamento de Agricultura de Estados Unidos, «National Bioengineered Food Disclosure Standard», Disponible en <<https://www.federalregister.gov/documents/2018/05/04/2018-09389/national-bioengineered-food-disclosure-standard>> (consultado el 12 de agosto de 2018).
- [7.](#) Rudel, R. A., Gray, J. M., Engel, C. L., *et al.*
- [8.](#) Environmental Working Group, Base de datos sobre cosméticos Skin Deep, 2018, <https://www.ewg.org/skindeep/#.WtzE_dTwa6I>.
- [9.](#) Harley, K. G., Kogut, K., Madrigal, D. S., *et al.*
- [10.](#) Morgan, M. K., Jones, P. A., Calafat, A. M., *et al.*
- [11.](#) Rudel, R. A., Gray, J. M., Engel, C. L., *et al.*
- [12.](#) Carwile, J. L., Ye, X., Zhou, X., *et al.*, «Canned soup consumption and urinary bisphenol A: A randomized crossover trial», en *JAMA*, 306 (20), 2011, págs. 2218-2220.
- [13.](#) Schechter, A., Malik, N., Haffner, D., *et al.*
- [14.](#) Trasande, L., «Further limiting bisphenol A in food uses could provide health and economic benefits».
- [15.](#) Kuruto-Niwa, R., Nozawa, R., Miyakoshi, T., *et al.*
- [16.](#) Chen, M. Y., Ike, M., Fujita, M.
- [17.](#) Yoshihara, Si., Mizutare, T., Makishima, M., *et al.*
- [18.](#) Okuda, K., Fukuuchi, T., Takiguchi, M., *et al.*

19. Audebert, M., Dolo, L., Perdu, E., *et al.*
20. Danzl, E., Sei, K., Soda, S., *et al.*
21. Ike, M., Chen, M. Y., Danzl, E., *et al.*
22. OMS, «Sustaining the elimination of iodine deficiency disorders (IDD)», 2007, <<http://www.who.int/nmh/iodine/en/>>.
23. Rogan, W. J., Paulson, J. A., Baum, C., *et al.*, «Iodine deficiency, pollutant chemicals, and the thyroid: New information on an old problem», en *Pediatrics*, 133 (6), 2014, págs. 1163-1166.
24. Sathyanarayana, S., Alcedo, G., Saelens, B. E., *et al.*, «Unexpected results in a randomized dietary trial to reduce phthalate and bisphenol A exposures», en *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 23 (4), 2013, págs. 378-384.
25. Galloway, T. S., Baglin, N., Lee, B. P., *et al.*, «An engaged research study to assess the effect of a “real-world” dietary intervention on urinary bisphenol A (BPA) levels in teenagers», en *BMJ Open*, 8 (2), 2018, pág. e018742.
26. Hodson, R., «Precision medicine», en *Nature*, 537 (7619), 2016, pág. S49.
1. Existen más detalles para los lectores a quienes les interesen. Los artículos publicados en revistas de revisión por pares lo describen todavía más detalladamente, pero el modelo de Monte Carlo es un método muy utilizado para explicar muchas situaciones independientes en las que se pueden observar este tipo de costes inciertos.
2. Attina, T. M., Hauser, R., Sathyanarayana, S., *et al.*
3. Eliperin, J., Dennis, B., «White House eyes plan to cut EPA staff by one-fifth, eliminating key programs», 2017, <<https://www.washingtonpost.com/news/energy-environment/wp/2017/03/01/white-house-proposes-cutting-epa-staff-by-one-fifth-eliminating-key-programs/>> (consultado el 29 de junio de 2017).
4. Forman, J., Silverstein, J., «Organic foods: Health and environmental advantages and disadvantages» en *Pediatrics*, 130 (5), 2012, págs. e1406-1415.
5. Zota, A. R., Calafat, A. M., Woodruff, T. J., «Temporal trends in phthalate exposures: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2010», en *Environmental Health Perspectives*, 122 (3), 2014, págs. 235-241.
6. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Informe nacional sobre la exposición en humanos a sustancias químicas ambientales. <<https://www.cdc.gov/exposurereport/>>.
7. Zota, A. R., Phillips, C. A., Mitro, S. D., «Recent fast food consumption and bisphenol A and phthalates exposures among the U.S. population in NHANES, 2003-2010», en *Environmental Health Perspectives*, 124 (10), 2016, págs. 1521-1528.
8. Serrano, S. E., Braun, J., Trasande, L., *et al.*

9. Instituto de Salud Pública, «Green cleaning in schools: A guide for advocates», en <http://www.phi.org/uploads/application/files/khcqbtgu01fuyi5w1owortxqfpnrwrsode32y7sbqs0cfb0uy0.pdf>.
10. NRDC Greening Advisor, «Safer chemicals: Pesticides & fertilizers», 2018, <http://nba.greensports.org/safer-chemicals/pesticides-fertilizers/>.
11. Badenhausen, K., «NBA team values 2018: Every club now worth at least \$1 billion», en *Forbes*, 2018, <https://www.forbes.com/sites/kurtbadenhausen/2018/02/07/nba-team-values-2018-every-club-now-worth-at-least-1billion/#5e8a76957155>.
12. @ceh4health, «Major producers eliminating flame retardant chemicals as major buyers are demanding flame retardant-free furniture», Centro de Salud Ambiental, 2018.
13. Wadhwa, V., «The big lesson from Amazon and Whole Foods: Disruptive competition comes out of nowhere», en *MarketWatch*, <https://www.marketwatch.com/story/the-big-lesson-from-amazon-and-whole-foods-disruptive-competition-comes-out-of-nowhere-2017-06-19>.
14. Painter, K. L., «Americans are eating more organic food than ever, survey finds», en *Minneapolis Star Tribune*, 2018, <http://www.startribune.com/americans-are-eating-more-organic-food-than-ever-survey-finds/424061513/>.
15. Centro para la Seguridad Alimentaria y la Nutrición Aplicada (Administración de Alimentos y Medicamentos), «Labeling & nutrition», <https://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/LabelingNutrition/ucm456090.htm> (consultado el 12 de junio de 2018).
16. Ball, J., «What is “natural” food anyway?», en *Irish Times*, 2018, <https://www.irishtimes.com/life-and-style/food-and-drink/what-is-natural-food-anyway-1.3154859> (consultado el 12 de junio de 2018).
17. Centro para la Seguridad Alimentaria y la Nutrición Aplicada (Administración de Alimentos y Medicamentos), «Labeling & nutrition».
18. Departamento de Agricultura de Estados Unidos, «Meat and poultry labeling terms», 2018, <https://www.fsis.usda.gov/wps/portal/fsis/topics/food-safety-education/get-answers/food-safety-fact-sheets/food-labeling/meat-and-poultry-labeling-terms/meat-and-poultry-labeling-terms>.
19. Departamento de Agricultura de Estados Unidos, «Questions and answers. USDA shell egg grading service», Servicio de Comercialización Agrícola, 10/15, <https://www.ams.usda.gov/publications/qa-shell-eggs>.
20. Administración de Alimentos y Medicamentos, «Everything added to food in the United States (EAFUS)», 2018, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnNavigation.cfm?rpt=eafusListing>.
21. <https://news.kraftheinzcompany.com/press-release/corporate/kraft-heinzexpands-environmental-commitments-include-sustainable-packaging->
22. Schenk, M., Popp, S. M., Neale, A. V., et al., «Environmental medicine content in medical school curricula», en *Academic Medicine*, 71 (5), 1996, págs. 499-501.

23. Roberts, J. R., Gitterman, B. A., «Pediatric environmental health education: A survey of US pediatric residency programs», en *Ambulatory Pediatrics*, 3 (1), 2003, págs. 57-59.
24. Bergman, Å., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K. A., Zoeller, R. T., eds.
25. OMS, Enfermedades no contagiosas | Consulta web (10-16 de mayo de 2018), <<http://www.who.int/ncds/governance/high-level-commission/web-based-consultation-may2018/en/>> (consultado el 12 de junio de 2018).
26. Waters, E., de Silva-Sanigorski, A., Hall, B. J., *et al.*, «Interventions for preventing obesity in children», en *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12), 2011, pág. Cd001871.
27. Wild, C. P., «Complementing the genome with an “exposome”: The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology», en *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 14 (8), 2005, págs. 1847-1850.