



11INF

*Seguridad Química en un Mundo Vulnerable*

IFCS/FORUM-IV/11 INF  
Original: English  
7 October 2003

**FORUM IV**

**Cuarta Reunión  
del Foro Intergubernamental  
sobre Seguridad Química**

**Bangkok, Tailandia  
1 – 7 de noviembre de 2003**

\*\*\*\*\*

**Protección de los niños de las exposiciones químicas peligrosas  
Seguridad Química y Salud Infantil**

**Preparado por el Grupo de Trabajo del IFCS FSC presidido por Hungría**

For the protection of the environment and reasons of economy, this document is printed in limited number.  
Delegates are kindly requested to bring their copies to the meeting and not to request additional copies

## Índice

### I. Temas a considerar

### II. Antecedentes y situación actual

#### A. Riesgos ambientales para los niños

- Condiciones ambientales – calidad del ambiente
- Mortalidad
- Morbilidad

#### B. Riesgos químicos y desarrollo sostenible

- Beneficios de los químicos
- Riesgos de los químicos
- Número y nivel de conocimiento sobre la toxicidad de los químicos

#### C. ¿Por qué los niños son especialmente vulnerables a los químicos?

- i. Biología
- ii. Fisiología
- iii. Comportamiento

#### D. Exposición a químicos y la salud de los niños

##### i. Exposición en las diferentes etapas de la ontogénesis

- Gestación
- Lactancia
- Niñez
- Niños en edad escolar
- Adolescencia

##### ii. Rol de los químicos en enfermedades ambientales en niños

- Asma
- Intoxicación aguda
- Intoxicación crónica y efectos tóxicos retardados

#### E. Selección de ejemplos sobre sustancias químicas preocupantes

- Plomo
- Mercurio/metilmercurio
- Bifenilos policlorados
- Plaguicidas
- Contaminantes Orgánicos Persistentes (COPs)
- Nitratos
- Productos de uso doméstico
- Depósito de desechos
- Terrorismo químico y niños

#### F. Acciones internacionales para proteger a los niños de las exposiciones químicas peligrosas

### III. ¿Qué puede hacerse para aumentar la seguridad química de los niños?

**Figuras (1-13) and Tabla 1** (*Información disponible solamente en idioma Inglés*)

**Referencias** (*Información disponible solamente en idioma Inglés*)

**Anexo 1** (*Información disponible solamente en idioma Inglés*)

**Notas finales** (*Información disponible solamente en idioma Inglés*)

## **Protección de los niños de las exposiciones químicas peligrosas** *Seguridad Química y Salud Infantil*

Este documento proporciona los antecedentes informativos y científicos para el Documento de Decisión, “Protección de los niños de las exposiciones químicas peligrosas,” (IFCS/FORUM-IV/14w). Ambos documentos fueron preparados por el Grupo de Trabajo del Comité Permanente del Foro presidido por Hungría para la Cuarta Reunión del Foro Intergubernamental sobre Seguridad Química (Forum IV) Bangkok, Tailandia, 1 al 7 de noviembre de 2003. Las principales secciones y encabezados en este documento informativo armonizan con el documento de decisión.

### **I. Temas a considerar**

El desarrollo sostenible es “una forma de desarrollo que atiende las necesidades del presente sin comprometer las capacidades de las generaciones futuras para atender sus propias necesidades”(22) . El desarrollo sostenible se apoya en tres pilares, principalmente la economía, la sociedad y el ambiente.(135,165). El ser humano se ubica en el centro de una economía próspera, una sociedad futura dirigida y un ambiente seguro. Nuestros hijos y nietos, corazón y alma del desarrollo sostenible, heredarán la sociedad futura, dirigirán la economía del futuro y administrarán el ambiente para el futuro de la humanidad (Figura 1). Por eso, la protección de la salud de los niños es un componente intrínseco del desarrollo sostenible y asegura que los niños vivan en un ambiente que les permita alcanzar su completo potencial como individuos y miembros contributivos de la sociedad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la interacción entre ambiente y salud como ambos efectos: los directamente patológicos de la exposición a químicos, radiación y de algunos agentes biológicos, y los efectos sobre la salud y el bienestar del ambiente físico, psicológico, social y estético, que incluye vivienda, desarrollo urbano, uso de la tierra y transporte (169). A medida que el conocimiento científico que define la relación entre salud y ambiente se incrementa, se vuelve cada vez más evidente que el feto en desarrollo y los niños pueden ser especialmente vulnerables a la exposición química ambiental. Los efectos de esta exposición están determinados en parte por la toxicidad química, dosis, momento y duración de la exposición(19,34,61,121,130,134-6,139,151,154-6,158,160-1). La pobreza, desnutrición y factores estresantes pueden aumentar la vulnerabilidad de los niños a la exposición ambiental; directamente exacerbando los efectos adversos sobre la salud e indirectamente perpetuando el ciclo de la pobreza, mala salud y degradación ambiental.(23,35,54,104, 140-1,169,172). Junto a la protección de la salud ambiental infantil se encuentra la erradicación de la pobreza. Deberían establecerse alianzas entre los gobiernos de los países desarrollados y en desarrollo, los organismos de Naciones Unidas, organizaciones económicas multi-interesadas, los tres sectores del mundo laboral (empleado, empleador y las autoridades reguladoras), organizaciones no gubernamentales y el público para asegurar que las amenazas ambientales más serias para la salud de los niños sean identificadas y tratadas. Estas alianzas pueden desarrollar soluciones innovadoras que lleven a políticas sostenibles en salud ambiental y laboral, con programas para prevenir la exposición química peligrosa y así preservar y proteger la salud infantil. Sin embargo, estas alianzas sólo funcionarán si los gobiernos aseguran recursos definidos para el desarrollo e implementación de acciones específicas. Los gobiernos deberán vincular el progreso económico con la evolución social para hacer que la educación de los niños y la protección de su salud mental, psicológica y física sean elementos centrales de la erradicación de la pobreza(141).

## II. Antecedentes y situación actual

Ha pasado una década desde que las primeras conferencias globales enfatizaron que debía prestarse especial atención a los intereses de los niños en la preservación del ambiente y el desarrollo sustentable. (El *World Summit for Children*, UNGASS (137) y la *UN Conference on Environment and Development* (UNCED – *Earth Summit* (138)). En junio de 2002, la Sesión Especial sobre Niños de las Naciones Unidas, revisó el progreso realizado para mejorar la vida de los niños en todo el mundo desde 1990, y concluyó que todavía resta un largo camino por recorrer. Por ejemplo, el Reporte de la Secretaría General hace notar que en más de 100 países la mortalidad de niños menores a 5 años se redujo un 20 por ciento.(63) Por lo tanto, hubo una reducción significativa de las muertes por enfermedades diarreicas y mejoras en la salud por programas de inmunización y de suplementos vitamínicos. Sin embargo, el Reporte también hace notar que la desnutrición, la guerra, HIV-SIDA y la pobreza minimizan cualquier mejora obtenida.

### A. Riesgos Ambientales para la Salud de los Niños

*Condiciones ambientales – Calidad del ambiente.* Las condiciones ambientales son los riesgos químicos, físicos y biológicos presentes en los lugares donde los niños viven, juegan, aprenden y trabajan (incluyendo las amenazas al feto en desarrollo). Los niños pueden estar expuestos a riesgos ambientales para la salud en una gran variedad de ambientes (incluyendo el hogar, escuela y lugar de trabajo) por múltiples vías (como alimentos, aire, agua, objetos, animales) y durante la realización de cualquier actividad (por ej. comiendo, durmiendo, trabajando, jugando)(Figura 2). Cuando la calidad ambiental es pobre los niños sufren. Los ambientes con instalaciones sanitarias inadecuadas y provisión insuficiente de agua potable, la escasa higiene, la vivienda inadecuada, el cambio climático que lleve a la proliferación de vectores transmisores de enfermedades, la disminución de la capa de ozono, la contaminación del aire interior de las viviendas y la exposición a químicos peligrosos contribuyen a la mortalidad y morbilidad infantil y contribuyen negativamente a que los niños alcancen el total desarrollo de sus capacidades.(139) El principal requerimiento para mejorar la vida de los niños en el mundo es mejorar el ambiente donde viven.

*Mortalidad.* Más de cinco millones de niños entre 0 y 14 años mueren cada año de enfermedades relacionadas a condiciones ambientales, principalmente en los países en desarrollo.(23). Esto significa, en promedio, 13.000 muertes de niños por día – el equivalente de un jumbo-jet lleno de niños que se estrella cada 45 minutos (139, 166). La mortalidad de niños menores de cinco años por todas las causas es actualmente superior a 10 millones de muertes por año, muchas de ellas podrían ser prevenidas si las condiciones ambientales mejoraran. La Figura 3 muestra los principales responsables de las muertes de niños en los países en desarrollo. Las infecciones respiratorias agudas, enfermedades diarreicas y la malaria son responsables de aproximadamente 40 por ciento de las muertes post-neonatal de niños menores a cinco años en todo el mundo. Estas tres categorías de enfermedades están estrechamente relacionadas a los factores ambientales. Las infecciones respiratorias agudas son responsables de dos tercios de todas las muertes de niños menores a 14 años y están estrechamente relacionadas a la contaminación del aire interior y exterior. En India, por ejemplo, se estima que alrededor de 440.000 niños menores a cinco años mueren cada año debido a la exposición al aire contaminado por el uso de combustible sólido en cocinas hogareñas. (139) UNICEF ha reportado una relación directa entre la falta de acceso a agua potable y mortalidad infantil de niños menores a cinco años que mueren de enfermedades diarreicas. Mejorar el tratamiento del agua y la infraestructura sanitaria podría reducir estas muertes en más de un tercio.(170)

Mientras las exposiciones crónicas y agudas a químicos no son la principal causa de mortalidad infantil en el mundo, las intoxicaciones no intencionales son responsables de miles de muertes de niños menores a 14 años. (ver Sección D, Intoxicaciones agudas).

*Morbilidad.* En un sentido amplio, una importante fracción de todas las muertes está relacionada al ambiente.(139). Se estima que mundialmente, cerca del 43% de la carga de enfermedades ambientales cae en niños menores de 5 años de edad, aunque ellos solo constituyen el 12% de la población mundial.(119) Un gran número de enfermedades relacionadas a exposición química infantil ambiental no son fatales pero contribuyen desproporcionadamente a la carga ambiental de enfermedad durante la infancia y mas tarde en la vida. Por ejemplo, El Reporte sobre Salud Mundial 2002 estima que los efectos del metal pesado plomo puede causar 2% de la carga ambiental de enfermedad de los niños. (167) A medida que las naciones hacen la transición de países en desarrollo con alta mortalidad (donde dominan los factores relacionados a enfermedades transmisibles, condiciones maternas y perinatales y deficiencias nutricionales) a países más desarrollados, hay también una transición en los factores de riesgo y la exposición química aparece comparativamente mas prominente. Actuar para reducir las amenazas ambientales, incluyendo la exposición tóxica, puede contribuir en forma importante a la salud de los niños. (137)

## ***B. Riesgos químicos y desarrollo sostenible***

*Beneficios de los Químicos.* Los químicos sintéticos son parte integral de algunos de los progresos más importantes de la sociedad y del desarrollo económico. El uso de químicos es crítico para la construcción, transporte, comunicaciones y la industria de la producción. Los plaguicidas y fertilizantes son ampliamente utilizados y ayudan a reducir la carga física de las actividades agrícolas (51). Los químicos benefician numerosos aspectos de la vida cotidiana; que incluyen el cuidado de la salud, higiene y medidas de salud pública, como vacunación, medicación, sanidad y desinfección del agua. En todas las regiones del mundo, los químicos contribuyen significativamente a la cura, prevención y control de enfermedades.

*Riesgos químicos.* Si bien el uso de productos químicos ha dado muchos beneficios a la sociedad; también, crea riesgos. La toxicidad aguda y crónica están crecientemente asociadas a la exposición química en grupos de todas las edades. Los niños pueden estar riesgo de desarrollar efectos adversos sobre su salud y sufrir consecuencias en el desarrollo debido a la exposición química ambiental. (14,113,121) Debe buscarse el equilibrio entre las ventajas y los riesgos para obtener las mejores condiciones posibles que promuevan la salud publica y la integridad ambiental. Especialmente, es imperativo para proteger la salud de los niños y promover el desarrollo sostenible, que se exploren y promuevan alternativas no químicas y más seguras y que los químicos se utilicen cuando son necesarios de modo seguro y criterioso.

*Número y nivel del conocimiento sobre la toxicidad de químicos.* Existen miles de sustancias químicas sintéticas en el comercio. Para muchos productos químicos en el comercio, la información disponible de los mismos sobre su peligrosidad no ha sido ni generada ni está disponible para el público.(28,53,58,84) Pero, solo un número relativamente pequeño de estos químicos se producen en grandes volúmenes. Un subconjunto de estos químicos, los denominados Sustancias de Alto Volumen de Producción (High Production Volume Chemicals, HPVCs), han sido elegidas para una evaluación internacional coordinada basada en la suposición de que el volumen de producción puede ser un presupuesto para la exposición. Las autoridades Internacionales acuerdan que, bajo el programa Organization for Economic Cooperation and Development's Screening Information Data Set (OECD/SIDS), seis conjuntos de datos básicos son necesarios para la comprensión mínima del potencial

tóxico de un químico. Estas baterías de pruebas se usan para evaluar al químico y sentar prioridades para más pruebas o valoración o manejo de riesgo. Están diseñadas para evaluar aspectos de toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad reproductiva y del desarrollo, mutagénesis, ecotoxicidad y consecuencias ambientales. Cuando se disponga, los test de toxicidad sobre desarrollo y reproducción en roedores pueden proveer información relevante para examinar la toxicidad potencial en los períodos tempranos de la vida.

Se estima que mundialmente existen aproximadamente 5000 HPVCs y estudios recientes muestran que existe una importante falta de información.(93)

- Un estudio realizado en el año 2002 por la Cámara Europea de Productos Químicos concluye que el 14% del alto volumen de producción de productos químicos de la Unión Europea, han completado la información SIDS y que se encuentra disponible al público, el 65% posee la información SIDS parcial y el 21% no posee ningún tipo de información. (1)
- Un estudio similar realizado por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USEPA) en 1998, encontró información SIDS pública disponible para el 7% de los productos químicos HPVC, información SIDS parcial para el 50% y 43% de los químicos sin información SIDS. [www.epa.gov/chemrtk/hazchem.htm](http://www.epa.gov/chemrtk/hazchem.htm)

Mientras se desarrollan esfuerzos, como el Programa Challenge HPV (145), para que más información sobre las pruebas de toxicidad esté disponible, existe aún incertidumbre sobre el uso seguro y manejo adecuado de los HPVCs. Además, las sustancias químicas HPVC/HPV representan solo una proporción de las sustancias químicas sintetizadas por el hombre en uso, la exposición humana a los químicos de volumen de baja producción puede ser significativa por la categoría de uso o por sus específicas propiedades fisicoquímicas. Poco se sabe sobre estos productos químicos de bajo volumen de producción. (107)

Evaluar los riesgos para la salud de los contaminantes químicos en el ambiente depende de su toxicidad (consecuencias adversas sobre la salud a varias dosis) en humanos expuestos (rutas, dosis, tiempo y estadio de la vida). Los datos sobre toxicidad son generados a menudo de test sobre animales adultos (147, 161) o de experimentos *in vitro*. La exposición estimada se modela de una variedad de información como datos de producción, uso, monitoreo ambiental, patrones de actividad y alimentación y, cuando están disponibles, medidas de monitoreo humano. (144) Hasta muy recientemente, la determinación de exposición segura se ha basado frecuentemente en modelos promedio que toman una exposición estándar sobre 70 años de vida (147) Las prácticas de valoración de riesgo estándar se han desarrollado para estimar los niveles de exposición segura desde este tipo de información. Por ejemplo, EPA USA calcula una exposición segura esperada para humanos, conocido como dosis de referencia (RfD) para químicos de los que se espera que exhiban un umbral de fenómeno dividiendo el nivel “No Adverse Effects Level” (Nivel Sin Efecto Adverso) o dosis derivada de modelo determinado, por un factor de ajuste (usualmente 10 veces) para determinar (1) la incertidumbre y variabilidad en toxicocinética y respuesta, cuando se extrapola de estudios animales a humanos; y (2) la variabilidad inter-humana en toxicocinética y respuesta en humanos. Con los nuevos conocimientos científicos y la experiencia ganada con el genoma, como así la información relacionada a las implicancias de las vías metabólicas (44), se ha comenzado a cuestionar este estándar de ajuste de “10 veces”, particularmente cuando la exposición puede ocurrir durante los períodos críticos del desarrollo temprano en la vida. (25,49, 147) Hay cantidad de evidencia que sugiere que la exposición a contaminantes ambientales durante la vida fetal puede tener un profundo impacto sobre enfermedades emergentes mas tarde en la vida. (16) Más aún, todavía no se entienden bien consecuencias sobre la salud de la exposición a muy bajas dosis de múltiples químicos. (13,147)

La creciente preocupación acerca qué estándar de riesgo protege a los niños ha llevado a una variedad de definiciones. Por ejemplo, en 1996, el Acta de Protección de la Calidad de los Alimentos (Food Quality Protection Act, FQPA) estableció una prebenda especial para la protección de los lactantes y niños. La FQPA implementó recomendaciones calves del informe de la Academia Nacional de Ciencias (83), “Plaguicidas en las Dietas de los Niños”, por (1) requerir una determinación explícita sobre que tolerancia es segura para los niños, (2) incluir el uso de un factor adicional de seguridad de más de diez veces, si es necesario, para cubrir la incertidumbre en la información relacionada a niños, y (3) requerir una consideración particular sobre la sensibilidad especial de los niños y su exposición a plaguicidas químicos. Un segundo ejemplo es el Voluntary Children’s Chemical Evaluation (VCCEP) presentado como una prueba piloto por la EPA USA en 2000, que intenta proveer información para facilitar la comprensión del potencial riesgo para los niños asociado con cierta exposición química. Actualmente, VCCEP ha comenzado a evaluar la información disponible a través de un proceso de consulta amplia por un grupo de expertos científicos con experiencia amplia en pruebas de toxicidad y evaluación de exposición. El piloto VCCEP será evaluado para identificar eficiencias que puedan ser aplicadas a implementaciones



subsecuentes del programa. La Sección C debajo reporta en detalle las formas en que los niños pueden ser mas vulnerables que la población en general a la exposición química.

### **C. ¿Por qué los niños son especialmente vulnerables a los químicos?**

Los niños (desde el período prenatal hasta la adolescencia) generalmente reaccionan diferente a los productos químicos que los adultos, porque comparado con ellos, los niños tienen exposiciones diferentes, distinto metabolismo, diferente vulnerabilidad determinada por ventanas críticas del desarrollo, y una mayor expectativa de vida. Estas diferencias pueden conllevar al niño en mayor o en menor medida a ser dañado por un xenobiótico. Para proteger la salud ambiental infantil (especialmente la del feto y la del niño pequeño), es importante comprender cuando y como pueden ser particularmente vulnerables a las exposiciones químicas. (19, 38, 113, 121)

Comprender la naturaleza de cambio rápido del niño es esencial para entender la vulnerabilidad a los químicos. La siguiente es una manera de categorizar los elementos de esta sensibilidad cambiante:

- (i) **Biología:** La vulnerabilidad a la exposición tóxica durante los periodos críticos de la ontogénesis, y las características del metabolismo en varias etapas del desarrollo afectan la acción de las xenobióticos dentro del cuerpo humano, (toxicocinética relacionada con la edad).
- (ii) **Fisiología:** Los factores funcionales de las etapas del desarrollo del niño afectan las reacciones del cuerpo humano y las dosis internas de los xenobióticos
- iii) **Comportamiento:** Los patrones de exposición relacionados a la edad del niño incluyen su ubicación física en el ambiente, actividad y comportamiento típicos de las diferentes etapas de la vida.

Mientras estas categorías se superponen e interactúan, la discusión siguiente examina cada una de estas áreas individualmente en detalle.

#### **i. Biología.**

*La vulnerabilidad a las exposiciones tóxicas durante los periodos críticos de la ontogénesis.* La diferenciación de los tejidos y órganos, la organización y desarrollo celular en el feto y el niño son períodos de altísima vulnerabilidad durante los cuales la exposición tóxica química puede interrumpir el normal desarrollo y causar daño permanente (94, 136, 152), o períodos durante los cuales, en teoría, los sistemas son resistentes al daño en virtud de su inmadurez. (112) Los efectos de una exposición particular durante el periodo pre-embionario, embionario o fetal, pueden ser diferentes. Los órganos (por ej., pulmones, riñones, hígado) del recién nacido, prematuro o de término, son inmaduros. La maduración de los principales órganos es rápida en los primeros 2 a 3 años post-natales, pero el desarrollo significativo de los sistemas nervioso central y periférico, sistema inmunológico, endocrino y pulmonar continúa hasta la pubertad. (114) Durante el desarrollo de las distintas etapas morfológicas y biológicas los niños pueden tener diferente sensibilidad a la exposición a xenobióticos, generalmente aumentada y única. (117, 121, 128-9, 136). Por eso, el momento de exposición durante el desarrollo puede significativamente afectar la toxicidad.

*Metabolismo y toxicocinética relacionada a la edad.* Los efectos tóxicos en cualquier organismo (incluyendo en todas las etapas del desarrollo del niño) dependen de las funciones y capacidad de este organismo respecto de la absorción, biotransformación, distribución y eliminación del tóxico dado. Como con un agente farmacéutico, los niños pueden metabolizar

un xenobiótico en forma diferente que un adulto sano dependiendo de la ruta, momento de exposición dosis y duración de la exposición. (101)

Absorción. La absorción de los xenobióticos generalmente varía según la edad. La secreción ácida y el tiempo de vaciado gástrico, la motilidad intestinal y función biliar están todos reducidos en el recién nacido, pero el tiempo de vaciado es mayor en el lactante y niño. La falta de flora intestinal en el recién nacido afecta la distribución de los xenobióticos en el tracto gastrointestinal. Todas estas variables pueden afectar la absorción gástrica.

Distribución: La distribución de xenobióticos en el cuerpo también cambia con la edad dependiendo de variables como el tamaño y composición de los compartimentos de agua del cuerpo, características de las uniones proteicas, factores hemodinámicos como “output” (rendimiento) cardíaco y flujo de sangre regional, y permeabilidad de la membrana. Por ejemplo, el total de agua del cuerpo, incluida la del espacio extracelular en los recién nacidos es mayor que en el adulto afectando la distribución de los compuesto solubles en agua. Los xenobióticos lipofílicos pueden penetrar más rápidamente el sistema nervioso central de lactantes y niños pequeños hasta que la barrera hemato-encefálica alcance la madurez en el tercer año de vida. (127) La fuerza de la afinidad para ligarse a las proteínas del plasma de un xenobiótico en particular es importante porque solo los químicos libres pueden ser distribuidos desde el espacio vascular a otros fluidos y tejidos. En lactantes, algunas proteínas importantes del suero como la albúmina está disminuida y solo se aproxima a valores adultos cerca de los 10 o 12 años de edad. Entonces, la distribución en los tejidos varía significativamente con la edad de la exposición.

Biotransformación. Los xenobióticos generalmente sufren “activación” o “detoxificación” vía biotransformación en el hígado. El perfil metabólico del ser humano en desarrollo se presenta en cambio constante; ciertas enzimas se activan mientras otras son reprimidas. Esto explica la marcada diferencia de sensibilidad a diversos tóxicos que se exhibe a lo largo del periodo de desarrollo (77). Los sistemas metabólicos enzimáticos cambian significativamente durante el desarrollo: generalmente el feto y el recién nacido muestran una actividad disminuida y alcanzan niveles cercanos al adulto en período de días a meses después del nacimiento (e.j. enzima citocromo P450 (30). En neonatos la inmadurez de las enzimas de conjugación (glucoronodil transferasa) junto con una capacidad metabólica baja puede aumentar el riesgo de efecto tóxico de los xenobióticos que son detoxificados por este mecanismo. La falta relativa del UDP-ácido glucurónico puede ser también una de las causas de conjugación insuficiente (127). Cuando se requiere un mecanismo metabólico para detoxificar un xenobiótico la inmadurez del mecanismo representa un mayor factor de riesgo para el recién nacido. Cuando el metabolito del xenobiótico, y no el componente parental, exacerba el efecto tóxico, la actividad de biotransformación inmadura es protectora. Existe poca información sobre el papel de los cambios del sistema enzimático sobre la biotransformación de los xenobióticos específicos durante el desarrollo.

Eliminación: La eliminación es generalmente renal o vía el intestino. Ambos, el hígado y los riñones son inmaduros al nacer, particularmente en un neonato prematuro. Ni la filtración glomerular ni la secreción tubular en los riñones alcanza los niveles de un adulto hasta cerca del año de vida. Por eso, los lactantes pueden poseer excreción y clearance de xenobióticos disminuida, prolongando la vida media y potencialmente aumentando la toxicidad (127). Contrariamente, la maduración rápida ocurre durante los primeros seis meses de vida y la eliminación/clearance de muchos químicos es mayor en niños que en adultos. (44, 102.105).

Placenta y actividad metabólica. La placenta juega un rol determinante en la protección y daño del feto, parte por su función de barrera, parte su actividad metabólica. **(Figura 4)** No existe una mezcla directa de sangre materna y del feto, pero el tejido interviniente (*la barrera placentaria*) es suficientemente fino para permitir la absorción de los materiales nutritivos y el oxígeno de la sangre fetal y la eliminación del dióxido de carbono y los residuos nitrogenados de la misma. La función de la barrera de la placenta humana con estructura hemocorial es mayor que la estructura placentaria hemoendotelial de los roedores. A pesar de la función de barrera, muchos fármacos y xenobióticos atraviesan la placenta humana, frecuentemente por difusión pasiva, causando efectos deletéreos.(112) Por ejemplo, la placenta generalmente no previene el cruce de carcinógenos de la madre al bebé. (6,150). La actividad metabólica de la placenta puede transformar a los xenobióticos de atóxico en tóxico severo; ej la transformación de sustancias no carcinógenas a carcinógenos, los así denominados efectos carcinogénicos transplacentarios. (7, 76, 168).

En resumen, los niños, en especial los fetos y los neonatos en los primeros seis meses de vida, pueden ser particularmente vulnerables a los efectos de los químicos debido a su metabolismo inmaduro y a la capacidad disminuida o ausente para detoxificar y eliminar xenobióticos. La inmadurez metabólica puede ser protectora cuando un xenobiótico requiere activación metabólica para ser tóxico. En consecuencia, la generalizaciones con respecto a las diferencias metabólicas entre los niños y adultos son dificultosas, pero la capacidad del lactante para inactivar muchos xenobióticos tóxicos es menor que la de un adulto. (113, 136).

#### *ii) Fisiología.*

Los niños crecen y se desarrollan rápidamente en sus primeros tres años de vida y nuevamente durante la pubertad. Ellos son anabólicos, poseen un metabolismo energético rápido y eficiente y pueden absorber xenobióticos más completamente que los adultos. Por ejemplo, para una dosis oral dada de plomo, un niño que gatea absorberá el 50% en comparación al adulto que absorberá un 5-15% (47, 143). Los niños pequeños respiran más rápido, consumen mas alimento y agua que los adultos en proporción a su peso corporal. (Figuras 5, 6). Los lactantes y niños poseen mayor superficie cutánea respecto del radio al peso corporal que los adultos resultando una gran absorción cutánea mayor a través de la piel. (61, 112, 139). (Figura 7) Consecuentemente, los xenobióticos en aire, agua y alimentos o que ingresan a través del contacto con la piel pueden estar ingresando en cantidades proporcionales al peso mayores en los individuos mas jóvenes. (83).de los niños

#### *iii) Comportamiento.*

Como con los adultos, la exposición de los niños a los químicos ocurre a través de diferentes rutas, circunstancias y ambientes. Sin embargo, el comportamiento normal y las actividades de los niños en las diferentes etapas de la vida puede cambiar significativamente los patrones de exposición. Por ejemplo, los niños pasan más tiempo al aire libre que los adultos, jugando y aprendiendo explorando con el comportamiento mano boca. Por lo tanto, la exposición por ingesta no nutritiva puede ser significativa. La actividad mano-boca, por ejemplo, puede llevar a la ingesta de tierra contaminada. **(Figura 8)** Los niños viven y respiran más cerca del suelo que los adultos, entonces los tóxicos, que tienden a acumularse a nivel del suelo, son más accesibles para el niño curioso que para los adultos. Finalmente, los niños son cognitivamente inmaduros, e incapaces de comprender y de evitar riesgos. Entonces, debe considerarse una amplia variedad de escenarios para determinar el grado de exposición del niño expuesto a químicos peligrosos en las diversas etapas de su vida. **(Figura 9)**

Un elemento crítico de la vulnerabilidad del niño a los químicos se relaciona al momento de exposición con el desarrollo. Esto es tratado comprensivamente en la sección D.

### ***D. Exposición química y la salud de los niños***

Para entender el riesgo químico para la salud de los niños debe considerarse el amplio espectro de exposiciones. La exposición química experimentada por el hombre y la mujer antes de concebir y por la mujer durante el embarazo puede afectar adversamente la supervivencia o la salud a largo plazo. Como los niños crecen y se desarrollan después de nacer, se vuelven activos, independientes y curiosos. Su ambiente se expande. Su natural curiosidad y comportamiento de aprendizaje puede ser la causa de que el niño esté expuesto a químicos en productos que son usados o guardados en el hogar, escuelas, parques, ambientes rurales, en áreas usadas para recreación o natación, o aplicados en mascotas o animales. Otros tipos de exposición puede ocurrir por la liberación de químicos al ambiente desde la manufactura o uso de productos, o por vertidos accidentales (no intencionales). Los niños en algunas comunidades pueden tener una exposición relativamente mayor a químicos preocupantes debido a prácticas culturales o dietas especiales. (139) la extrema pobreza a veces fuerza a los niños a trabajar para ayudar a sus familias a sobrevivir. Los lugares de trabajo que emplean a niños a menudo están congestionados, polvorientos, con inadecuada ventilación, y en ciertas ocasiones se requiere la manipulación de sustancias peligrosas.

#### i. Exposición en los diferentes estados de la ontogénesis

Conviene considerar la exposición química usando una aproximación según el estadio de la vida, que nos indique diferencias entre las diferentes fuentes, rutas de exposición y vulnerabilidad de cada edad.

- Gestación

Durante la gestación los químicos que entran en el cuerpo de la madre tienen el potencial de afectar adversamente el desarrollo del feto. (127, 136) Las alteraciones que ocurren durante los diferentes estadios de desarrollo prenatal se manifiestan en cambios del carácter morfológico. (Figura 9) Ambos, los factores endógenos (genéticos) y ambientales pueden causar desarrollo de patología (96, 116, 136)

En el estadio pre-embriónico (zigota, entre el día 0 y 14 de gesta) las células son totipotenciales y tienden a responder a la exposición química de una manera todo-o-nada; las células pueden morir resultando en la pérdida del embarazo, o sobrevivir con daño o intactas. (31-2,134,136) (Figura 10) El principal evento del estado embrionario (entre la 2da y 10ma semana de gesta) es la organogénesis. Si una dosis/concentración apropiada de sustancia teratogénica cruza la placenta durante un período crítico de organogénesis se inducirán anomalías importantes en el embrión. Una exposición más alta a sustancias peligrosas puede también causar la muerte embrionaria. (65,74,136,156,161) en el estado fetal (semana 11ma de la edad gestacional) la exposición a sustancias peligrosas puede retardar el crecimiento fetal (pequeño para la edad gestacional) o causar déficit funcional (por ej. reducir la capacidad mental, anomalías enzimáticas). (31-2,135-6,151-2,156,158-60) Algunos xenobióticos producen toxicidad siguiendo una relación dosis-respuesta determinativa, mientras otros son mutagénicos y siguen una relación dosis-respuesta acumulativa a bajas dosis y una relación dosis-respuesta determinativa a altas dosis (figura 10).

Las anomalías congénitas se encuentran entre las causas principales de muerte en los niños que viven en países de altos ingresos donde las muertes por enfermedades infecciosas son ahora raras. Se estima que cerca del 20% de todos los defectos de nacimientos se deben a genes mutados, 5-10% a anomalías cromosómicas y otro 5 a 10% a la exposición a agentes teratogénicos conocidos o factores maternos. (10,88) Juntos, estos porcentajes cuentan solo 30-40%, dejando la etiología de más de la mitad de todos los nacimientos defectuosos sin explicación. (17) Algunos del restante 60-70% puede ser relacionado a exposición química durante la gestación. Alguna parte de los problemas funcionales como retardo mental y problemas de desarrollo, son también secuelas conocidas de exposición prenatal a ciertos xenobióticos. (19, 121, 139)

- Infancia

Los bebés sanos doblan su peso de nacimiento en los primeros 6 meses de vida y lo triplican cerca del año. La exposición química por la comida infantil, el agua y aire puede afectar el normal crecimiento y desarrollo. Los patrones de exposición cambian rápidamente en el período infantil cuando la cantidad de alimento aumenta y el desarrollo motor permite una creciente movilidad.

Una exposición química única aparece durante la infancia a través de la leche materna. Los clínicos reconocen que la medicación dada a la madre en período de lactancia puede pasar al lactante a través de la leche materna (72), y toman precauciones cuando prescriben medicamentos. En forma similar, contaminantes persistentes lipofílicos como las dioxinas y los PCBs pueden acumularse en la leche materna y exponer a los lactantes alimentados a leche materna. (79) Metales pesados como metilmercurio y plomo son también secretados en la leche materna. Esta exposición es ubicua. Un ejemplo es la presencia de químicos ambientales en la leche materna de las madres del pueblo Inuit de la región Ártica. Aunque esa región está libre de industrias contaminantes, algunos químicos persistentes orgánicos se trasladan globalmente y se bioacumulan en alimentos ingeridos por las personas que viven en lugares remotos. (36) La tendencia de la información muestra que restringir o prohibir algunos químicos específicos puede resultar en el decrecimiento de la contaminación de la leche materna en el tiempo, y que el uso continuo se asocia con incremento de la contaminación de la leche materna. (120)

Sin embargo, la alimentación a leche materna se recomienda fuertemente, y ha mostrado reducir el riesgo de enfermedades gastrointestinales y respiratorias en la infancia (105) e incrementar el CI. (70) Basado en la evidencia, dos consultaciones separadas OMS/EURO notaron que la exposición de los lactantes a través de la leche materna era considerablemente menor que la exposición *in utero*, y que el manejo del riesgo debe, de este modo, llevar a limitar el ingreso de alimentos contaminados por la madre más que a restringir la alimentación al pecho. (100)

- Primeros años de la niñez

La investigación médica y docente ha mostrado que el desarrollo de la inteligencia, personalidad y comportamiento social ocurre rápidamente durante los tres a cuatro primeros años de vida del ser humano. Se estima que la mitad del desarrollo intelectual potencial se establece a los 4 años. (121) De acuerdo a investigaciones recientes, el desarrollo del cerebro es mucho más vulnerable a las influencias ambientales, incluyendo exposición química

tóxica, que lo que se sospechaba antes, y la influencia de la exposición ambiental en el desarrollo del cerebro es a largo plazo. (154)

El desarrollo psicológico y cognitivo comienza en el nacimiento y los padres son los primeros maestros de los niños. Sin embargo, fortalecer la habilidad de todos los miembros de la familia para cuidar y estimular a sus niños y alentarlos a aprender puede sentar las bases del éxito del adulto. De modo que, la habilidad de cuidar de los niños está muy influenciada por el ambiente físico. En muchos países, particularmente aquellos donde el ambiente está seriamente degradado, buscar agua, reunir leña y atender los cultivos lleva mucho tiempo y energía. Cuando estas tareas caen sobre la mujer, ellas tienen muy poco tiempo para atender y asegurar el mejor cuidado para sus niños. Cuando los padres están ausentes o enfermos, pueden ser incapaces de mantener a los niños seguros mientras exploran su mundo. (139)

- Niños en edad escolar

Más de 1.4 mil millones de niños entre 5 a 14 años – aproximadamente 87 % de todos los niños – viven en países en desarrollo, donde existen muchas de los desafíos ambientales. En la edad escolar el ambiente infantil se expande más allá de sus hogares y centros de cuidado, dándoles una interacción más frecuente con un amplio rango de personas en más lugares que cuando eran más pequeños, (139)

Los daños (usualmente accidentes de tráfico, caídas y ahogamientos) es ahora el asesino número 1 de los niños entre 5 y 14 años. (95) Los factores ambientales a los que se exponen, como el área de las cocinas, herramientas peligrosas, desagües abiertos, tránsito pesado, construcciones peligrosas y lugares electrificados, y los peligros químicos los amenazan. En países en desarrollo la salud y el crecimiento de los niños puede también verse afectado cuando se ven envueltos en trabajo asalariado o tareas domésticas inadecuadas para la edad y habilidad, como trabajar largas horas en el campo, transportar cosas pesadas y caminar largas distancias por combustible o agua.

En países desarrollados el asma y el cáncer infantil son ahora las mayores preocupaciones. En los Estados Unidos, el cáncer es el segundo gran asesino de niños entre 5 y 14 años de edad, luego de los accidentes, la edad media de las víctimas de cáncer comienza a los 6 años. La leucemia aguda es el tipo más común de cáncer encontrado y su incidencia parece ir en aumento en algunos países desarrollados. (139) La exposición química antes del nacimiento o en la niñez puede contribuir a este creciente problema.

- Adolescencia

Durante la fase crítica de la adolescencia, la habilidad de la gente joven para desarrollar su capacidad y habilidades de vida y para participar significativamente en la sociedad depende de un número de factores culturales, socioeconómicos y ambientales. (139) Además, la adolescencia en un tiempo en que los jóvenes a menudo necesitan trabajar para aportar a sus familias. La pobreza y degradación de los recursos en una comunidad adolescente puede disminuir significativamente las posibilidades laborales. Las condiciones de trabajo peligroso son una preocupación importante para este grupo etareo. El cuerpo más liviano del adolescente y la falta de habilidad los predispone a lesiones en el lugar de trabajo.

En este grupo etareo el trabajo infantil y el empleo que involucre exposición química puede incrementar el riesgo químico significativamente.(55) la adolescencia es el último período de crecimiento somático rápido como así el momento de completar la diferenciación de los

órganos de la reproducción. La exposición , particularmente potencial a altas dosis en el desarrollo de un trabajo, a pesticidas, neurotóxicos, disruptores endocrinos, alérgenos y carcinógenos, durante este período crítico puede ser especialmente peligrosa.

*Trabajo infantil.* La Organización Internacional de Trabajo (OIT/IPEC) ha estimado recientemente que de 354 millones de niños entre 5 y 17 años más de 171 millones están expuestos a condiciones peligrosas y de envenenamiento .(55) El *1999/2000 Multiple Indicator Cluster Surveys (MICS)* sobre 49 países reveló que 23 por ciento de los niños que viven en zonas rurales (entre 5-14 años) y 13 % de los niños que viven en zonas urbanas trabajan. Los países del Sahara Africano mostraron la proporción más alta de niños en situación de trabajo.

Al ser físicamente vulnerables, los niños son susceptibles a lesiones y enfermedades relacionadas al trabajo, más que los adultos que realizan las mismas tareas. También, porque no están maduros mentalmente, están menos preparados para prevenir, y en algunos casos no están prevenidos, del potencial riesgo involucrado en las tareas específicas o en los lugares de trabajo. Como resultado, un gran número de niños en situación de trabajo están afectados por peligros varios en el lugar de trabajo; información difundida por OIT en 1998 indica que más de dos tercios de los niños están afectados en algunos países. Recientemente, relevamientos a nivel nacional han demostrado que una proporción muy alta de los niños sufren lesiones físicas o caen enfermos mientras trabajan, y algunos deben dejar de trabajar permanentemente. Existe la necesidad de determinar más específicamente cuántos niños y jóvenes sufren de enfermedades relacionadas con el trabajo. (55) Las enfermedades infecciosas (por ej. gastrointestinales y tuberculosis), e intoxicaciones agudas debido a químicos peligrosos son más frecuentes entre niños en situación de trabajo. Actualmente no hay estudios que documenten patrones y/o frecuencias de las enfermedades en los adultos que han trabajado de niños con materiales peligrosos. (136)

## **ii. El papel de los químicos en las enfermedades relacionadas al ambiente en niños**

- Asma

La prevalencia del asma en niños de entre 5 y 31 años es mayor en muchos países. En EEUU en 1992, 49.4 personas cada 1000 sufrían de asma, representando el 42% de aumento en los últimos 10 años. (9,78,97) Mientras esto puede deberse parcialmente a los cambios en las prácticas diagnósticas, no explica el dramático incremento de la incidencia del asma en un período de 10 años. Hay una gran divergencia entre países en términos de prevalencia de asma: en EEUU es mayor que en Japón o entre los esquimales, pero menos que en Nueva Zelanda. No sabemos si las diferencias son genéticas o de origen ambiental. (52) La mortalidad por asma entre niños en EEUU se incrementó dos veces entre 1980 y 1993. (40) El número y severidad de los episodios de asma aguda se liga a los contaminantes del aire, y estudios sugieren que ambos, contaminantes del aire interior y exterior pueden contribuir a incrementar la incidencia de la enfermedad. (41, 73, 96)

- Envenenamiento agudo

Los envenenamientos no intencionales agudos entre niños son una seria consecuencia del uso moderno de químicos. Los envenenamientos a menudo son por químicos de uso común en el hogar (limpiadores y desinfectantes, detergentes de lavaplatos y queroseno), fármacos, y plaguicidas. El envoltorio y el almacenamiento inadecuado, el comportamiento explorador de

los niños además de la ignorancia del riesgo son razones importantes que llevan al mayor riesgo infantil. Los envenenamientos tienden a ser sub-reportados y hay diferencias en la definición y relevamiento entre los países lo que dificulta determinar los promedios globales de envenenamiento infantil con precisión. (99) Ejemplos de información sobre envenenamientos específicos de varios países reportados por los centros de envenenamiento son:

- Brasil (2001): 12,471 envenenamientos reportados en niños menores de cinco años que representan el 27.6% de todos los casos reportados. (89)
- Hungría (2001-2002): 8,030 y 8,690 casos de envenenamiento reportados en 2001 y 2002 respectivamente; 20-21 % de estos afectaron niños menores de 14 años. La mayoría de los envenenamientos fueron accidentales y solo 7% fueron atentados de suicidio. (2)
- Portugal (1999): 16,916 envenenamientos reportados de 42% ocurridos en niños menores de 5 años. (20)
- Sri Lanka (2001): De los 500 envenenamientos reportados, 23 .4% ocurrieron en niños menores de cinco años. (3)
- Suecia (2001-2002): El promedio anual de consultas al centro de intoxicación por químicos no farmacéuticos fue de 14.000 por millón de niños de 0 a 9 años. De estos, un décimo, o 1.500, se derivó o se les recomendó contactar a un profesional de la salud.(125)
- Suiza (2000): 12.448 envenenamientos fueron reportados en niños, el 52,6% de todas las intoxicaciones. (126)
- EE.UU. (2001): Una importante red de vigilancia reportó 2.2 millones de casos de exposición a sustancias tóxicas, de los cuales el 85,2% fue no intencional y el 0,05% fue fatal. Más de 1,1 millones de intoxicaciones (51,6%) ocurrieron en niños menores a 5 años y otras 326.000 en niños entre los 6 y 12 años.(68)

Los casos más severos de intoxicación tienden a ser hospitalizados, pero solo representan una proporción del total de las intoxicaciones.

Mientras las exposiciones agudas y crónicas a químicos no son la principal causa de mortalidad y enfermedad infantil en el mundo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en 50.000 las muertes por año para niños menores a 14 años por intoxicaciones no intencionales para los años 2000 y 2001.(163-4, 167) En los países de la OECD (excluyendo Turquía), los accidentes fueron la principal causa de muerte infantil durante los años 1991-1995. Más de 20.000 niños entre 1 y 14 años mueren cada día por accidentes; 2% de estas muertes son por intoxicación.(103) Dejando de lado las estimaciones conflictivas, las intoxicaciones químicas infantiles son un serio problema mundial.

- Envenenamiento crónico y los efectos tóxicos tardíos.

Las exposiciones a largo y a corto plazo a químicos en la edad temprana pueden resultar en efectos tóxicos tardíos que se manifiestan mas tarde en la niñez, juventud o adultez o en generaciones futuras dependiendo del mecanismo de toxicidad y el periodo de latencia de la enfermedad ambiental. Las exposiciones crónicas a bajas dosis a contaminantes químicos ocurren constantemente vía el aire inspirado, el agua para beber y de baño y alimentos. Las fuentes de contaminación varían regionalmente y localmente. Por ejemplo, la exposición a plomo en los países desarrollados está generalmente relacionada a pinturas con plomo de las viviendas viejas, mientras en los países en desarrollo puede ser causada por el reciclaje casero de baterías o las cañerías de agua o bombas de plomo.(42) Los alimentos y el agua pueden contaminarse cuando se almacenan en recipientes inadecuados que originalmente contenían



toxicológicos y plaguicidas, práctica que es comúnmente utilizada en las comunidades pobres a pesar que ha sido prohibida en la mayoría de los países. Los niños pueden estar expuestos a químicos peligrosos en su hogar, lugar de trabajo (trabajo infantil, niños que acompañan a sus padres al trabajo) o a través de la ropa de trabajo de los padres. Los niveles de contaminación química ambiental del aire, agua y tierra suman al total de las exposiciones y a futuros riesgos de la salud infantil.

Varias propuestas exitosas se han desarrollado para frenar el aumento de la contaminación ambiental: la contaminación del ambiente por metales pesados ha sido reducida; las emisiones industriales han descendido; el contenido de plomo y benceno en el petróleo ha sido reducido; el uso de contaminantes orgánicos persistentes está declinando; la producción y el uso de numerosos químicos peligrosos (por ejemplo: asbestos, plaguicidas carcinogénicos, sustancias sujetas a la Convención de Rotterdam) (111) se ha reducido. A pesar de esto, la contaminación por metales pesados o hidrocarburos aromáticos policíclicos de la Tierra es significativo. Las dioxinas, bifenilos policlorados (PCBs), plaguicidas persistentes y los metales pesados se bioacumulan y biomagnifican en la cadena alimentaria. La contaminación del aire interior y exterior alcanza niveles inaceptables en muchos lugares donde el combustible de biomasa se utiliza para cocinar y la contaminación por tráfico es incontrolable. Otras emisiones como los éteres difenilos polibrominados utilizados como retardantes de llama continúan aumentando. En muchos lugares el agua se contamina con niveles inaceptables de arsénico, por contaminación antropogénica o natural de metales, y por material orgánico. La contaminación causada por guerras puede poner en peligro desproporcionadamente la salud infantil y las generaciones futuras amenazando el desarrollo sustentable.(139)

En este ambiente de múltiples exposiciones químicas, existe una gran preocupación sobre las sustancias químicas específicas conocidas por provocar efectos adversos sobre las capacidades intelectuales básicas de los niños. Nuevas investigaciones han levantado nuevas y sustantivas preocupaciones sobre los contaminantes químicos que contribuyen a ciertas alteraciones en el comportamiento. El costo social por el cuidado de una gran proporción de la población clasificada como retrasada mental excede ampliamente los costos necesarios para la protección y prevención ambiental. Un país o ciudad con alto porcentaje de niños en crecimiento con daño intelectual por intoxicación por plomo, exposición a PCBs o por ausencia de los nutrientes esenciales como el yodo en sus dietas, se verán económicamente afectados. Esta comunidad acarreará el costo del cuidado de aquellos con discapacidades severas, luchará contra los efectos sociales de comportamientos violentos y verá limitado el desarrollo completo de las capacidades laborales – inteligencia y tecnología competente – que es esencial para la competitividad global en una economía basada en la información. Estos temas también esconden una grave injusticia social desde que la carga cae desproporcionadamente en las familias con desventaja social (13, 121)

La sección E describe estos conceptos con ejemplos ya específicos de químicos probados a ser peligrosos para los niños incluso a bajas dosis de exposición.

### ***E. Selección de ejemplos de sustancias químicas preocupantes***

Los metales como mercurio, arsénico, cadmio, manganeso y cromo, y sus derivados, son utilizados ampliamente en la sociedad moderna. En niveles de exposición suficiente, esos metales pueden afectar negativamente la salud infantil. (43, 57).

- *Plomo*

El plomo es un tóxico ambiental y ocupacional agudo desde hace miles de años. El plomo se encuentra en todos lados en la naturaleza, en las rocas, en la tierra, en el agua, aire y en todo ser viviente. La actividad humana ha promovido el gran aumento alarmante de la concentración de plomo en nuestro ambiente. Se producen y utilizan millones de toneladas anuales de plomo en el mundo. (91)

El plomo ingresa al cuerpo humano principalmente por los alimentos, agua y aire inspirado. En los adultos el 5 a 15 por ciento del plomo que llega al intestino es absorbido; mientras que en los niños la absorción se estima entre el 30 al 50 por ciento. (39, 143) Alrededor del 40 por ciento del plomo inspirado es absorbido por el pulmón. La absorción cutánea del plomo inorgánico es insignificante, pero el plomo orgánico es completamente absorbido a través de la piel. Una vez absorbido, el plomo se transporta por el torrente sanguíneo a los órganos internos (ej. hígado y riñones) y a los huesos donde se deposita. La vida media del plomo en sangre es de aproximadamente de entre 20 a 40 días. Se excreta (principalmente por la orina) muy lentamente; por eso, aún en niveles bajos, la exposición crónica a plomo conlleva a la acumulación de plomo en el cuerpo.

Los efectos de la exposición a plomo se presentan en la Tabla 1. El plomo posee efectos adversos sobre el sistema nervioso central y periférico. (56) Los síntomas clásicos son encefalopatía, debilidad y parálisis de los músculos extensores y cólicos por plomo. Los niños pequeños son especialmente vulnerables a los efectos adversos de la exposición crónica al plomo a bajas dosis sobre el sistema nervioso central. (18, 34, 45, 71, 87, 123, -4) Han sido reportados en niños en edad escolar expuestos a plomo: hiperactividad, (33) alteración de la inteligencia psicométrica y capacidad cognitiva (85-7), dificultades de aprendizaje (71), y pérdida de la audición. El plomo también, cruza la placenta (46, 108), y daña el sistema nervioso central del feto. Se han documentado las consecuencias de la exposición a plomo prenatal durante el desarrollo postnatal en estudios longitudinales de corte. (8, 11, 17, 21, 37, 75, 118, 128-9)

Por ejemplo, en el estudio de cohorte de Port Pirie (129) niños de comunidades urbana y rural que rodeaba una gran fundición fueron controlados desde su nacimiento hasta los 11-13 años. Los análisis de estos niños encontraron una relación inversa entre los niveles de plomo en sangre (expresados como el promedio de la concentración a los 15 meses, 2, 3 y 4 años) y su CI. Luego de ajustarse en un amplio rango valores, la escala completa del CI en estos niños descendió 3 puntos (95% intervalo de confianza 0,07-5,93) de lo esperado con un incremento de 10 microgramos/dl (ug/dl) de vida media promedio de plomo en sangre (128) Los déficits cognitivos se manifestaron primero a los siete años(8), persistieron mas tarde en la niñez. (128) Sin embargo, debe destacarse que las concentraciones de plomo en sangre registradas en Port Pirie fueron mayores a 5 - 10 ug/dl, valores característicos significativos para la mayoría de las poblaciones hoy en día.

Una relación similar la determinaron Lanphear *et al.* (64), y Canfield *et al.* (24) quienes realizaron un seguimiento de un grupo de niños desde su nacimiento hasta los 60 meses de edad y encontraron una reducción promedio de 5,5 puntos en el CI cada 10 microgramos/dl de plomo en sangre. Estos investigadores documentaron la relación entre el plomo y el deficit cognitivos que ocurre a niveles de plomo en sangre inferiores a 10 ug/dl.

En un estudio de cohorte en Dinamarca, donde la concentración de plomo más significativa en sangre de niños nacidos en 1987 fue de 3 ug/dl, Nielsen *et al.* (90) encontró que mientras los efectos neurotóxicos del plomo pueden desarrollarse a tan bajo nivele de exposición, es difícil de demostrar inequívocamente por la gran influencia de otros determinantes (ej. el peso al nacer, edad de gestación, problemas de audición, padre soltero, amamantamiento,

enfermedades somáticas, inteligencia materna). *Wassermann et al. (153)* estudió los problemas de comportamiento de los niños en asociación con la concentración de plomo en sangre desde el nacimiento hasta los tres años. Se determinó que el efecto adverso de la exposición a plomo sobre el comportamiento es significativo, pero menor en comparación a determinantes sociales más poderosos.

*La evolución del conocimiento.* En el siglo 20, la intoxicación por plomo era considerada una enfermedad ocupacional aguda de adultos. (15)<sup>i</sup> A pesar de los reportes sobre “cólicos estacionales” en Queensland, Australia que describían un perfil sintomático de intoxicación infantil por plomo diferente del patrón adulto, se dibujaron riesgos paralelos entre niveles observados en niños y en adultos expuestos ocupacionalmente. Los niveles de plomo inferiores a 80  $\mu\text{g}/\text{dl}$  eran considerados “normales” porque la exposición al plomo era una ubicua y hallada universalmente a niveles bajos en personas sin síntomas visibles. El concepto que había un umbral para la toxicidad al plomo era ampliamente aceptado, y el umbral se asentaba en el nivel más bajo asociado con síntomas de intoxicación aguda.

Los efectos de intoxicación aguda por plomo en el desarrollo de los niños se hicieron evidentes solo con la publicación de observaciones a largo plazo en 1940, que encontraron alteraciones persistentes sobre el intelecto, comportamiento y funciones sensorio-motoras. Desde 1950 a 1990 la información sobre los peligros de intoxicación por plomo explotó. (15) En 1950, con el advenimiento de los tratamientos efectivos con agentes quelantes, los médicos aumentaron las detecciones y desarrollaron nuevos tratamientos y programas de seguimiento. Se comenzó a acumular información mostrando morbilidad a largo plazo por intoxicación aguda por plomo en los niños. Durante este periodo se descubrieron diferencias de absorción, distribución y metabolismo del plomo en los niños en comparación con los adultos y se describieron los efectos de toxicidad crónica a largo plazo especialmente sobre el sistema nervioso central. Los estudios de corte prospectivos independientes realizados a lo largo de 1970 y 1980 describieron la pérdida del CI y alteraciones en el neurocomportamiento en niños expuestos al plomo que nunca desarrollaron síntomas agudos. El umbral para la toxicidad del plomo comenzó a descender a medida que se incrementaba la definición de la especial vulnerabilidad de los niños. (143) (Figura 11) En 1990, la Organización Mundial de la Salud estableció el umbral tóxico para plomo en 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  que aún hoy sigue vigente (Nota: la OMS está planificando su revisión). El meta-análisis subsiguiente ha cuantificado el riesgo de la exposición a plomo a bajas dosis estimando que un aumento de plomo en sangre de 10 a 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$  está asociado con una pérdida del CI de 2 a 3 puntos. (121) Con estudios adicionales se puede demostrar que la exposición a plomo a cualquier nivel puede causar daños mensurables a la función cognitiva en niños cuando se analiza a nivel de población. (24) Esto es de particular importancia porque actualmente la información sugiere que la neurotoxicidad de la exposición infantil a plomo no es reversible con tratamiento. (109)

*Significado.* Aunque una pérdida del CI de poco puntos tienen un mínimo significado en el promedio individual, tiene consecuencias profundas cuando se aplica a grandes poblaciones. Cuando la curva de distribución poblacional para el CI, o para el neurocomportamiento, presenta un cambio, aunque sea un pequeño, hay efectos severos en la parte alta y baja de la curva de la distribución, generalmente conocidos como “extremos” de la curva. Como se muestra en el ejemplo hipotético en la Figura 12, un cambio descendente de 5 puntos del CI conlleva a un aumento del 50 por ciento en el número de los individuos con retraso mental y un descenso comparable en el número de individuos dotados en la población. Teóricamente, este pequeño cambio en el promedio del CI puede tener enormes consecuencias para la sociedad, causando, por ejemplo, un aumento de la necesidad de servicios y educación

especial como también un descenso significativo de la capacidad intelectual en toda la población. (121) Además, los costos sociales y económicos del cambio son impactantes. Para una pérdida de 3 puntos del CI de la población se estima un aumento del 28% en el índice de deserción escolar secundaria, un aumento del 25% en la prevalencia de la pobreza y un aumento del 25% de la prevalencia de las acciones delictivas. (81) Con un promedio estimado de 3 puntos de pérdida del CI se estima un descenso del 5 al 11% de los ingresos anuales.

- *Mercurio/metilmercurio*

Como el plomo, el mercurio es un metal pesado que altera el desarrollo del cerebro. De las distintas clases de mercurio, el mercurio orgánico, en particular el metilmercurio, es el más peligroso para el cerebro en desarrollo. La exposición a altas dosis causa discapacidades severas como retraso mental y parálisis cerebral, mientras que la exposición a bajas dosis puede provocar problemas de atención, memoria y lenguaje. (27)

Los efectos del metilmercurio sobre el cerebro en desarrollo fueron primeramente observados en la epidemia de intoxicación en la bahía de Minamata, Japón, durante 1950. En este episodio, los residentes consumieron regularmente pescado altamente contaminado con metilmercurio proveniente del vertido industrial en la bahía. Los niños nacidos de madres que consumieron ese pescado presentaron una amplia variedad de anormalidades neurológicas que incluyen retraso mental, trastornos en los movimientos, al hablar, tragar, masticar y reflejos anormales, mientras que sus madres no presentaron efecto alguno de intoxicación. Debido a que el metilmercurio no fue identificado como la causa hasta tiempo después en el transcurso de la epidemia, las exposiciones a mercurio nunca fueron cuantificadas y nunca se estableció un umbral tóxico para los efectos observados en Minamata. (74, 82)

El estudio cuantitativo de la neurotoxicidad del metilmercurio comenzó con una segunda gran intoxicación en Irak en 1972. (14) En este incidente, los niños nacieron con severas anormalidades que incluyen retraso mental, parálisis cerebral, ataques, ceguera y sordera, después que sus madres consumieran pan contaminado por un fungicida con metilmercurio. Como en Minamata, muchas madres de los niños afectados no sufrieron o sufrieron síntomas mínimos de la toxicidad del mercurio.

Un umbral tóxico aparente, aplicado en los primeros casos reportados de niños con retraso severo, enseguida se tornó obsoleto. Al cabo de unos años, se hizo evidente que muchos de los niños expuestos en el período prenatal a bajas dosis de mercurio sufrieron retrasos para caminar y hablar a pesar del aparente desarrollo “normal” en la niñez. Recientemente, un estudio más amplio realizado en las Islas Faroe identificó déficit de atención, memoria y lenguaje que ocurren por exposición prenatal a metilmercurio a bajas dosis. (121) Mientras los estudios de exposición prenatal y perinatal a metilmercurio a bajas dosis permanecen inconsistentes, la OMS ha revisado recientemente el nivel de ingesta tolerable semanal provisorio (PWTS) para metilmercurio reduciéndolo de 3,3 a 1,6 ug/kg. por peso corporal por semana reflejando el peso de la evidencia sobre efectos adversos demostrado en los tests neurológicos realizados a niños expuestos a bajas dosis. (60)

- *Bifenilos policlorados*

Los bifenilos policlorados (PCBs) son un amplio grupo de químicos liposolubles, producidos antiguamente para el uso industrial como lubricantes y aislantes para equipos eléctricos, usados como retardantes de llama en la transferencia del calor y líquidos hidráulicos y como plastificantes en una amplia variedad de aplicaciones. Aunque su producción ha sido prohibida desde hace ya varias décadas en la mayoría de los países industrializados, su

persistencia ambiental y su bioacumulación en la cadena alimentaria lleva a la exposición humana ubicua a bajas dosis, especialmente por el consumo de carnes, productos lácteos y pescados que son alimentos ricos en grasa. Los PCBs cruzan la placenta y se excretan por leche materna. Los efectos potenciales de los PCBs sobre el desarrollo del niño fueron por primera vez puestos de manifiesto por episodios de intoxicación en Japón en la década del 1960 y en Taiwan en los 1970. En esos incidentes, varios miles de personas consumieron aceite de arroz accidentalmente contaminado con PCB térmicamente degradado contenido en fluido térmico. El líquido contenía grandes cantidades de PCB en un producto térmicamente degradado. Como con otros neurotóxicos, el feto en desarrollo probó ser mucho más sensible que la madre. Los recién nacidos expuestos poseen una gran variedad de efectos sobre el desarrollo que incluyen menor peso al nacer, hiperpigmentación, aparición temprana de la dentición, uñas deformes e hipertrofia de las encías. En la niñez, también presentan pérdida del CI, trastornos de salud y mayor incidencia de problemas de comportamiento.<sup>ii</sup>(121) (Figura 13)

Estudios posteriores de poblaciones ambientalmente expuestas han reportado otras asociaciones, aunque los hallazgos pueden ser sutiles y son estudios inconsistentes. En el recién nacido, los efectos reportados de exposición prenatal a PCB incluyen disminución de peso al nacer, de la circunferencia craneana, y de la edad gestacional como también inmadurez motora, mayor labilidad, reflejos disminuidos en la Escala de Valoración Brazelton de Comportamiento Neonatal. En edad temprana, la exposición prenatal a PCB se asocia en algunos estudios con una variedad de trastornos cognitivos (reducción de memoria, atención y habilidad verbal, problemas para procesar información) y retraso madurativo (desarrollo psicomotor alterado), como así problemas de comportamiento y efectos emocionales (actividad sostenida disminuida, disminución de los niveles complejos de juego, comportamiento depresivo e incremento de la actividad). En la pre-adolescencia, la exposición prenatal a PCB se asocia con comprensión disminuida de la lectura y la palabra, disminución en la escala completa y verbal de CI, y reducción de la memoria y la atención. (121) Otros investigadores, también, han reportado que los efectos observados al nacimiento o en la infancia temprana desaparecen cuando el niño envejece. (69)

Otros estudios informan que la carga de PCB del cuerpo materno también altera el estado de la hormona tiroidea en madre e hijo. A más elevado PCBs materno se asocia con pequeñas pero significativas reducciones en el total de la hormona tiroidea de madres y niños y a niveles mas altos de TSH (hormona estimuladora de la tiroides) en infantes. La hormona tiroidea es crítica para el desarrollo cerebral, y la TSH elevada en la madre durante el embarazo, con o sin reducción de la hormona tiroidea, se asocia con reducción de CI en la descendencia años después. Las observaciones sugieren que los efectos adversos del desarrollo del PCBs pueden ser, por lo menos en parte, mediados a través de impactos en la hormona tiroidea. La exposición a PCB también modula el nivel de los neurotransmisores, que pueden tener otro mecanismo por el que los PCBs afectan el neurodesarrollo. (121)

Mientras existe un acuerdo mundial, apoyado por los sucesos de intoxicación aguda y corroborado por pruebas en animales, sobre que exposiciones a altas dosis de PCBs *in utero* son neurotóxicas para los seres humanos, hay menos evidencia sobre exposición a bajas dosis. Las diferencias en el diseño de estudio, la población evaluada, las medidas de exposición y los resultados obtenidos de los estudios epidemiológicos dificultan las comparaciones directas y aumentan la incertidumbre sobre la existencia de un umbral para los niveles de exposición a tóxicos. Recientes determinaciones armonizadas en diez estudios de exposición a PCBs y neurodesarrollo realizada facilitarán la realización de comparaciones directas. (69) Este tipo de incertidumbre es común hasta que evolucione el conocimiento sobre toxicidad ambiental (como en el caso de plomo) y destaca la importancia de continuar

con la investigación y reinterpretar la información a medida que la ciencia madura para proteger a los niños de las exposiciones químicas peligrosas.

- *Plaguicidas*

Los plaguicidas son utilizados ampliamente en la agricultura, en los programas mundiales para el control de vectores de enfermedades y son de uso extensivo en los hogares, escuelas e industrias. La incidencia de intoxicación por plaguicidas es significativa en los países en desarrollo, incluyendo exposición accidental en niños, exposición ocupacional de los jóvenes que trabajan en agricultura y exposición a plaguicidas obsoletos en desuso. Para algunos plaguicidas, la exposición crónica a bajas dosis puede causar efectos adversos como problemas de desarrollo del sistema nervioso central, compromiso del sistema inmune o cáncer.

Desde que los primeros plaguicidas sintéticos fueron introducidos a principios de los años 40, su consumo global ha crecido notablemente, con un consumo total que llega a los 2.6 millones de toneladas de ingrediente activo en 1995, aumentando cerca del un uno por ciento por año. (139, 171) Los países desarrollados han sido los mayores usuarios de plaguicidas, consumiendo cerca de tres cuartos del total global. Una vez que son liberados al ambiente, los plaguicidas pueden contaminar ríos, aguas subterráneas, aire, tierra y alimentos. La exposición de los seres humanos ocurre por respirar, beber, comer y a través de exposición cutánea.

En ciertos escenarios de exposición, los niños pueden ser singularmente susceptibles, a las amenazas sobre la salud que representan los plaguicidas. (98) La exposición de un niño a plaguicidas puede ocurrir tempranamente como ser en la fase prenatal y durante la infancia pueden estar expuestos a plaguicidas a través del amamantamiento, llevando cosas a su boca y por contacto cutáneo. (83)

El efecto sobre la salud humana de la exposición a plaguicidas depende de un número de factores como el tipo de plaguicida y su toxicidad, la cantidad o dosis de exposición, la duración, el momento de exposición y la vía por la cual ocurrió. Los estudios epidemiológicos han descrito las relaciones estadísticas entre la exposición prenatal y de los niños a plaguicidas a bajas dosis y el aumento de la pérdida de embarazos, malformaciones congénitas, cáncer infantil y problemas en el neurodesarrollo. Ha aumentado la preocupación sobre la exposición a plaguicidas que causan cambios en la respuesta inmunológica o en la función endocrina. Existen limitaciones a los estudios epidemiológicos en estas áreas que incluyen evaluaciones inciertas y poco específicas de exposición, falta de especificidad en la clasificación de las enfermedades y falta de control de los factores coincidentes (110) La investigación en animales sostiene muchos de estos hallazgos. Se necesita trabajar más para relacionar las medidas precisas de exposición a efectos adversos en seres humanos para tipos específicos de plaguicidas, pero existe información suficiente para apoyar al principio precautorio cuando es preocupante la exposición de los niños. (40, 173) Si la exposición ambiental compromete al sistema inmune, el riesgo de enfermedad infecciosa y cáncer puede aumentar y de este modo aumenta la mortalidad. Esto es razón de especial preocupación en los países en desarrollo donde la gente puede estar simultáneamente expuesta a plaguicidas y patógenos infecciosos cuando el sistema inmune ya está comprometido por otros factores como la desnutrición. (80)

- *Contaminantes orgánicos persistentes (COPs)*

Los compuestos orgánicos que persisten en el ambiente tienden a acumularse en la grasa del cuerpo de animales y seres humanos y pueden ser altamente tóxicos a concentraciones muy bajas. Esto incluye a los plaguicidas que contienen hidrocarburos policlorados, como el DDT, los químicos industriales como los PCB utilizados por ejemplo en los aceites de los transformadores y sub productos de la síntesis de procesos industriales como las dioxinas. Existe preocupación importante de que estos químicos puedan causar efectos sobre la salud a largo plazo, como ser problemas reproductivos y neurológicos. (ver parte de PCBs).

- *Nitratos*

La contaminación por nitratos es hoy considerada uno de los problemas mundiales más serios con respecto a la calidad del agua. El nitrógeno es un componente básico en los fertilizantes artificiales. El uso de fertilizantes ha aumentado rápidamente, causando una carga excesiva de nitrógeno en el ambiente en escala global. El uso mundial de fertilizantes aumentó de menos de 14 millones de toneladas en 1950 a 135 millones de toneladas en 1996 (139). Como resultado, los niveles de nitrógeno han aumentado en los cursos de agua superficial y subterránea, elevando los niveles de nitrato en el agua de provisión de bebida. El vertido de aguas residuales sin tratar ha contribuido a la contaminación por nitrato de los cursos de agua.

La absorción excesiva de nitrato está asociada con el síndrome del “bebé azul” (metahemoglobinemia). Los nitratos se reducen a nitritos en el cuerpo humano y el nitrito interfiere con la habilidad de la sangre para transportar oxígeno a los tejidos del cuerpo, resultando en un color azulado de la piel del bebé. Los niños menores a 6 meses que no se alimentan con leche materna exclusivamente son particularmente vulnerables a los niveles altos de nitratos en agua por diversas razones. (4,139) Primero, la flora intestinal, que convierte los nitratos no tóxicos a nitritos tóxicos, afloran en el intestino con baja acidez del neonato. En segundo lugar, la hemoglobina del feto que persiste por varios meses después de su nacimiento es más fácilmente oxidable a metahemoglobina que la hemoglobina del adulto. En tercer lugar, uno de los dos sistemas enzimáticos responsables de la reducción de la metahemoglobina a la hemoglobina ferrosa funcional opera en los niños solo en un 50% de la capacidad de un adulto. Finalmente, porque los niños poseen un alto requerimiento de agua, los que no son amamantados expuestos a agua contaminada con nitratos tendrán mayor exposición por peso corporal que los niños mayores y adultos. Los niveles mayores a 10 mg de nitratos por litro pueden tener efecto tóxico en niños. Los adultos y niños mayores son capaces de soportar niveles mayores sin riesgo de metahemoglobinemia.

- *Productos en el hogar*

El keroseno, los solventes, medicamentos, limpiadores y otros químicos son peligrosos para los niños si son guardados en envases inadecuados y en lugares accesibles a los niños. Los niños, que gustan de jugar, explorar y probar lo que encuentran pueden ingerir químicos peligrosos y sufrir una intoxicación aguda con severas consecuencias. (19. 136)

- *Depósitos de residuos*

El inadecuado depósito de residuos puede resultar en la liberación de químicos peligrosos al ambiente. Químicos, como los PCBs, pueden filtrar desde los depósitos de basura al agua y el suelo. La quema a cielo abierto de materiales puede liberar químicos, incluyendo dioxinas,

metales pesados y material particulado al ambiente. Esto significa un riesgo potencial para la salud de los niños, especialmente de aquellos que viven y escarban en las áreas pobres circundantes.

- *Terrorismo químico y niños*

Las armas químicas y biológicas utilizadas por terroristas contra el público han incrementado el riesgo. El número de víctimas puede ser significativo -en una acción química terrorista en 1995 en Tokio, el número de niños intoxicados fue considerable (más de 5000 adultos y niños heridos, 12 personas murieron). Como las armas químicas causan efectos desproporcionados en los niños, los gobiernos deberían elaborar urgentemente un mecanismo de protección especial para los niños y proveer información, y recolectar información sobre los que trabajan con exposición infantil y efectos sobre la salud, como los pediatras, enfermeras y toxicólogos(29).

#### ***F. Acción internacional para proteger a los niños de la exposición química peligrosa***

En *Prioridades para la Acción más allá de 2000*, el IFCS reconoce que para proteger la salud del público en general, los temas de seguridad química relativas a los grupos susceptibles (incluyendo mujeres embarazadas, los fetos y niños) deben ser claramente tenidos en cuenta en la evaluación y manejo de riesgos. (53) Los acuerdos mundiales han destacado la preocupación y necesidad de adoptar acciones para mejorar la salud ambiental de los niños. Los siguientes ejemplos son representativos de otras declaraciones internacionales en apoyo de estos temas.

- La Sesión Especial sobre los Niños de la Asamblea General de Naciones Unidas (2000) (UNGASS) reconoció que debe considerarse la exposición a químicos peligrosos para asegurar la salud y el bienestar infantil y pidió que se proteja el ambiente de manera sostenible. (142)
- La Cumbre Mundial sobre el Desarrollo Sustentable 2002 (WSSD) reconoció la necesidad de reducir las amenazas ambientales para la salud, tomando en cuenta la situación especial de los niños y los vínculos entre la pobreza, salud y ambiente. En dicha Cumbre se anunció la Alianza sobre Ambientes Saludables para los Niños (HECA). (166)
- Otras actividades internacionales importantes incluyen “*Metas de Desarrollo para el Milenio de las Naciones Unidas*” (141) y el programa “*Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico*” (92)

### **III. ¿Qué se puede hacer para aumentar la Seguridad Química de los Niños?**

La naturaleza dinámica del feto en desarrollo, lactante y niño y la relación compleja e interdependiente entre la integridad ambiental y la salud humana permite comprender porqué proteger a estos futuros adultos de los peligros químicos es un desafío extremo. El intrincado equilibrio entre los beneficios y los riesgos de los químicos modernos debería ser constantemente evaluado. Las diferencias locales y regionales de clima, las poblaciones de vectores transmisores de enfermedades, los alimentos y agua, el nivel de desarrollo, los controles industriales y la infraestructura de salud pública afectan las decisiones sobre manejo químico y también están cambiando continuamente. Finalmente, el gran número de químicos específicos y los millones de millones de químicos contenidos en productos y procesos



sobrepasan nuestra capacidad de desarrollar información precisa y completa sobre los riesgos químicos que deben enfrentar los niños desde la concepción hasta la edad adulta. Es responsabilidad de los adultos de hoy proteger nuestros niños y nietos, el corazón y el alma del desarrollo sustentable, y asegurar que los mismos pueden alcanzar su total potencial en un ambiente saludable. No existe una única solución para todos los casos. Sin embargo, los gobiernos, los ciudadanos, los padres y maestros, las comunidades, las organizaciones no gubernamentales, las industrias que crean y utilizan productos químicos y las organizaciones multilaterales deberán continuar con el diálogo creativo abierto, con la información libre y con el intercambio de ideas para investigar y crear mejores maneras de proteger a nuestros niños de niveles innecesarios e inaceptables de riesgos químicos.

La prevención es mejor que la cura. La manera más efectiva de proteger a los niños de los riesgos químicos es previniendo la exposición peligrosa. Esto puede lograrse identificando los riesgos y aplicando medidas preventivas que reducirá o eliminará la exposición peligrosa minimizando los riesgos; promoviendo alternativas químicas y no químicas y producción limpia; aplicando el principio precautorio y promoviendo procedimientos transparentes de evaluación de riesgo basados en la ciencia. Es importante comprender el nivel de las fuentes potenciales de exposición al evaluar la exposición acumulativa a un producto químico y a una mezcla de ellos. Además, existen muchas incertidumbres sobre los efectos sobre la salud de los niños de las exposiciones a químicos. En muchos países, las regulaciones actuales sobre las sustancias químicas requieren el uso de factores de seguridad intentando asegurar la protección de las subpoblaciones más sensibles. Sin embargo, la magnitud de la incertidumbre científica requiere que se desarrollen nuevas medidas especiales para los niños, estrategias protectoras para prevenir el daño irreversible y a largo plazo antes que el completo conocimiento científico esté disponible. Se necesita de investigaciones significativas para reducir estas incertidumbres.

Las acciones que pueden adoptarse para mejorar la seguridad química de los niños pueden organizarse en las siguientes categorías: prevención de la exposición y reducción del riesgo; educación y entrenamiento; necesidad de información e investigación; e indicadores de salud ambiental. La siguiente es una lista de ejemplos concretos de acción que promocionarían y asegurarían la salud ambiental de los niños y minimizarían los riesgos químicos.

#### ***A. Prevención de la exposición y reducción del riesgo.***

- Adoptar el principio precautorio en el contexto de la salud ambiental de los niños.
- Promover alternativas no químicas y estrategias integrales para el manejo de plagas que incluyan el uso seguro y criterioso de los plaguicidas.
- Promover la producción limpia y adoptar medidas de prevención de contaminación y otras estrategias de manejo apropiadas que prevengan o reduzcan la exposición química peligrosa de los niños, en particular a aquellos químicos de mayor preocupación.
- Preparar planes nacionales de acción sobre trabajo infantil que incluyan referencias específicas sobre químicos peligrosos en el lugar de trabajo.<sup>iii</sup>
- Asegurar que se incluya un etiquetado eficaz con información sobre seguridad en los productos de consumo potencialmente peligrosos para los niños, orientación sobre manejo, transporte, uso y disposición final, primeros auxilios y centros de información sobre tóxicos.

- Fortalecer en la comunidad el derecho a saber sobre la potencial exposición de los niños para que los padres y otros responsables obtengan información adecuada y relevante sobre las emisiones y descargas, seguridad y uso seguro de productos, y cuando sea relevante, sobre los composición química de los productos que consumen para poder proteger a los niños.
- Prestar mayor apoyo a la creación y/o fortalecimiento de centros de lucha contra la intoxicación en los países en desarrollo y su rol activo en la protección de la salud ambiental infantil.

### ***B. Educación y entrenamiento.***

- Educar a los padres, niños, maestros y comunidades acerca de los tipos y vías de exposición como reconocer y evitar la exposición peligrosa; por ejemplo, el uso seguro, distribución y disposición de los productos químicos y alternativas apropiadas.
- Diseñar materiales educativos e implementar programas escolares y campañas en los medios informativos en el idioma local, tomando en cuenta las necesidades locales, advertir y enseñar a los niños, padres y al público acerca de los riesgos potenciales del uso inadecuado de los productos químicos y sobre las exposiciones no intencionales.
- Alentar la mayor participación de la industria en campañas educativas para advertir acerca de la especial vulnerabilidad de los niños y de la necesidad de protegerlos mediante el uso seguro de los productos químicos.
- Ofrecer información a los representantes de la industria, grupos de interés público, medios de comunicación, tomadores de decisión y otros profesionales sobre los riesgos químicos y la comunicación de riesgo.
- Concientizar a los responsables de la toma de decisiones acerca de los riesgos que supone el uso de productos químicos para la salud y el desarrollo de los niños y fomentar políticas que tomen en consideración la especial vulnerabilidad a los químicos de los niños.
- Entrenar a los profesionales de la salud sobre la vulnerabilidad excepcional de los niños a ciertos productos químicos y el riesgo de exposición química en los distintos ámbitos, las vías de exposición más comunes, el modo de diagnosticar, identificar la causa, prevenir y tratar las exposiciones.
- Alentar a los donantes a apoyar con fondos los programas innovadores de educación, incorporando los temas de “niños y químicos” en los programas de asistencia para el desarrollo y aprovechando las oportunidades ofrecidas por los actuales mecanismos de financiación de convenios para resaltar la importancia de los temas relativos a “niños y químicos”.

### ***C. Necesidad de información e investigación.***

- Aumentar y apoyar una creciente investigación científica sobre los vínculos entre la exposición a químicos y los efectos sobre la salud en los diferentes grupos etareos y en distintos ámbitos.
- Continuar mejorando y aplicando métodos de evaluación de riesgos que tengan en cuenta los aspectos específicos de los niños.

- Desarrollar una mejor comprensión sobre la exposición fetal (materna) y en la niñez.
- Desarrollar estudios de toxicidad que permitan investigar el efecto toxicológico de la exposición en los primeros años de vida.
- Determinar como incorporar nueva información científica (ej. genómica, proteómica) a la comprensión de los mecanismos de acción tóxica que asociados a la exposición en los primeros años de vida y sus riesgos.
- Alentar a los donantes a apoyar con fondos para los programas innovadores de investigación, incorporando los temas de “niños y químicos” en los programas de asistencia para el desarrollo y aprovechando las oportunidades ofrecidas por los actuales mecanismos de financiación de convenios para resaltar la importancia de los temas relativos a “niños y químicos”.

#### ***D. Indicadores de salud ambiental***

- Desarrollar indicadores apropiados en seguridad química y salud infantil.
- Usar indicadores apropiados de seguridad química y salud infantil para medir el progreso de la protección de los niños de los riesgos químicos.

Además, para proteger la salud de los niños debe implementarse el Capítulo 19 de la Agenda 21 y los países deben firmar, ratificar e implementar los tratados internacionales existentes relativos a ciertos productos químicos, como el Convenio de Rotterdam sobre el Consentimiento Previo Informado (111) y el Convenio de Estocolmo sobre los Contaminantes Orgánicos Persistentes. (122)

## **REFERENCIAS**

- 1) Allanou R, et al. Public Availability of Data on EU High Production Volume Chemicals, October 2002. <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals> Accessed 20 September 2003
- 2) Annual Report 2001. Annual Report 2002. National Poison Information Center, OKK Budapest. (in Hungarian)
- 3) Annual Report 2001. National Hospital of Sri Lanka, Colombo (2001)
- 4) Anonymous. Nitrates and Nitrites in Water. Chapter 17. IN Etzel RA, Balk SJ. (eds) Handbook of pediatric environmental health. American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village, 1999.
- 5) Ashagrie K. Statistics on working children and hazardous child labor. April 1998. <http://www.ilo.org/public/english/comp/child/stat/stats.htm> Accessed 20 Sept 2003.
- 6) Autrup H. Transplacental transfer of genotoxins and transplacental carcinogenesis. Environ Health Perspect (1993)101(Suppl 2):33-38.
- 7) Avery ML, et al. The presence of inducible cytochrome P-450 types 1A1 and 1A2 in the BeWo cell line. Placenta (2003)24:45-22.
- 8) Baghurst PA, et al. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. The Port Pirie Cohort Study. N Engl J Med (1992)327:1279-84.
- 9) Beckett WS, et al. Asthma among Puerto Rican Hispanic: a multiethnic comparison study of risk factors. Am. J Respir Crit Care Med (1996)154: 894.
- 10) Beckman DA, Brent RL. Mechanisms of teratogenesis. Ann Rev Pharmacol Toxicol (1984) 24:483-500.
- 11) Bellinger D, et al. Longitudinal analyses of pre- and postnatal lead exposure and early cognitive development. New Engl J Med (1987)316:1037-1043.
- 12) Bellinger D, et al. Low level lead exposure and children's cognitive function in preschool years. Pediatrics (1991) 87:219-227.
- 13) Bengtsson G. Children at risk and sustainable development. Manuscript. Final source material for lecture held 2002.04.16. Green Weeks Brussels. Session 5 "Children and Chemicals".
- 14) Berlin M: Mercury, in Friberg L, et al (eds): Handbook on the Toxicology of Metals. 2d ed. Specific Metals. Elsevier: Amsterdam; 1986, pp 386-445.
- 15) Berney B. Round and Round it Goes: The epidemiology of childhood lead poisoning, 1950-1990. IN Illness and the Environment: A Reader in Contested Medicine. Kroll-Smith S, et al. (eds) New York University Press: New York; 2000, pp 215-257.
- 16) Birnbaum LS, Fenton SE. Environ Health Perspect (2003)111(4):389-394.
- 17) Bishop JW, et al. Genetic Toxicities of human Teratogens. Mutat Res (1997)396:9-43.

- 18) Bjerre B, et al. Blood lead concentrations of Swedish preschool children in a community with high lead levels from mine waste in soil and dust. *Scan. J Work Environ. Health* (1993)19:154-61.
- 19) Bolt H.M. Occupational versus environmental and lifestyle exposures of children at adolescents in the European Union. *Review. Toxicol Lett* (2002)127(1-3):121-126.
- 20) Borges A. 1999 Annual Report of Centro De Informacao Antivenenos (Portugese Poison Center). Instituto Nacional De Emergencia Medica (1999)
- 21) Bornschein RL, et al. The Cincinnati prospective study of low-level lead exposure and its effects on child development: protocol and status report. *Environ Res* (1985)38:4-18.
- 22) Brundtland GH. *Our Common Future: The World Commission on Environment and Development*, Oxford University Press: Oxford;1987.
- 23) Brundtland, GH. Video (and radio) message from the Director-General, World Health Organization 7 April 2003, World Health Day. <http://www.who.int/world-health-day/2003/press/dgbrundtlandstat/en/> Accessed 20 Sept 2003
- 24) Canfield RL, et al. Intellectual impairment in children with blood concentrations bellow 10 micrograms per deciliter. *N Engl J Med* (2003)348:1517-1526.
- 25) Castorina R, Woodruff TJ. *Environ Health Perspect* (2003)111(10):1318-1325.
- 26) Chao ST, Juchan MR. Placental drug metabolism. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. (Eds) Johnson .M, Kochar DM. Plenum Publishing Corp: New York;1983, Vol. 65. Chapter 3. pp. 31-48.
- 27) Clarkson TW. The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect* (2002)110(Suppl 1):11-23.
- 28) Commission of the European Communities. White paper on the Strategy for a future Chemicals Policy, Brussels 27.2.2001, COM/2001 88 final [http://europa.eu.int/eur-lex/en/com/wpr/2001/com2001\\_0088en01.pdf](http://europa.eu.int/eur-lex/en/com/wpr/2001/com2001_0088en01.pdf) Accessed 20 Sept 2002
- 29) Committee on Environmental Health and Committee on Infectious Diseases. Chemical-Biological Terrorism and its Impact on Children: A Subject Review. *Pediatrics* (2000) 105:662-70.
- 30) Cresteil T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Addit Contam* (1998)15(Suppl:45-51).
- 31) Czeizel E, et al. *Congenital anomalies*. Medicina: Budapest; 1973. (in Hungarian)
- 32) Czeizel E. The baseline data of the Hungarian Congenital Malformation Register 1970-1976 *Acta Pediatr Acad Sci Hung* (1980)19:149-156.
- 33) David OJ, et al. The relationship of hyperactivity to moderately elevated lead levels. *Arch Environ. Health* (1983)38:341-346.

- 34) Davis JM. Risk assessment of the developmental neurotoxicity of lead. *Neurotoxicology* (1990)11:285-292.
- 35) Declaration of the Environmental Ministers of the Americas, 2001. [http://www.ec.gc.ca/press/2001/010330\\_f\\_e.htm](http://www.ec.gc.ca/press/2001/010330_f_e.htm) Accessed 22 Sept 3004
- 36) Dewailly E, et al. Inuit exposure to organochlorines through the aquatic food chain in Arctic Quebec. *Environ Health Perspect* (1993)101:618-620.
- 37) Dietrich KN, et al. Effect of low level fetal lead exposure on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatrics* (1987)80:721-730.
- 38) Dourson ML, et al. Differential Sensitivity of Children and Adults to Chemical Toxicity: II. Risk and Regulation. *Reg Tox Pharmacol* (2002)35:448-467.
- 39) Eaton DL, Klaassen .D. Principles in Toxicology In: Klaasen CD, et al.(eds). Casarett and Doull's Toxicology. The basic Science of Poisons. 5th edition. McGraw-Hill., Inc.: New York; 1996, pp. 13-33.
- 40) Eskenazi B, et al. Exposures of Children to Organophosphate Pesticides and their potential adverse health effects. *EHP* (1999)107(Suppl 3):409-19.
- 41) Etzel RA. How environmental exposures influence the development and exacerbation of asthma. *Pediatrics* (2003) 112:233-239.
- 42) Falk, H. International Environmental Health for the Pediatrician: Case Study of Lead Poisoning. *Pediatrics* (2003)112:259-264.
- 43) Garrettson LK. Direct and indirect chemical exposure in children. *Clin Lab Med* (1984)4(3) 469-73.
- 44) Ginsberg G. et al. Evaluation of child/adult pharmacokinetics differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicological Science* (2002)66:185-200.
- 45) Goldstein GW. Lead poisoning and brain cell function. *Environ Health Perspect* (1990)89:91-94.
- 46) Goyer AR. Transplacental transport of lead. *Environ Health. Perspect* (1990)89:101-105.
- 47) Goyer RA. Toxic Effects of Metals. In: Klaasren CD, et al (eds): Casarett and Doull's Toxicology. The basic Science of Poisons. 5th edition. McGraw-Hill., Inc.: New York,. 1996, pp 691-736.
- 48) Grandjean, P, et al. Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years. *Am J Epidemiol* (1999)149:301-304.
- 49) Hattis D, et al. *Drug Chem Toxicol* (2002)25:403-436.
- 50) Hazard Data Generation and Availability Report for Forum IV(IFCS/FORUM IV/09w). Fourth Session of the Intergovernmental Forum for Chemical Safety. Bangkok, Thailand. November 2003. [http://www.who.int/ifcs/Documents/Forum/ForumIV/Meeting\\_docs/Working\\_docs/09w-F4\\_en.doc](http://www.who.int/ifcs/Documents/Forum/ForumIV/Meeting_docs/Working_docs/09w-F4_en.doc)

- 51) Höglend S. Agriculture. In: Brune D., et al (eds). The Workplace. CIS. ILO. Scand Sci Publ: Geneva;1997, Vol. 2. pp. 715-727.
- 52) Hopp RJ, et al. The presence of airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Respir Dis* (1990)141:2.
- 53) Intergovernmental Forum on Chemical Safety, Third Session, Forum III Final Report. Annex 6: Priorities for Action Beyond 2000. [www.who.int/ifcs/Documents/Forum/ForumIII/f3-finreprodoc/Priorities.pdf](http://www.who.int/ifcs/Documents/Forum/ForumIII/f3-finreprodoc/Priorities.pdf) Accessed 20 Sept 2003
- 54) International Conference on Financing for Development, Monterrey, January 2002 <http://www.un.org/esa/ffd/aac257L13E.pdf> Accessed 20 Sept 2002
- 55) International Program on the Elimination of Child Labor. [www.ilo.org/public/english/standards/ipec/index.htm](http://www.ilo.org/public/english/standards/ipec/index.htm) Accessed 20 September 2003
- 56) International Programme on Chemical Safety: Environmental Health Criteria 3: Lead. Geneva. (1977)
- 57) International Programme on Chemical Safety: Hazardous chemicals in human and environmental health – a resource book for school, college and university students World Health Organization. Geneva. (2000)
- 58) International Register of Potentially Toxic Chemicals: The quest for Chemical Safety. Editorial. *IRPTC Bulletin* (1985)7:1-2.
- 59) Jacobson JJ, Jacobson SW. Teratogen Update: Polychlorinated Biphenyls. *Teratology* (1997)55:338-347
- 60) Joint Food and Agricultural Organization/ World Health Organization, Expert Committee on Food Additives Sixty-first Meeting, Rome, June 2003. JECFA/61/SC <http://www.who.int/pcs/jecfa/Summary61.pdf> Accessed 20 September 2003
- 61) Juchau MR, Fouts J.. Effects of norethynodrel and progesterone on hepatic microsomal drug – metabolizing enzyme systems. *Biochem Pharmacol* (1966)15: 891-898.
- 61) Juchau MR. Drug biotransformation in the placenta. *Pharmacol Ther* (1980)8:501-524.
- 63) Kofi A. Secretary-General of the United Nations: We the Children. UNICEF for the UN. (2001) [http://www.unicef.org/specialsession/about/sgreport-pdf/sgreport\\_adapted\\_eng.pdf](http://www.unicef.org/specialsession/about/sgreport-pdf/sgreport_adapted_eng.pdf) Accessed 20 September 2003
- 64) Lamphear BP, et al. Environmental exposure to lead and children' intelligence at blood lead concentrations below 10 micrograms per deciliter. *Pediatr Res* (2001)49:16A.
- 65) Lenz W, Knapp K. Thalidomide embryopathy. *Arch Environ Health* (1962B)5:100-105.
- 66) Lenz W, Knapp K. Thalidomide embryopathy. *Deutsch Med Wochenschr* (1962A)87:1232-1242.
- 67) Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* (1962)2:1332.
- 68) Litivotz TL, et al. 2001 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* (2002)20:391-452.

- 69) Longnecker MP, et al. Comparison of Polychlorinated Biphenyl Levels across Studies of Human Neurodevelopment. *Environ Health Perspect* (2003)111;65-70.
- 70) Lucas A. A randomized multicenter study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Arch Dis Child* (1994)70: 141.
- 71) Lyngbye T, et al. Learning disabilities in children: significance of low-level lead-exposure and confounding factors. *Acta Paediatr Scand* (1990)79:352-360.
- 72) Matheson J. Drugs taken by mothers in the peripartum. *B. Med J* (1985) 290:1588.
- 73) Mathew-Nolf M. Poisons in the air: A cause of chronic disease in children. *Clinical Toxicology* (2002)40(4):483-91.
- 74) Matsumoto H, et al. Fetal Minamata disease: a neuropathological study of two cases of intrauterine intoxication by a methyl mercury compound. *J Neuropathol Exp Neurol* (1965)24: 563-574.
- 75) McMichael AJ, et al. Port Pirie cohort study: environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. *N Engl J Med* (1988)319: 468-475.
- 76) Meinhardt U, Mullis PE. The aromatase cytochrome P-450 and its clinical impact. *Horm Res* (2002)57:145-152.
- 77) Miller MSD, et al. Drug metabolic enzymes in developmental toxicology. *Fundam Appl Toxicol* (1996)34:165-175.
- 78) MMWR: Asthma mortality and hospitalization among children and young adults. *Morb Mortal Wkly Rep* (1996)45:350.
- 79) Molen van der GW. A generic toxicokinetic mode for persistent lipophilic compounds in humans: An application to TCDD. *Fundam Appl Toxicol* (1996)31:83-94.
- 80) Mott L, et al, *Our Children at Risk: The 5 worst environmental threats to their health.* Natural Resource Defence Council: New York; 1997.
- 81) Muir T, Zegarac M. Societal costs of exposure to toxic substances: Economic and health costs of four case studies that are candidates for environmental causation. *Environ Health Perspect* (2001)109(Suppl 6):885-903.
- 82) Murakami U. Organic mercury problem affecting intrauterine life. In, *Proc. Int. Símp. on Fetal Development.* in *Adv. Exper. Med. Ed.:* Kligberg M.A. Plenum Publ. Corp.: New York; 1972, Vol. 27. pp. 301-336.
- 83) National Research Council, *Pesticides in the diets of infants and children.* National Academy Press: Washington, D.C.;1993.
- 84) National Research Council. *Toxicity Testing: Strategies to Determine Needs and Priorities.* Washington, D.C.: National Academy Press; 198
- 85) Needleman HL, et al. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* (1979) 300:689-695.
- 86) Needleman HL, Gatsonis C. Low-level lead exposure and the IQ of children: A meta-analysis of modern studies. *JAMA* (1990)263:673-678.



- 87) Needleman HL. The future challenge of lead toxicity. *Environ Health Persp* (1990)89:85-89.
- 88) Nelson K, Holmes LB. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *Prog Clin Biol Res* (1989) 394:131-147.
- 89) Nicolella A, et al.. Relatorio de Atendimento 2001 (Annual Report 2001). Centro de Informacao Toxicologica do Rio Grande do Sul (2001)
- 90) Nielsen U, et al. Environmental lead exposure and neurodevelopmental outcome in Danish preschool children. *Neurotoxicology* (2000)21:896-897.
- 91) Nriagu JO. A History of Global Metal Pollution. *Science* (1996) 272:223-4.
- 92) Organisation for Economic Co-operation and Development program [www.oecd.org](http://www.oecd.org) Accessed 20 Sept 2003
- 93) Organization for Economic Co-operation and Development. Cooperation in the Investigation of Existing Chemicals. [http://www.oecd.org/about/0,2337,en\\_2649\\_34379\\_1\\_1\\_1\\_1\\_37407,00.html](http://www.oecd.org/about/0,2337,en_2649_34379_1_1_1_1_37407,00.html) Accessed 23 Sept 2003.
- 94) Papp Z, Szemere Gy. Embryological and teratological principles. In: Papp Z (ed) *Clinical Genetics Golden Book Co.: Budapest; 1995, pp. 93-102. (in Hungarian)*
- 95) Peden MM, et al. (eds). *Injury. A leading cause of the global burden of disease, 2000.* World Health Organization: Geneva, 2002.
- 96) Peden, DB. Pollutants and Asthma: Role of Air Toxics. *Environ Health Perspect* 2002;110(Suppl 4):565-68.
- 97) Petrányi Gy.: *Autoimmune diseases.* Akadémiai Kiadó: Budapest; 1974. (in Hungarian)
- 98) Pope CN, Liu J. Age-related differences in sensitivity to organophosphorus pesticides. *Environ Toxicol Pharmacol* (1997)4:309-314.
- 99) Pronczuk de Garbino, J. The Sentinel Role of Poisons Centers in the Protection of Children's Environmental Health. *Clin Toxicol* (2002) 40:493-497.
- 100) Pronczuk J, et al. Global Perspectives in Breast Milk Contamination: Infectious and Toxic Hazards. *Environ Health Perspect* (2002)100:A349-51.
- 101) Reed MD, Gal P. Principles of Drug Therapy. In Behrman RE, et al (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics 16<sup>th</sup> Edition.* W.B. Saunders Company: Philadelphia; 2000, pp 2229-2234.
- 102) Renwick AG. Toxikokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. *Food Addit Contam* (1998)15 (Suppl):17-35.
- 103) Report Card Two: A League Table of Child Injury Deaths in Rich Nations, *Innocenti Report Cards, 2*, UNICEF Innocenti Research Centre, 2001.

- 104) Report of the Fifty-second session of the WHO Regional Committee for Europe, 2002. <http://www.euro.who.int/document/rc52/ereport.pdf> Accessed 20 Sept 2002
- 105) Rieder MJ. Drug excretion during lactation. In Polin RA, Fox WF (Eds) *Fetal and Neonatal Physiology*. Saunders: Philadelphia; 1998.
- 106) Robillard JE. Ontogeny of single glomerular perfusion rate in fetal and newborn lambs. *Pediatr Res* (1981)15:1248.
- 107) Roe D, et al. Toxic Ignorance. [http://environmentaldefense.org/documents/243\\_toxicignorance.pdf](http://environmentaldefense.org/documents/243_toxicignorance.pdf) Accessed 20 September 2003
- 108) Roels H, et al. Placental transfer of lead, mercury, cadmium, and carbon monoxide in women. III. Factors influencing the accumulation of heavy metals in the placenta and the relationship between metal concentration in the placenta and in maternal cord blood. *Environ Res* (1978)16:236-247.
- 109) Rogan WJ, Dietrich KN, Ware JH, et al. The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead. *N Engl J Med* (2001)344(19):1421-1426.
- 110) Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. Little, Brown and Company: Boston; 1986.
- 111) Rotterdam Convention on Prior Informed Consent Procedure <http://www.pic.int/> Accessed 20 September 2003.
- 112) Rozman K, Klaassen CD. Absorption, Distribution and Excretion of Toxicants. In: Klaassen CD, et al.(eds): *Casarett and Doull's Toxicology. The basic Science of Poisons*. 5th edition. McGraw-Hill., Inc.: New York,. 1996 pp 91-112.
- 113) Schneuplein R, et al. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. *Biological basis. Regul Toxicol Pharmacol* (2002)35:429-447.
- 114) Selevan SG, et al.. Identifying Critical Windows of Exposure for Children's Health. *Environ Health Perspect* (2000)108(Suppl 3):451-597).
- 115) Shape the Future of Life: Healthy Environments for Children. World Health Day 2003, <http://www.who.int/world-health-day/2003/en/> Accessed 20 Sept 2003
- 116) Shepard TH (Ed) *Catalog of Teratogenic Agents*. 10<sup>th</sup> Ed. The Johns Hopkins University Press: Baltimore, 2001.
- 117) Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 9th edition. The John Hopkins University Press: Baltimore; 1998.
- 118) Shukla R, et al. Lead exposure and growth in the early preschool child: A follow-up report from the Cincinnati lead study. *Pediatrics* (1991)88:886-892.
- 119) Smith KR, et al. How Much Global Ill Health is Attributable to Environmental Factors? *Epidemiology* (1999)10:573-84.
- 120) Solomon GM, Weiss PM. Chemical Contaminants in Breast Milk: Time Trends and Regional Variability. *Environ Health Perspect* (2002)100:A339-347.

- 121) Stein J, et al. In harm's way: toxic threats to child development. *J Dev Behav Pediatr* (2002) 23(1 Suppl):S13-22.
- 122) Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs) <http://www.pops.int> Accessed 20 September 2003.
- 123) Stromberg U, et al. Yearly measurement of blood lead in Swedish children since: an update focusing on the petrol lead free period 1995-2001. *Occup Environ Med* 60: 370-2.
- 124) Stromberg U, et al. Substantial decrease of blood lead in Swedish children, 1978-94, associated with petrol lead. *Occup Environ Med* (1995)52:764-9.
- 125) Swedish Poison Information Center. <http://www.gic.se/> Accessed 20 September 2003
- 126) Swiss Toxicological Information Centre, Annual Report 2000, Centre Director Prof. Dr. med. P.J. Meier-Abt
- 127) Timbrell J. Principles of biochemical toxicology. Taylor and Francis Ltd.: Philadelphia; 2000, pp. 145-149.
- 128) Tong S, et al. Lifetime exposure to environmental lead and children's intelligence at 11-13 years: the Port Pirie cohort study. *Brit Med J* (1996) 312:1569-1575.
- 129) Tong S, et al. Declining lead levels and changes in cognitive function during childhood: the Port Pirie cohort study. *JAMA* (1998)280:1915-1919.
- 130) Trnovec T, Rosival L. Health and chemical environment in Czecho-Slovakia, international cooperation context. *Regul Toxicol Pharmacol* (1993)17(1):66-76.
- 131) Ungváry Gy, et al. Combined embryotoxic action of toluene a widely used industrial chemical and acetylsalicylic acid (Aspirin). *Teratology* (1983)27:261-269.
- 132) Ungváry Gy, et al. Effect of vinyl chloride exposure alone and in combination with trypan blue – applied systematically during all thirds of pregnancy on the fetuses of CFY rats. *Toxicology* (1978)11:45-54.
- 133) Ungváry Gy, et al. Study on the role of maternal sex-steroid production and metabolism in the embryotoxicity of para-xylene. *Toxicology* (1981)19:263-268.
- 134) Ungváry Gy, Tátrai E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch Toxicol* (1985) 52(Suppl 8):425-430.
- 134) Ungváry Gy. Embryotoxic effects caused by chemicals. In: *Clinical Genetics* (ed.: Z.Papp). Golden Book Co. Budapest; 1995, pp 616-622. ( in Hungarian)
- 136) Ungváry Gy.: Embryotoxicity and hepatotoxicity. Thesis. Budapest. pp. 1-205. (1985) (in Hungarian)
- 137) UNICEF: Progress since the World Summit for Children: A Statistical Review p.3. UNICEF, New York. 2001.
- 138) United Nations Conference on Environment and Development. World Summit. Rio de Janeiro. 1992. Műszaki Nyomda. Budapest. (in Hungarian) (1993)
- 139) United Nations Environment Program, UNICEF, World Health Organization: Children in the New Millennium. Environmental Impact on Health, 2002. UNEP, UNICEF & WHO. Printed in the Republic of Malta. <http://www.unep.org/ceh/> Accessed 23 Sept 2003.

- 140) United Nations Millennium Declaration, Resolution adopted by the General Assembly [*without reference to a Main Committee (A/55/L.2)*] 55/2. United Nations Millennium Declaration 8th plenary meeting 8 September 2000  
<http://www.un.org/millennium/declaration/ares552e.htm>
- 141) United Nations Millennium Development Goals [www.un.org/millenniumgoals](http://www.un.org/millenniumgoals) Accessed 20 Sept 2003
- 142) United Nations Special Session on Children. May 2002.  
<http://www.unicef.org/specialsession/> Accessed 20 September 2003.
- 143) United States Department of Health and Human Services and ATSDR. Case Studies in Environmental Medicine. Lead Toxicity. September 2002.  
<http://www.atsdr.cdc.gov/HEC/CSEM/lead/lead.pdf> Accessed 20 September 2003
- 144) United States Department of Health and Human Services and Center for Disease Control and Prevention. Second National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. January 2003. <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/SecondNER.pdf> Accessed 20 Sept 2003
- 145) United States Environmental Protection Agency. High Production Volume (HPV) Challenge Program <http://www.epa.gov/chemrtk/volchall.htm> Accessed 20 September 2003
- 146) United States Environmental Protection Agency, OPPT. Chemical Hazard Data Availability Study, April 1998 <http://www.epa.gov/chemrtk/hazchem.pdf> Accessed 20 September 2003
- 147) United States Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum. A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes. USEPA EPA/630/P-02/002F. 01 Dec 2002. <http://cfpub.epa.gov/ncea/raf/recordisplay.cfm?deid=55365> Accessed 20 Sept 2003
- 148) United States Environmental Protection Agency. Terms of Environment.  
<http://www.epa.gov/ocepal11/OCEPAterms> Accessed 20 September 2003.
- 150) Waalkes MP, et al. Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* (2003)186:7-17.
- 151) Warkany J. Congenital Malformations. Notes and Comments. Year Book Publ.: Chicago;1971.
- 152) Warkany J. History of Teratology. In: Handbook of Teratology. (eds.) Wilson J., Fraser FC. Plenum Press: New York ; 1977, Vol 1. pp 3-45.
- 153) Wassermann G, et al. Protective study of effects of lead exposure on child behaviour problems. *Toxicologist* (1995)15: pp 245.
- 154) Weiss B. Vulnerability of children and the developing brain to neurotoxic hazards. *Environ Health Perspect* (2000)108(suppl 3):375-381.
- 155) Williams RT. Detoxication Mechanisms. 2<sup>nd</sup> Edition. Chapman and Hall Ltd.: London; 1959.

- 156) Wilson J.G. Teratogenic effects of environmental chemicals. Fed Proc (1977)36:1698-1703.
- 157) Wilson JG, Use of rhesus monkeys in teratological studies. Fed Proc (1971) 30:104-109.
- 158) Wilson JG. Embryotoxicity of drugs in man. In: Handbook of Teratology. (eds)Wilson JG, Fraser FC. Plenum Press: New York ; 1977. Vol 1. pp. 309-355.
- 159) Wilson JG. Environmental chemicals. In: Handbook of Teratology. ( eds)Wilson JG, Fraser FC. Plenum Press: New York ; 1977. Vol 1. pp. 357-385.
- 160) Wilson JG. Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. In: Teratology: Principles and Techniques. ( eds)Wilson .G, Warkany J. Univ. Chicago Press: Chicago; 1965, pp. 262-277.
- 161) Wilson JG. The evaluation of teratological testing. Teratology (1979)20:205-212.
- 162) World Health Organization. Environment and Health. The European Charter and Commentary. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. European Series No. 35, 1990.
- 163) World Health Organization. Fact Sheet No. 272, April 2003; WHO, The World Health Report 2002 Reducing Risks, Promoting Healthy Life, Annex 2, pp. 186-191.
- 164) World Health Organization. Global Burden of Disease Estimates 2000 and 2001 [www.who.int/evidence/bod](http://www.who.int/evidence/bod) Accessed 20 September 2003.
- 165) World Health Organization. Health and Environment is Sustainable Development: Five Years after the Earth Summit. WHO. Geneva. 1997.
- 166) World Health Organization. Healthy Environments for Children Alliance. <http://www.who.int/heca/en/> Accessed 20 September 2003.
- 167) World Health Organization. The World Health Report 2002. <http://www.who.int/whr/2002/download/en/> Accessed 24 Sept 2003.
- 168) World Health Organization-IARC: Polychlorinated byphenyls. IARC monographs on evaluation of carcinogenic risks to humans. (1987)Suppl 7, pp 322-326.
- 169) World Health Organization-IARC: Poverty and cancer. IARC Sci Publ (1997)138:25-39.
- 170) World Health Organization, UNICEF. Global Water Supply and Sanitation Assessment 2000. [http://www.who.int/docstore/water\\_sanitation\\_health/Globassessment/GlobalTOC.htm](http://www.who.int/docstore/water_sanitation_health/Globassessment/GlobalTOC.htm) Accessed 23 Sept 2003
- 171) World Resources Institute, UNEP, UNDP, World Bank: World Resources 1998-1999 A Guide to the Global Environment: Environmental Change and Human Health.
- 172) World Summit on Sustainable Development, Plan of Implementation. Johannesburg, 2002 [http://www.johannesburgsummit.org/html/documents/summit\\_docs/plan\\_final1009.doc](http://www.johannesburgsummit.org/html/documents/summit_docs/plan_final1009.doc) Accessed 20 Sept 2002
- 173) Zahm SH, Ward MH. Pesticides and Childhood Cancer EHP (1998)106 (Suppl 3):893-908.

**Principales referencias del Documento de Decisión:**

Lynn Goldman & Nga Tran, Toxics and Poverty: The Impact of Toxic Substances on the Poor in Developing Countries, (World Bank 2002);

UNEP, UNICEF & WHO, Children in the New Millennium: Environmental Impact on Health (2002);

WHO Regional Office for Europe & EEA, Children's health and environment: A review of the evidence (2002); World Health Organization, The World Health Report 2002:

Reducing Risks, Promoting Healthy Life; Children's Environmental Health  
[www.who.int/phe/ceh](http://www.who.int/phe/ceh);

Healthy Environments for Children Alliance [www.who.int/heca/en/](http://www.who.int/heca/en/);

Children's Environmental Health in Latin America and the Caribbean  
[www.cepis.org.pe/bvsana/i/chelac.html](http://www.cepis.org.pe/bvsana/i/chelac.html);

International Research and Information Network on Children's Health, Environment and Safety [www.inchesnetwork.org](http://www.inchesnetwork.org);

International Society of Doctors for the Environment [www.isde.org](http://www.isde.org).

## **REFERENCIAS**

- 1) Allanou R, et al. Public Availability of Data on EU High Production Volume Chemicals, October 2002. <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals> Accessed 20 September 2003
- 2) Annual Report 2001. Annual Report 2002. National Poison Information Center, OKK Budapest. (in Hungarian)
- 3) Annual Report 2001. National Hospital of Sri Lanka, Colombo (2001)
- 4) Anonymous. Nitrates and Nitrites in Water. Chapter 17. IN Etzel RA, Balk SJ. (eds) Handbook of pediatric environmental health. American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village, 1999.
- 5) Ashagrie K. Statistics on working children and hazardous child labor. April 1998. <http://www.ilo.org/public/english/comp/child/stat/stats.htm> Accessed 20 Sept 2003.
- 6) Autrup H. Transplacental transfer of genotoxins and transplacental carcinogenesis. *Environ Health Perspect* (1993)101(Suppl 2):33-38.
- 7) Avery ML, et al. The presence of inducible cytochrome P-450 types 1A1 and 1A2 in the BeWo cell line. *Placenta* (2003)24:45-22.
- 8) Baghurst PA, et al. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. The Port Pirie Cohort Study. *N Engl J Med* (1992)327:1279-84.
- 9) Beckett WS, et al. Asthma among Puerto Rican Hispanic: a multiethnic comparison study of risk factors. *Am. J Respir Crit Care Med* (1996)154: 894.
- 10) Beckman DA, Brent RL. Mechanisms of teratogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* (1984) 24:483-500.
- 11) Bellinger D, et al. Longitudinal analyses of pre- and postnatal lead exposure and early cognitive development. *New Engl J Med* (1987)316:1037-1043.
- 12) Bellinger D, et al. Low level lead exposure and children's cognitive function in preschool years. *Pediatrics* (1991) 87:219-227.
- 13) Bengtsson G. Children at risk and sustainable development. Manuscript. Final source material for lecture held 2002.04.16. Green Weeks Brussels. Session 5 "Children and Chemicals".
- 14) Berlin M: Mercury, in Friberg L, et al (eds): Handbook on the Toxicology of Metals. 2d ed. Specific Metals. Elsevier: Amsterdam; 1986, pp 386-445.
- 15) Berney B. Round and Round it Goes: The epidemiology of childhood lead poisoning, 1950-1990. IN *Illness and the Environment: A Reader in Contested Medicine*. Kroll-Smith S, et al. (eds) New York University Press: New York; 2000, pp 215-257.
- 16) Birnbaum LS, Fenton SE. *Environ Health Perspect* (2003)111(4):389-394.
- 17) Bishop JW, et al. Genetic Toxicities of human Teratogens. *Mutat Res* (1997)396:9-43.



- 18) Bjerre B, et al. Blood lead concentrations of Swedish preschool children in a community with high lead levels from mine waste in soil and dust. *Scan. J Work Environ. Health* (1993)19:154-61.
- 19) Bolt H.M. Occupational versus environmental and lifestyle exposures of children at adolescents in the European Union. *Review. Toxicol Lett* (2002)127(1-3):121-126.
- 20) Borges A. 1999 Annual Report of Centro De Informacao Antivenenos (Portugese Poison Center). Instituto Nacional De Emergencia Medica (1999)
- 21) Bornschein RL, et al. The Cincinnati prospective study of low-level lead exposure and its effects on child development: protocol and status report. *Environ Res* (1985)38:4-18.
- 22) Brundtland GH. *Our Common Future: The World Commission on Environment and Development*, Oxford University Press: Oxford;1987.
- 23) Brundtland, GH. Video (and radio) message from the Director-General, World Health Organization 7 April 2003, World Health Day. <http://www.who.int/world-health-day/2003/press/dgbrundtlandstat/en/> Accessed 20 Sept 2003
- 24) Canfield RL, et al. Intellectual impairment in children with blood concentrations bellow 10 micrograms per deciliter. *N Engl J Med* (2003)348:1517-1526.
- 25) Castorina R, Woodruff TJ. *Environ Health Perspect* (2003)111(10):1318-1325.
- 26) Chao ST, Juchan MR. Placental drug metabolism. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. (Eds) Johnson .M, Kochar DM. Plenum Publishing Corp: New York;1983, Vol. 65. Chapter 3. pp. 31-48.
- 27) Clarkson TW. The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect* (2002)110(Suppl 1):11-23.
- 28) Commission of the European Communities. White paper on the Strategy for a future Chemicals Policy, Brussels 27.2.2001, COM/2001 88 final[http://europa.eu.int/eur-lex/en/com/wpr/2001/com2001\\_0088en01.pdf](http://europa.eu.int/eur-lex/en/com/wpr/2001/com2001_0088en01.pdf) Accessed 20 Sept 2002
- 29) Committee on Environmental Health and Committee on Infectious Diseases. *Chemical-Biological Terrorism and its Impact on Children: A Subject Review*. *Pediatrics* (2000) 105:662-70.
- 30) Cresteil T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Addit Contam* (1998)15(Suppl:45-51).
- 31) Czeizel E, et al. *Congenital anomalies*. Medicina: Budapest; 1973. (in Hungarian)
- 32) Czeizel E. The baseline data of the Hungarian Congenital Malformation Register 1970-1976 *Acta Pediatr Acad Sci Hung* (1980)19:149-156.
- 33) David OJ, et al. The relationship of hyperactivity to moderately elevated lead levels. *Arch Environ. Health* (1983)38:341-346.



- 34) Davis JM. Risk assessment of the developmental neurotoxicity of lead. *Neurotoxicology* (1990)11:285-292.
- 35) Declaration of the Environmental Ministers of the Americans, 2001. [http://www.ec.gc.ca/press/2001/010330\\_f\\_e.htm](http://www.ec.gc.ca/press/2001/010330_f_e.htm) Accessed 22 Sept 3004
- 36) Dewailly E, et al. Inuit exposure to organochlorines through the aquatic food chain in Arctic Quebec. *Environ Health Perspect* (1993)101:618-620.
- 37) Dietrich KN, et al. Effect of low level fetal lead exposure on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatrics* (1987)80:721-730.
- 38) Dourson ML, et al. Differential Sensitivity of Children and Adults to Chemical Toxicity: II. Risk and Regulation. *Reg Tox Pharmacol* (2002)35:448-467.
- 39) Eaton DL, Klaassen .D. Principles in Toxicology In: Klaasen CD, et al.(eds). Casarett and Doull's Toxicology. The basic Science of Poisons. 5th edition. McGraw-Hill., Inc.: New York; 1996, pp. 13-33.
- 40) Eskenazi B, et al. Exposures of Children to Organophosphate Pesticides and their potential adverse health effects. *EHP* (1999)107(Suppl 3):409-19.
- 41) Etzel RA. How environmental exposures influence the development and exacerbation of asthma. *Pediatrics* (2003) 112:233-239.
- 42) Falk, H. International Environmental Health for the Pediatrician: Case Study of Lead Poisoning. *Pediatrics* (2003)112:259-264.
- 43) Garrettson LK. Direct and indirect chemical exposure in children. *Clin Lab Med* (1984)4(3) 469-73.
- 44) Ginsberg G. et al. Evaluation of child/adult pharmacokinetics differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicological Science* (2002)66:185-200.
- 45) Goldstein GW. Lead poisoning and brain cell function. *Environ Health Perspect* (1990)89:91-94.
- 46) Goyer AR. Transplacental transport of lead. *Environ Health. Perspect* (1990)89:101-105.
- 47) Goyer RA. Toxic Effects of Metals. In: Klaasren CD, et al (eds): Casarett and Doull's Toxicology. The basic Science of Poisons. 5th edition. McGraw-Hill., Inc.: New York,. 1996, pp 691-736.
- 48) Grandjean, P, et al. Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years. *Am J Epidemiol* (1999)149:301-304.
- 49) Hattis D, et al. *Drug Chem Toxicol* (2002)25:403-436.
- 50) Hazard Data Generation and Availability Report for Forum IV(IFCS/FORUM IV/09w). Fourth Session of the Intergovernmental Forum for Chemical Safety. Bangkok, Thailand. November 2003. [http://www.who.int/ifcs/Documents/Forum/ForumIV/Meeting\\_docs/Working\\_docs/09w-F4\\_en.doc](http://www.who.int/ifcs/Documents/Forum/ForumIV/Meeting_docs/Working_docs/09w-F4_en.doc)

- 51) Höglend S. Agriculture. In: Brune D., et al (eds). The Workplace. CIS. ILO. Scand Sci Publ: Geneva;1997, Vol. 2. pp. 715-727.
- 52) Hopp RJ, et al. The presence of airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Respir Dis* (1990)141:2.
- 53) Intergovernmental Forum on Chemical Safety, Third Session, Forum III Final Report. Annex 6: Priorities for Action Beyond 2000. [www.who.int/ifcs/Documents/Forum/ForumIII/f3-finreprodoc/Priorities.pdf](http://www.who.int/ifcs/Documents/Forum/ForumIII/f3-finreprodoc/Priorities.pdf) Accessed 20 Sept 2003
- 54) International Conference on Financing for Development, Monterrey, January 2002 <http://www.un.org/esa/ffd/aac257L13E.pdf> Accessed 20 Sept 2002
- 55) International Program on the Elimination of Child Labor. [www.ilo.org/public/english/standards/ipec/index.htm](http://www.ilo.org/public/english/standards/ipec/index.htm) Accessed 20 September 2003
- 56) International Programme on Chemical Safety: Environmental Health Criteria 3: Lead. Geneva. (1977)
- 57) International Programme on Chemical Safety: Hazardous chemicals in human and environmental health – a resource book for school, college and university students World Health Organization. Geneva. (2000)
- 58) International Register of Potentially Toxic Chemicals: The quest for Chemical Safety. Editorial. *IRPTC Bulletin* (1985)7:1-2.
- 59) Jacobson JJ, Jacobson SW. Teratogen Update: Polychlorinated Biphenyls. *Teratology* (1997)55:338-347
- 60) Joint Food and Agricultural Organization/ World Health Organization, Expert Committee on Food Additives Sixty-first Meeting, Rome, June 2003. JECFA/61/SC <http://www.who.int/pcs/jecfa/Summary61.pdf> Accessed 20 September 2003
- 61) Juchau MR, Fouts J.. Effects of norethynodrel and progesterone on hepatic microsomal drug – metabolizing enzyme systems. *Biochem Pharmacol* (1966)15: 891-898.
- 61) Juchau MR. Drug biotransformation in the placenta. *Pharmacol Ther* (1980)8:501-524.
- 63) Kofi A. Secretary-General of the United Nations: We the Children. UNICEF for the UN. (2001) [http://www.unicef.org/specialsession/about/sgreport-pdf/sgreport\\_adapted\\_eng.pdf](http://www.unicef.org/specialsession/about/sgreport-pdf/sgreport_adapted_eng.pdf) Accessed 20 September 2003
- 64) Lamphear BP, et al. Environmental exposure to lead and children' intelligence at blood lead concentrations below 10 micrograms per deciliter. *Pediatr Res* (2001)49:16A.
- 65) Lenz W, Knapp K. Thalidomide embryopathy. *Arch Environ Health* (1962B)5:100-105.
- 66) Lenz W, Knapp K. Thalidomide embryopathy. *Deutsch Med Wochenschr* (1962A)87:1232-1242.
- 67) Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* (1962)2:1332.
- 68) Litivotz TL, et al. 2001 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* (2002)20:391-452.

- 69) Longnecker MP, et al. Comparison of Polychlorinated Biphenyl Levels across Studies of Human Neurodevelopment. *Environ Health Perspect* (2003)111;65-70.
- 70) Lucas A. A randomized multicenter study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Arch Dis Child* (1994)70: 141.
- 71) Lyngbye T, et al. Learning disabilities in children: significance of low-level lead-exposure and confounding factors. *Acta Paediatr Scand* (1990)79:352-360.
- 72) Matheson J. Drugs taken by mothers in the peripartum. *B. Med J* (1985) 290:1588.
- 73) Mathew-Nolf M. Poisons in the air: A cause of chronic disease in children. *Clinical Toxicology* (2002)40(4):483-91.
- 74) Matsumoto H, et al. Fetal Minamata disease: a neuropathological study of two cases of intrauterine intoxication by a methyl mercury compound. *J Neuropathol Exp Neurol* (1965)24: 563-574.
- 75) McMichael AJ, et al. Port Pirie cohort study: environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. *N Engl J Med* (1988)319: 468-475.
- 76) Meinhardt U, Mullis PE. The aromatase cytochrome P-450 and its clinical impact. *Horm Res* (2002)57:145-152.
- 77) Miller MSD, et al. Drug metabolic enzymes in developmental toxicology. *Fundam Appl Toxicol* (1996)34:165-175.
- 78) MMWR: Asthma mortality and hospitalization among children and young adults. *Morb Mortal Wkly Rep* (1996)45:350.
- 79) Molen van der GW. A generic toxicokinetic mode for persistent lipophilic compounds in humans: An application to TCDD. *Fundam Appl Toxicol* (1996)31:83-94.
- 80) Mott L, et al, *Our Children at Risk: The 5 worst environmental threats to their health.* Natural Resource Defence Council: New York; 1997.
- 81) Muir T, Zegarac M. Societal costs of exposure to toxic substances: Economic and health costs of four case studies that are candidates for environmental causation. *Environ Health Perspect* (2001)109(Suppl 6):885-903.
- 82) Murakami U. Organic mercury problem affecting intrauterine life. In, *Proc. Int. Símp. on Fetal Development.* in *Adv. Exper. Med. Ed.:* Kligberg M.A. Plenum Publ. Corp.: New York; 1972, Vol. 27. pp. 301-336.
- 83) National Research Council, *Pesticides in the diets of infants and children.* National Academy Press: Washington, D.C.;1993.
- 84) National Research Council. *Toxicity Testing: Strategies to Determine Needs and Priorities.* Washington, D.C.: National Academy Press; 198
- 85) Needleman HL, et al. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* (1979) 300:689-695.
- 86) Needleman HL, Gatsonis C. Low-level lead exposure and the IQ of children: A meta-analysis of modern studies. *JAMA* (1990)263:673-678.

- 87) Needleman HL. The future challenge of lead toxicity. *Environ Health Persp* (1990)89:85-89.
- 88) Nelson K, Holmes LB. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *Prog Clin Biol Res* (1989) 394:131-147.
- 89) Nicoletta A, et al. Relatorio de Atendimento 2001 (Annual Report 2001). Centro de Informacao Toxicologica do Rio Grande do Sul (2001)
- 90) Nielsen U, et al. Environmental lead exposure and neurodevelopmental outcome in Danish preschool children. *Neurotoxicology* (2000)21:896-897.
- 91) Nriagu JO. A History of Global Metal Pollution. *Science* (1996) 272:223-4.
- 92) Organisation for Economic Co-operation and Development program [www.oecd.org](http://www.oecd.org) Accessed 20 Sept 2003
- 93) Organization for Economic Co-operation and Development. Cooperation in the Investigation of Existing Chemicals. [http://www.oecd.org/about/0,2337,en\\_2649\\_34379\\_1\\_1\\_1\\_1\\_37407,00.html](http://www.oecd.org/about/0,2337,en_2649_34379_1_1_1_1_37407,00.html) Accessed 23 Sept 2003.
- 94) Papp Z, Szemere Gy. Embryological and teratological principles. In: Papp Z (ed) *Clinical Genetics Golden Book Co.: Budapest; 1995, pp. 93-102. (in Hungarian)*
- 95) Peden MM, et al. (eds). *Injury. A leading cause of the global burden of disease, 2000. World Health Organization: Geneva, 2002.*
- 96) Peden, DB. Pollutants and Asthma: Role of Air Toxics. *Environ Health Perspect* 2002;110(Suppl 4):565-68.
- 97) Petrányi Gy.: *Autoimmune diseases. Akadémiai Kiadó: Budapest; 1974. (in Hungarian)*
- 98) Pope CN, Liu J. Age-related differences in sensitivity to organophosphorus pesticides. *Environ Toxicol Pharmacol* (1997)4:309-314.
- 99) Pronczuk de Garbino, J. The Sentinel Role of Poisons Centers in the Protection of Children's Environmental Health. *Clin Toxicol* (2002) 40:493-497.
- 100) Pronczuk J, et al. Global Perspectives in Breast Milk Contamination: Infectious and Toxic Hazards. *Environ Health Perspect* (2002)100:A349-51.
- 101) Reed MD, Gal P. Principles of Drug Therapy. In Behrman RE, et al (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics 16<sup>th</sup> Edition. W.B. Saunders Company: Philadelphia; 2000, pp 2229-2234.*
- 102) Renwick AG. Toxikokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. *Food Addit Contam* (1998)15 (Suppl):17-35.
- 103) Report Card Two: A League Table of Child Injury Deaths in Rich Nations, *Innocenti Report Cards, 2, UNICEF Innocenti Research Centre, 2001.*

- 104) Report of the Fifty-second session of the WHO Regional Committee for Europe, 2002. <http://www.euro.who.int/document/rc52/ereport.pdf> Accessed 20 Sept 2002
- 105) Rieder MJ. Drug excretion during lactation. In Polin RA, Fox WF (Eds) *Fetal and Neonatal Physiology*. Saunders: Philadelphia; 1998.
- 106) Robillard JE. Ontogeny of single glomerular perfusion rate in fetal and newborn lambs. *Pediatr Res* (1981)15:1248.
- 107) Roe D, et al. Toxic Ignorance. [http://environmentaldefense.org/documents/243\\_toxicignorance.pdf](http://environmentaldefense.org/documents/243_toxicignorance.pdf) Accessed 20 September 2003
- 108) Roels H, et al. Placental transfer of lead, mercury, cadmium, and carbon monoxide in women. III. Factors influencing the accumulation of heavy metals in the placenta and the relationship between metal concentration in the placenta and in maternal cord blood. *Environ Res* (1978)16:236-247.
- 109) Rogan WJ, Dietrich KN, Ware JH, et al. The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead. *N Engl J Med* (2001)344(19):1421-1426.
- 110) Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. Little, Brown and Company: Boston; 1986.
- 111) Rotterdam Convention on Prior Informed Consent Procedure <http://www.pic.int/> Accessed 20 September 2003.
- 112) Rozman K, Klaassen CD. Absorption, Distribution and Excretion of Toxicants. In: Klaassen CD, et al.(eds): *Casarett and Doull's Toxicology. The basic Science of Poisons*. 5th edition. McGraw-Hill, Inc.: New York,. 1996 pp 91-112.
- 113) Schneuplein R, et al. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. *Biological basis. Regul Toxicol Pharmacol* (2002)35:429-447.
- 114) Selevan SG, et al.. Identifying Critical Windows of Exposure for Children's Health. *Environ Health Perspect* (2000)108(Suppl 3):451-597).
- 115) Shape the Future of Life: Healthy Environments for Children. World Health Day 2003, <http://www.who.int/world-health-day/2003/en/> Accessed 20 Sept 2003
- 116) Shepard TH (Ed) *Catalog of Teratogenic Agents*. 10<sup>th</sup> Ed. The Johns Hopkins University Press: Baltimore, 2001.
- 117) Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 9th edition. The John Hopkins University Press: Baltimore; 1998.
- 118) Shukla R, et al. Lead exposure and growth in the early preschool child: A follow-up report from the Cincinnati lead study. *Pediatrics* (1991)88:886-892.
- 119) Smith KR, et al. How Much Global Ill Health is Attributable to Environmental Factors? *Epidemiology* (1999)10:573-84.
- 120) Solomon GM, Weiss PM. Chemical Contaminants in Breast Milk: Time Trends and Regional Variability. *Environ Health Perspect* (2002)100:A339-347.

- 121) Stein J, et al. In harm's way: toxic threats to child development. *J Dev Behav Pediatr* (2002) 23(1 Suppl):S13-22.
- 122) Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs)<http://www.pops.int> Accessed 20 September 2003.
- 123) Stromberg U, et al. Yearly measurement of blood lead in Swedish children since: an update focusing on the petrol lead free period 1995-2001. *Occup Environ Med* 60: 370-2.
- 124) Stromberg U, et al. Substantial decrease of blood lead in Swedish children, 1978-94, associated with petrol lead. *Occup Environ Med* (1995)52:764-9.
- 125) Swedish Poison Information Center. <http://www.gic.se/> Accessed 20 September 2003
- 126) Swiss Toxicological Information Centre, Annual Report 2000, Centre Director Prof. Dr. med. P.J. Meier-Abt
- 127) Timbrell J. Principles of biochemical toxicology. Taylor and Francis Ltd.: Philadelphia; 2000, pp. 145-149.
- 128) Tong S, et al. Lifetime exposure to environmental lead and children's intelligence at 11-13 years: the Port Pirie cohort study. *Brit Med J* (1996) 312:1569-1575.
- 129) Tong S, et al. Declining lead levels and changes in cognitive function during childhood: the Port Pirie cohort study. *JAMA* (1998)280:1915-1919.
- 130) Trnovec T, Rosival L. Health and chemical environment in Czecho-Slovakia, international cooperation context. *Regul Toxicol Pharmacol* (1993)17(1):66-76.
- 131) Ungváry Gy, et al. Combined embryotoxic action of toluene a widely used industrial chemical and acetylsalicylic acid (Aspirin). *Teratology* (1983)27:261-269.
- 132) Ungváry Gy, et al. Effect of vinyl chloride exposure alone and in combination with trypan blue – applied systematically during all thirds of pregnancy on the fetuses of CFY rats. *Toxicology* (1978)11:45-54.
- 133) Ungváry Gy, et al. Study on the role of maternal sex-steroid production and metabolism in the embryotoxicity of para-xylene. *Toxicology* (1981)19:263-268.
- 134) Ungváry Gy, Tátrai E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch Toxicol* (1985) 52(Suppl 8):425-430.
- 134) Ungváry Gy. Embryotoxic effects caused by chemicals. In: *Clinical Genetics* (ed.: Z.Papp). Golden Book Co. Budapest; 1995, pp 616-622. ( in Hungarian)
- 136) Ungváry Gy.: Embryotoxicity and hepatotoxicity. Thesis. Budapest. pp. 1-205. (1985) (in Hungarian)
- 137) UNICEF: Progress since the World Summit for Children: A Statistical Review p.3. UNICEF, New York. 2001.
- 138) United Nations Conference on Environment and Development. World Summit. Rio de Janeiro. 1992. Műszaki Nyomda. Budapest. (in Hungarian) (1993)
- 139) United Nations Environment Program, UNICEF, World Health Organization: Children in the New Millennium. Environmental Impact on Health, 2002. UNEP, UNICEF & WHO. Printed in the Republic of Malta. <http://www.unep.org/ceh/> Accessed 23 Sept 2003.



- 140) United Nations Millennium Declaration, Resolution adopted by the General Assembly [*without reference to a Main Committee (A/55/L.2)*] 55/2. United Nations Millennium Declaration 8th plenary meeting 8 September 2000  
<http://www.un.org/millennium/declaration/ares552e.htm>
- 141) United Nations Millennium Development Goals [www.un.org/millenniumgoals](http://www.un.org/millenniumgoals) Accessed 20 Sept 2003
- 142) United Nations Special Session on Children. May 2002.  
<http://www.unicef.org/specialsession/> Accessed 20 September 2003.
- 143) United States Department of Health and Human Services and ATSDR. Case Studies in Environmental Medicine. Lead Toxicity. September 2002.  
<http://www.atsdr.cdc.gov/HEC/CSEM/lead/lead.pdf> Accessed 20 September 2003
- 144) United States Department of Health and Human Services and Center for Disease Control and Prevention. Second National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. January 2003. <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/SecondNER.pdf> Accessed 20 Sept 2003
- 145) United States Environmental Protection Agency. High Production Volume (HPV) Challenge Program <http://www.epa.gov/chemrtk/volchall.htm> Accessed 20 September 2003
- 146) United States Environmental Protection Agency, OPPT. Chemical Hazard Data Availability Study, April 1998 <http://www.epa.gov/chemrtk/hazchem.pdf> Accessed 20 September 2003
- 147) United States Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum. A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes. USEPA EPA/630/P-02/002F. 01 Dec 2002. <http://cfpub.epa.gov/ncea/raf/recordisplay.cfm?deid=55365> Accessed 20 Sept 2003
- 148) United States Environmental Protection Agency. Terms of Environment. <http://www.epa.gov/ocepal11/OCEPAterms> Accessed 20 September 2003.
- 150) Waalkes MP, et al. Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* (2003)186:7-17.
- 151) Warkany J. Congenital Malformations. Notes and Comments. Year Book Publ.: Chicago;1971.
- 152) Warkany J. History of Teratology. In: Handbook of Teratology. (eds.) Wilson J., Fraser FC. Plenum Press: New York ; 1977, Vol 1. pp 3-45.
- 153) Wassermann G, et al. Protective study of effects of lead exposure on child behaviour problems. *Toxicologist* (1995)15: pp 245.
- 154) Weiss B. Vulnerability of children and the developing brain to neurotoxic hazards. *Environ Health Perspect* (2000)108(suppl 3):375-381.
- 155) Williams RT. Detoxication Mechanisms. 2<sup>nd</sup> Edition. Chapman and Hall Ltd.: London; 1959.

- 156) Wilson J.G. Teratogenic effects of environmental chemicals. Fed Proc (1977)36:1698-1703.
- 157) Wilson JG, Use of rhesus monkeys in teratological studies. Fed Proc (1971) 30:104-109.
- 158) Wilson JG. Embryotoxicity of drugs in man. In: Handbook of Teratology. (eds)Wilson JG, Fraser FC. Plenum Press: New York ; 1977. Vol 1. pp. 309-355.
- 159) Wilson JG. Environmental chemicals. In: Handbook of Teratology. ( eds)Wilson JG, Fraser FC. Plenum Press: New York ; 1977. Vol 1. pp. 357-385.
- 160) Wilson JG. Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. In: Teratology: Principles and Techniques. ( eds)Wilson .G, Warkany J. Univ. Chicago Press: Chicago; 1965, pp. 262-277.
- 161) Wilson JG. The evaluation of teratological testing. Teratology (1979)20:205-212.
- 162) World Health Organization. Environment and Health. The European Charter and Commentary. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. European Series No. 35, 1990.
- 163) World Health Organization. Fact Sheet No. 272, April 2003; WHO, The World Health Report 2002 Reducing Risks, Promoting Healthy Life, Annex 2, pp. 186-191.
- 164) World Health Organization. Global Burden of Disease Estimates 2000 and 2001 [www.who.int/evidence/bod](http://www.who.int/evidence/bod) Accessed 20 September 2003.
- 165) World Health Organization. Health and Environment is Sustainable Development: Five Years after the Earth Summit. WHO. Geneva. 1997.
- 166) World Health Organization. Healthy Environments for Children Alliance. <http://www.who.int/heca/en/> Accessed 20 September 2003.
- 167) World Health Organization. The World Health Report 2002. <http://www.who.int/whr/2002/download/en/> Accessed 24 Sept 2003.
- 168) World Health Organization-IARC: Polychlorinated byphenyls. IARC monographs on evaluation of carcinogenic risks to humans. (1987)Suppl 7, pp 322-326.
- 169) World Health Organization-IARC: Poverty and cancer. IARC Sci Publ (1997)138:25-39.
- 170) World Health Organization, UNICEF. Global Water Supply and Sanitation Assessment 2000. [http://www.who.int/docstore/water\\_sanitation\\_health/Globassessment/GlobalTOC.htm](http://www.who.int/docstore/water_sanitation_health/Globassessment/GlobalTOC.htm) Accessed 23 Sept 2003
- 171) World Resources Institute, UNEP, UNDP, World Bank: World Resources 1998-1999 A Guide to the Global Environment: Environmental Change and Human Health.
- 172) World Summit on Sustainable Development, Plan of Implementation. Johannesburg, 2002 [http://www.johannesburgsummit.org/html/documents/summit\\_docs/plan\\_final1009.doc](http://www.johannesburgsummit.org/html/documents/summit_docs/plan_final1009.doc) Accessed 20 Sept 2002
- 173) Zahm SH, Ward MH. Pesticides and Childhood Cancer EHP (1998)106 (Suppl 3):893-908.



### **Referencias Principales del Documento de Decisión:**

Lynn Goldman & Nga Tran, Toxics and Poverty: The Impact of Toxic Substances on the Poor in Developing Countries, (World Bank 2002);

UNEP, UNICEF & WHO, Children in the New Millennium: Environmental Impact on Health (2002);

WHO Regional Office for Europe & EEA, Children's health and environment: A review of the evidence (2002); World Health Organization, The World Health Report 2002:

Reducing Risks, Promoting Healthy Life; Children's Environmental Health  
[www.who.int/phe/ceh](http://www.who.int/phe/ceh);

Healthy Environments for Children Alliance [www.who.int/heca/en/](http://www.who.int/heca/en/);

Children's Environmental Health in Latin America and the Caribbean  
[www.cepis.org.pe/bvsana/i/chelac.html](http://www.cepis.org.pe/bvsana/i/chelac.html);

International Research and Information Network on Children's Health, Environment and Safety [www.inchesnetwork.org](http://www.inchesnetwork.org);

International Society of Doctors for the Environment [www.isde.org](http://www.isde.org).

---

<sup>i</sup> Additional histories: Warren C. Brush with Death: A social history of lead poisoning. The Johns Hopkins University Press: Baltimore; 2000. English PC. Old Paint: A medical history of childhood lead-paint poisoning in the United States to 1980. Rutgers University Press: New Brunswick; 2001.

<sup>ii</sup> It is now widely accepted that the thermal degradation products were the causative factors in these poisoning episodes. (PCBs and the Environment, Vol. 3, edited by J.S. Waide, CRC Press, "Differences between Yusho and other kinds of poisonings involving only PCBs" by T. Kashimoto and H. Miyata, pp. 1-26 (1987)

<sup>iii</sup> ILO Convention 182, which calls for immediate action to ban the worst forms of child labour.  
<http://www.ilo.org/public/english/standards/ipec/ratification/convention/text.htm>