



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

UNIDAD ZACATENCO

**PROGRAMA DE DESARROLLO CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO
PARA LA SOCIEDAD**

**“Propuesta de regulación de perfluoroalquilos
de alto riesgo en México: El caso del PFOS”**

T E S I S

Que presenta

Ricardo Arrieta Cortés

Para obtener el grado de

**DOCTOR EN CIENCIAS
EN DESARROLLO CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO
PARA LA SOCIEDAD**

**Directores de tesis: Dra. Mina Kleiche-Dray
 Dr. Carlos Hoyo Vadillo**

Ciudad de México

MARZO 2017

AGRADECIMIENTOS AL CONACYT

Hago extensivo mi agradecimiento al Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (CONACYT) por haberme otorgado una beca para realizar mis estudios de Doctorado.

Contenido

RESUMEN	7
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 Antecedentes de la investigación	8
1.2 Planteamiento de la problemática.....	17
1.3 Preguntas de investigación e hipótesis.....	25
1.4 Justificación de la investigación.....	26
1.5 Objetivos.....	28
2. MARCO TEÓRICO	29
2.1 Perfluoroalquilos	29
2.2 PFOS	30
2.3 Exposición y efectos tóxicos	30
2.4 La identificación del peligro al evaluar un riesgo para la salud humana.....	31
2.5 La caracterización al evaluar un riesgo para la salud humana	35
2.6 La investigación recluida de Callon en la solución de controversias científicas.....	36
2.7 La sociedad del riesgo.	39
3. METODOLOGÍA	42
3.1 Toxicología y Epidemiología	42
3.2 SIGN, Squire e IARC	51
3.3 Traducción para el manejo de controversias socio-técnicas.....	57
3.4 Principio precautorio en la regulación de sustancias químicas.....	57
4. ANÁLISIS DE DATOS.....	59
4.1 Estudios realizados en humanos (epidemiológicos)	59
4.2 Estudios realizados en animales (toxicológicos).....	69
4.3 Discusión de los datos.....	75
4.4 Propuesta de clasificación de acuerdo a la IARC	81

5.	PROBLEMAS PARA LEGISLAR SUSTANCIAS QUÍMICAS PELIGROSAS EN MÉXICO	83
5.1	Consideraciones en la legislación mexicana.....	83
5.2	Manejo adecuado de sustancias químicas y convenios internacionales	86
5.3.	La legislación en materia de sustancias químicas peligrosas en México.....	88
5.3	Situación actual sobre la legislación del PFOS en México.....	89
6.	PROPUESTA DE LEGISLACIÓN	99
6.1	Propuesta de registro.....	99
6.2	Propuesta de restricciones y manejo controlado.....	99
6.3	Propuesta de alternativas de sustitución.....	101
7.	CONCLUSIONES.....	108
	REFERENCIAS	110
	ANEXOS.....	122

RESUMEN

Los perfluoroalquilos son sustancias químicas sintéticas muy estables capaces de repeler aceites, grasas y líquidos. Se han usado para proteger la superficie de artículos como sartenes, cacerolas, alfombras, ropa, papel y cartón, así como en espumas contra incendio entre otras aplicaciones. Se cree que la población se expone de manera continua a ellos. Su reglamentación en el mundo está en proceso de desarrollarse.

Se presenta un método de categorización del riesgo de cáncer para el PFOS (sulfonato de perfluorooctano), considerado el perfluoroalquilo de mayor impacto, a través del desarrollo de un análisis crítico de los estudios toxicológicos y epidemiológicos realizados hasta el momento, así como también una revisión a la reglamentación mexicana en la materia, y una propuesta de regulación.

ABSTRACT

Perfluoroalkyls are very stable synthetic chemicals capable of repelling oils, fats and liquids. They have been used to protect the surface of items such as pans, carpets, clothing, paper and cardboard, as well as in fire foam among other applications. It is believed that the population is continuously exposed to them. Its regulation in the world is in the process of being developed.

A method of categorizing cancer risk for PFOS (perfluorooctane sulfonate), considered the perfluoroalkyl of greatest impact, is presented through the development of a critical analysis of the toxicological and epidemiological studies carried out so far, as well as a review to the Mexican regulations in the matter, and a proposal of regulation.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes de la investigación

Compuestos perfluoroalquilados

El teflón (PTFE) es un polímero similar al polietileno, en el que los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por átomos de flúor. La fórmula química del monómero, tetrafluoroeteno (TFE), es $CF_2=CF_2$. La propiedad principal del PTFE es que se considera prácticamente inerte, no reacciona con otras sustancias químicas excepto en situaciones muy especiales. Esto se debe básicamente a la protección de los átomos de flúor sobre la cadena carbonada. Tiene un muy bajo coeficiente de rozamiento y gran impermeabilidad, manteniendo además sus cualidades en ambientes húmedos.

El Teflón fue descubierto en 1938 por azar, al investigar posibles refrigerantes a partir del TFE por el químico Roy J. Plunkett en las instalaciones de la empresa DuPont de Deepwater, New Jersey. Por las características de este polímero, se comenzó a utilizar al inicio de la década de 1940 en el proyecto Manhattan, como recubrimiento de válvulas y como sellador en tubos que contenían hexafluoruro de uranio (material altamente reactivo) (Plunkett, 1986).

El proceso original era a partir del TFE y directamente se hacía reaccionar para formar el polímero, pero en 1944 ocurrió una explosión en la planta piloto de Arlington, por lo que se procede a modificar el método de producción partiendo del ácido perfluorooctanóico (PFOA), proceso que se utilizó ampliamente desde 1950 para producirlo de forma industrial (Sperati, 1986).

En 1993 estudios de cohorte retrospectivo en empleados del ramo, levantan sospecha de que padecimientos de cáncer pueden estar asociados a la exposición del PFOA. Empleados con más de 10 años de antigüedad en la empresa

presentaron 3.3 veces más propensión a cáncer de próstata (Gilliland et al., 1993). Por ello comienzan diversas acciones a partir del 2001 (ver Tabla 1.1) para el estudio y de esta manera armar expedientes legales para emprender demanda de acción colectiva por los primeros grupos en percatarse de dicha afectación.

En 2004, al encontrarse que en el suero de la sangre de niños, adultos y ancianos de los Estados Unidos, el rango de PFOA contenido es de 0.011-0.014 µg/mL (ppm), se realiza estudio con modelos de respuesta a la dosis en animales, observando mismos daños orgánicos y post-natales que los sufridos por personas expuestas a altas dosis de PFOA, así también se encuentran problemas de aumento de volumen de hígado y adenomas asociados a la misma exposición con PFOA (Butenhoff et al., 2004), además de los casos de cáncer encontrados en el estudio anterior, por lo que se evidencian más los indicios sobre estos primeros grupos en que las afectaciones a su salud son debidas a su exposición al PFOA.

En ese mismo año, se gana demanda de acción colectiva contra la empresa DuPont por residentes de Parkersburg, West Virginia; Little Hocking, Ohio y otros condados por contaminación de fuentes de suministro de agua por PFOA y la presencia de problemas de salud asociados a estas sustancias, ver Tabla 1.2.

Tabla 1.2 Secuencia de eventos perfluoroalquilos PFOS y PFOA sobre la Dupont C8 Class Action Lawsuit.

1938	Descubrimiento del Teflón	El Dr. Roy J. Plunkett descubrió el Teflón por accidente en 1938 como resultado de un experimento fallido con refrigerantes. Esta sustancia cerosa demostró ser el material más resbaloso conocido.	(Plunkett, 1986)
1949	DuPont introduce el Teflón	Después de 10 años de investigaciones, DuPont introduce el teflón en 1949.	
1951	La planta de Washington Works comienza a utilizar C8	DuPont comienza a utilizar PFOA, también conocido como C8 para fabricar teflón y otros derivados en la planta de Washington Works cerca de Parkersburg, W.Va. Este químico es producido por Minnesota Mining and Manufacturing, ó 3M.	(Sperati, 1986)
1954	Toxicidad del C8	Empleados de DuPont expresan preocupación por la toxicidad del C8.	
1968	Taves encuentra dos formas de fluoruro	Taves DR encuentra que hay dos formas de fluoruro en el suero de la sangre, una forma intercambiable (inorgánico) y	(Taves,

	en suero sanguíneo	otra forma no intercambiable (gran molécula estable).	1968)
1976	Taves & Guy detectan PFOA en plasma	Taves y Guy aíslan por medio de análisis espectroscópico el ácido perfluorooctanóico del plasma sanguíneo. Comentan también que este compuesto alcanza la corriente sanguínea por el uso de productos tales como cera para pisos, papel encerado, Scotchgard y otros productos.	(Waldbott y Yiamouyianis, 1977)
1996	DuPont acuerda pagar \$200,000 USD en multas	Las multas fueron para resolver reclamos sobre contaminación provocada por vertidos que causaron la muerte de ganado y venados.	(Ward, 2004)
Oct 2000	DuPont llega a un acuerdo fuera de los tribunales con la granja Tennants	DuPont llega a un acuerdo fuera de tribunales con un granjero de West Virginia, quien presentó una demanda alegando que el C8 mató su ganado y enfermó a su familia.	(Hawthorne, 2003b)
Ago 2001	Abogados presentan acción colectiva	Abogados presentan acción colectiva en nombre de los residentes de West Virginia expuestos al C8.	
Sep 2002	US EPA comienza revisión de datos que conecta al C8 con problemas de salud	La US EPA en un intento por regular el C8, cita estudios mostrando que la exposición al C8 puede resultar en una variedad de efectos incluidos toxicidad desarrollo/reproductiva, toxicidad del hígado y cáncer	
Abr 2003	Se encuentran niveles altos de C8 en sangre de niños	Científicos de la US EPA muestran preocupación por tres estudios conducidos por 3M el año anterior, donde se detectaron niveles de C8 que van de 4ppb a 56.1ppb en niños especulando que ellos están más frecuentemente expuestos por jugar sobre alfombras tratadas con repelentes.	(Hawthorne, 2003a)
May 2003	Juez de West Virginia ordena a DuPont pagar pruebas sanguíneas e impone multa por destruir documentos	Un juez de West Virginia encuentra que un químico utilizado para hacer teflón es tóxico y castiga a DuPont por destruir documentos al tratar de defenderse de la demanda de acción colectiva que involucraba dicho químico.	(Dutton, 2003)
Jun 2003	3M reemplaza el C8 del Scotchgard con un químico C4.	3M busca sustituir el C8 en la formulación del Scotchgard protector para telas, y lo hace al sustituirlo por sulfonato de perfluorobutano o PFBS (C4). 3M también comenta que el C4 es completamente seguro, aunque no es tan efectivo col C8.	(Ridder, 2003)
Feb 2004	Agencia federal de USA realiza estudio de C8 en sangre de residentes de Ohio.	Se realiza estudio de 4 años con fondos de \$840,000 USD del Programa de Justicia Ambiental (Environmental Justice Program) seleccionando al azar 400 personas residentes de Ohio.	(York, 2004)
May 2004	Estudio encuentra tasa de cáncer mayor en áreas expuestas al C8.	Estudio realizado por el Dr. James Dahlgren, toxicólogo reconocido contratado por la firma Plaintiffs por el caso de la demanda de acción colectiva contra DuPont, declara que la tasa de prevalencia de cáncer es más alta en poblaciones expuestas al C8 cuando se comparan con la población en general	(Brust, 2004)
Jun 2004	US EPA conducirá estudios sobre el C8	La US EPA pretende estudiar como el C8 y otros derivados alcanzan a llegar al ambiente y a tejidos vivos.	(Montgomery, 2004)
Jul	US EPA toma acciones legales	La Oficina de Aplicación y Cumplimiento (OECA) de la EPA toma acción administrativa en contra E. I. DuPont de Nemours	(U.S. EPA,

2004	contra DuPont por violaciones al reportar sustancias tóxicas.	y Company (DuPont) por dos violaciones al Acta de Control de Sustancias Tóxicas (TSCA) y una violación al Acta de Recuperación y Conservación de Recursos (RCRA). Las empresas están obligadas por TSCA a reportar dicha información inmediatamente. EPA tiene la autoridad para fijar una multa de \$ 25,000 USD por día por violaciones que ocurrieron antes del 30 de enero de 1997, y hasta \$ 27,500 USD por día por violaciones que ocurran a partir de entonces. EPA alega que DuPont no ha presentado a la Agencia, información que la compañía había obtenido con respecto a la química sintética del C8.	2004)
Sep 2004	DuPont acuerda resolver demanda de acción colectiva.	DuPont acuerda pagar \$343 millones USD para resolver demanda colectiva, alegando que los gigantes químicos contaminaron suministros de agua potable en West Virginia y Ohio con un ingrediente clave de su producto de teflón. El acuerdo propuesto también incluye \$ 70 millones que DuPont pagaría en un fondo que será supervisado por un administrador nombrado por el tribunal. Al menos 20 millones de dólares que se pagaría a los proyectos de salud y educación. Otro \$ 22.6 millones de la liquidación potencial se destinan a gastos y honorarios de abogados.	(Ward, 2005)

Posteriormente, en 2005 la FDA de Estados Unidos elabora estudio en utensilios de cocina y empaques para alimentos que llevan un recubrimiento de PTFE y se encuentra que el PFOA migra de estos utensilios y empaques a alimentos, sobre todo cuando se calientan por arriba de los 175°C. Esto muestra que ya no sólo las personas directamente en contacto con los centros de producción pudieran estar afectados, sino incluso el público en general (Begley *et al.*, 2005).

En enero del 2006, la EPA y ocho de las principales industrias norteamericanas que utilizan PFOA en sus procesos, crearon el Programa de Administración del PFOA para 2010/2015 (2010/15 PFOA Stewardship Program). En este programa, las ocho empresas se comprometen a reducir el contenido de PFOA y otros compuestos relacionados de sus productos en un 95% para el 2010 y en un 100% para el 2015. Las empresas involucradas son: Arkema, Asahi, BASF Corporation (antes Ciba), Clariant, Daikin, 3M/Dyneon, DuPont y Solvay Solexis (*U.S. EPA*, 2006).

También se observa que los empaques de las palomitas de maíz para preparar en microondas, son las que más PFOA puede migrar al alimento. El problema principal con los utensilios de cocina y los empaques, es debido a la temperatura normal de cocción, que puede alcanzar entre 179 y 233°C según estudio realizado en febrero del 2007 (Sinclair *et al.*, 2007).

Un descubrimiento importante se publicó en julio del 2007, en el que se comenta que el PFOA se ha detectado en la sangre de poblaciones de todo el mundo y se muestra que hay exposición transplacentaria (Midasch *et al.*, 2007), es decir, que en su posición de compuesto orgánico persistente, este se queda en los organismos por largos periodos e incluso puede pasar de una madre a sus hijos, posiblemente provocando estos y otros efectos que aún no han sido determinados.

Así es, como en mayo del 2009, se publica un sumario con todos los estudios realizados en sangre de personas alrededor del mundo, considerando diversos países de Europa, Asia, 3 zonas de Alemania, 4 zonas de Estados Unidos y 2 zonas de Canadá, tomando muestras de 20 a 645 individuos por país o por zona y obteniendo resultados que van de los 0.4 µg/L hasta 6.6 µg/L de PFOA en suero sanguíneo (Fromme *et al.*, 2009).

En octubre del 2009, se publica el posible mecanismo por el cual el PFOA causa daños al organismo, explicando que dicha sustancia altera el estado metabólico de los animales y estimula la biogénesis mitocondrial, lo cual provoca afectaciones al hígado y a diferentes glándulas (Walters *et al.*, 2009).

Posteriormente y al momento de la elaboración del presente trabajo, el último estudio encontrado es de marzo del 2013 donde se encontró que niveles altos de PFOA en agua están asociados a cáncer testicular, de riñón, próstata y ovario y linfoma del tipo no-Hodgkin (Vieira *et al.*, 2013).

En julio del 2012 se publica que, exposiciones a agua potable con concentraciones de PFOA de 10 ng/L, 40 ng/L, 100 ng/L, o 400 ng/L, pueden aumentar los niveles de PFOA en suero sanguíneo en 25%, 100%, 250% y 1000%, respectivamente, si partimos que el nivel promedio mundial es de 4 ng/mL, en poco tiempo de exposición se puede alcanzar el nivel mínimo de PFOA en sangre capaz

de causar daños a la salud, el cual es de 0.06 mg/kg/día, generando un nivel en suero sanguíneo de 6500 ng/ml de PFOA (Post *et al.*, 2012).

Una solución propuesta se encuentra en un estudio de diciembre del 2013, donde se propone tratar el agua contaminada con PFOA, con plasma de corriente directa, el cual disminuye la concentración de PFOA de 44.9mg/L a 5mg/L en 140 minutos (Obo *et al.*, 2013).

Estudios sociales sobre análisis de riesgos e impacto de las sustancias químicas en México

Para el presente trabajo, considera el concepto de riesgo desde dos perspectivas, la social y técnica. En la perspectiva social partimos del concepto de la “sociedad del riesgo global”. Este concepto describe una fase de desarrollo de la sociedad moderna en la que los riesgos sociales, políticos, económicos e individuales creados por el impulso de innovación eluden cada vez más el control y las instituciones protectoras de la sociedad industrial (Beck, 2002, p 113).

En contraste con los primeros riesgos industriales, los riesgos nuclear, químico, ecológico y de la ingeniería genética: a) no pueden ser limitados ni en cuanto al tiempo ni en cuanto al espacio, b) no es posible exigir responsabilidad por ellos conforme a las normas establecidas de causalidad, culpa y responsabilidad legal, y c) no pueden ser compensados ni es posible asegurarse contra ellos. O, para expresarlo por referencia a un único ejemplo: hoy todavía no han nacido todos los afectados por Chernóbil, años después de la catástrofe (Beck, 2002, p 120).

En la teoría del “riesgo global” de Ulrich Beck, se define al “riesgo” como: el enfoque moderno de la previsión y el control de las consecuencias futuras de la acción humana, las diversas consecuencias no deseadas de la modernización radicalizada (Beck, 2002, p 5).

Desde el punto de vista técnico, en el campo de la salud y el medio ambiente, el riesgo se identifica como la probabilidad de que un individuo o una población

presenten una mayor incidencia de efectos adversos por exposición a un peligro (U.S. EPA, 2001). Toda actividad conlleva importantes beneficios, pero también pueden tener consecuencias negativas con diferente grado de severidad. Como se observa en la definición de riesgo, se menciona obligadamente el concepto de la exposición a un peligro. Ésta puede ser voluntaria: por ejemplo, el esquiar o saltar con un paracaídas. Pero también existe la exposición involuntaria a un peligro, como puede resultar la exposición a sustancias tóxicas presentes en el medio ambiente, en el aire que respiramos o en el agua y alimentos que ingerimos. Los efectos negativos de una exposición de este tipo dependerán de la toxicidad de la sustancia, de la dosis, y del tiempo y frecuencia de la exposición (Lema, 2003).

El análisis de riesgo se divide en evaluación de riesgo y manejo de riesgo. La evaluación de riesgo es el uso de los datos y observaciones científicas para definir los efectos a la salud causados por la exposición a materiales o situaciones peligrosas (National Research Council Staff, 1983). Las preguntas en este sentido son: ¿existe un riesgo por exposición a una sustancia química? ¿qué se sabe de ese riesgo? ¿quién puede verse más afectado por el riesgo? La evaluación de riesgo consiste en la recolección de datos para relacionar una respuesta a una dosis. Esos datos de dosis-respuesta pueden entonces ser combinados con estimaciones de la exposición de humanos u otros organismos para obtener una evaluación completa del riesgo.

El riesgo se expresa a menudo en términos cuantitativos de probabilidad, como es el caso del número de muertes adicionales por cáncer a lo largo de una vida en una población de un millón de individuos expuestos. Un riesgo de uno en 10,000 se expresa como un riesgo de 10^{-4} , 1 en un millón, 10^{-6} , y así sucesivamente. Históricamente, los riesgos menores a 10^{-6} se han considerado como no preocupantes (Lema, 2003).

La Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos (National Research Council Staff, 1983) sugiere que la evaluación de riesgos se divida en los cuatro pasos siguientes:

- Identificación del peligro
- Evaluación de la exposición

-
- Evaluación de la dosis respuesta
 - Caracterización del riesgo.

El manejo del riesgo es el proceso que permite evaluar diferentes políticas alternativas y seleccionar la acción reguladora más apropiada tomando en cuenta los resultados obtenidos de la evaluación de riesgo y los aspectos sociales, económicos y políticos necesarios para la toma de decisiones. El manejo del riesgo contesta preguntas como ¿debe preocuparnos este riesgo?, si éste es el caso, ¿qué debe de hacerse al respecto? El manejo de riesgo consiste en la toma de decisiones para la asignación de recursos de una forma que optimice la protección a la salud y al medio ambiente. Es necesario tomar en cuenta, además de los criterios de salud y ambientales, las consideraciones sociales, económicas y políticas más relevantes (Lema, 2003).

La legislación en materia de sustancias químicas desarrollada en otros países tiene un enfoque de manejo de acuerdo con el riesgo que representan las sustancias y no a su peligrosidad. La diferencia entre ambos conceptos radica en que la peligrosidad es una propiedad intrínseca de los materiales, debida básicamente a su estructura molecular y a sus propiedades fisicoquímicas, y el riesgo es un atributo más complejo que involucra tanto las características de peligrosidad como de exposición o contacto directo con las sustancias, así como del tiempo y la frecuencia con la que los seres vivos se exponen a ellas.

Por ello, la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente y sus Reglamentos deben desarrollar las disposiciones específicas para evitar la exposición y entonces proporcionar una efectiva protección a los seres vivos y a los elementos ambientales, y con esto minimizar los riesgos del uso de las sustancias peligrosas (Yarto, 2003).

Desde 1993 la Procuraduría Federal de Protección al Ambiente, al observar las graves consecuencias que ocasionan los accidentes asociados con sustancias químicas para las poblaciones humanas y para los ecosistemas, se dio a la tarea de recopilar información acerca de las emergencias vinculadas con sustancias químicas con repercusiones ambientales que ocurren en el país y poder definir estrategias de prevención y control de accidentes (Sarmiento, 2003).

Tabla 1.1. Daños a la población, derivados de las emergencias ambientales asociadas con sustancias químicas (2000-2011).

Año	No. de Emergencias	Defunciones	Lesionados	Intoxicados	Evacuados	Total
2000	596	35	155	839	15,928	16,957
2001	544	47	184	330	8,263	8,824
2002	473	53	125	121	14,768	15,067
2003	457	49	106	397	13,255	13,807
2004	503	16	112	91	22,978	23,197
2005	455	107	195	149	29,077	29,528
2006	362	119	136	151	4,526	4,932
2007	404	73	253	255	32,342	32,923
2008	350	31	129	228	10,753	11,141
2009	370	33	135	102	8,465	8,735
2010	339	114	230	67	21,111	21,522
2011	426	68	185	137	11,588	11,978
Total:	5,279	745	1,945	2,867	193,054	198,611
/ Año	439.92	62.08	162.08	238.92	16,088	16,551
/ Día	1.21	0.17	0.44	0.65	44.08	45.34

Es importante señalar que, aunque en los estados de Tabasco, Veracruz, Campeche y Chiapas, se presenta la mayor cantidad de emergencias ambientales, los efectos que estas han tenido sobre la población han sido relativamente menores; sin embargo, los impactos que han tenido sobre el ambiente son relevantes. Por el contrario, en el D.F. y entidades como el Estado de México, Nuevo León y Jalisco, aunque con un número de emergencias muy inferior al de los estados ya mencionados, se tienen grandes segmentos de la población afectados

debido a la alta densidad poblacional que se registra en las zonas en que han ocurrido los eventos (Sarmiento, 2003), ver Tabla 1.1.

1.2 Planteamiento de la problemática

Dentro de la labor del ingeniero químico en la industria, se puede observar que las reglamentaciones mexicanas en términos del qué hacer y cómo hacer con respecto a las sustancias químicas peligrosas, es muy pobre y básicamente se circunscriben a proporcionar los “límites permisibles” en el que una sustancia puede ser manejada o una persona puede ser expuesta en el medio laboral, urbano o ambiental. Lo anterior obliga al profesional del área a referirse a documentos, normas y directrices que son elaborados en otros países principalmente en los países industrializados.

Así también, y de acuerdo al concepto de la Sociedad del riesgo de Ulrich Beck que nos dice que esta Sociedad se define como “la manera sistemática de lidiar con los peligros e inseguridades inducidas e introducidas por la modernización” (Beck, 1992, p. 260), se advierte que existen ciertos desarrollos que pudieran ya estar ocasionando impactos negativos en la salud de la población y en el medio ambiente. Entre los elementos de la teoría de la sociedad del riesgo también expuestos por Ulrich Beck se menciona la brecha entre conocimiento e impacto, es decir que un desarrollo que se genera hoy día, muy seguramente presentará un impacto negativo en el futuro (Beck, 2002, pp 227-229).

Al mismo tiempo, también se sabe, que los impactos de los riesgos aumentan porque nadie sabe o desea saber de ellos. Un clásico ejemplo es el asbesto, el cual durante la Segunda Guerra Mundial su uso se difundió rápidamente porque se

percibía como un material eficaz, duradero y, sobre todo, barato, en tanto que se ignoraron los riesgos de cáncer de pulmón, mesotelioma y asbestosis que conllevaba. De esta manera se puede ver que el éxito comercial y la ausencia de litigios desembocan en la complacencia. Peor aún, los fabricantes incluso dan la espalda a las pruebas médicas de la relación entre sus productos y los problemas de salud (Beck, 2002, p 230).

Como Beck lo menciona, la sola negación del riesgo, lo aumenta aún más, por lo que resulta necesario desarrollar investigaciones para la generación de reglamentaciones que ayuden a disminuir el impacto que los riesgos de la industrialización pudieran generar en la sociedad.

Así pues, se propone partir principalmente de los hallazgos que se han tenido en los países industrializados y que han resultado en demandas o sospechas de impactos importantes en sus poblaciones, y que se han observado muy recientemente, ya que es en estos países donde primeramente se utilizaron o fabricaron los componentes o sustancias que años después son introducidos en países como el nuestro.

De esta forma se procedió a buscar que compuesto o sustancia tienen un uso muy difundido en la industria y en la sociedad mexicana y se hizo un recuento histórico desde su invención hasta el momento presente, de tal forma que se pudieran detectar estudios o trabajos referentes a posibles impactos de estos productos en las poblaciones humanas.

Por lo que se propuso el estudio del politetrafluoroetileno (PTFE), mejor conocido como Teflón, que es un elastómero ampliamente usado en la industria química, ya que se considera prácticamente inerte y es muy útil como material de sello en las instalaciones que involucran tubería y equipos de proceso, aunque también es utilizado en productos de venta al público, por lo que se consideró como un candidato idóneo para el estudio propuesto.

Así se encontró que un compuesto que se utiliza para la fabricación del PTFE, es un perfluoroalquilo, el ácido perfluorooctanóico (PFOA), también se ha desarrollado el sulfonato de perfluorooctano (PFOS), y otros más.

Los perfluoroalquilos son sustancias químicas sintéticas muy estables, son únicos porque repelen aceite, grasa y agua. Tanto el PFOA como el PFOS son los perfluoroalquilos de mayor volumen de producción.

Los perfluoroalquilos, además de emplearse para producir el PTFE, también se han usado en productos para proteger la superficie de artículos como sartenes y cacerolas, alfombras y ropa y en revestimientos para papeles y cartones para embalar. También se han usado en espuma contra fuego.

Los perfluoroalquilos, se comenta que pueden entrar, y han sido encontrados, en el ambiente acuático debido a diferentes rutas que incluyen derrames asociados con espumas anti-incendios que contienen perfluoroalquilos, por lavado de textiles tratados con Scotchgard™, lixiviados de varios recubrimientos, descargas de aguas residuales de la producción de fluoroquímicos, o volatilización y transporte atmosféricos (Sanderson *et al.*, 2001).

Se han detectado perfluoroalquilos en el agua superficial y en sedimentos en los sitios cercanos a las plantas de producción y en las plantas de tratamiento de agua de varias ciudades en Estados Unidos (Hansen *et al.*, 2001). También se ha detectado en aves, peces y en mamíferos marinos a nivel mundial (Van De Vijver *et al.*, 2003), así como en animales de agua dulce (Kannan *et al.*, 2002).

Los perfluoroalquilos son persistentes, ya que no se hidrolizan o degradan bajo condiciones ambientales. También pueden bioacumularse porque los niveles encontrados en animales predadores son más elevados que los encontrados en sus dietas, sugiriendo que los perfluoroalquilos se bioacumula a lo largo de la cadena alimentaria (Giesy y Kannan, 2001).

Se considera (Fernández, 2004), que los compuestos relacionados con perfluoroalquilos son contaminantes ubicuos y que múltiples productos utilizados en la vida cotidiana los contienen, se cree que la población se expone de manera continua a estos compuestos. Las posibles vías de exposición a los perfluoroalquilos para la población incluyen la ingestión de agua y alimentos contaminados, el contacto dérmico con productos y polvos que los contengan.

Los niveles en sangre se consideran biomarcadores suficientemente sensitivos, precisos y exactos, sobre la exposición humana al PFOS (Butenhoff *et*

al., 2006). Se han encontrado altos niveles en suero sanguíneo de la población en general, incluso se han encontrado niveles por arriba de 1500 ng PFOS/mL en donadores de sangre de Estados Unidos de Norteamérica (Olsen *et al.*, 2003). En general, se considera que los niveles promedio en el mundo están alrededor de 20 a 30 ng PFOS/mL, y los niveles de PFOA y otros ácidos perfluorocarboxílicos se encuentran por debajo de este rango, según se puede observar en la Fig. 1.1 (Jensen y Leffers, 2008).

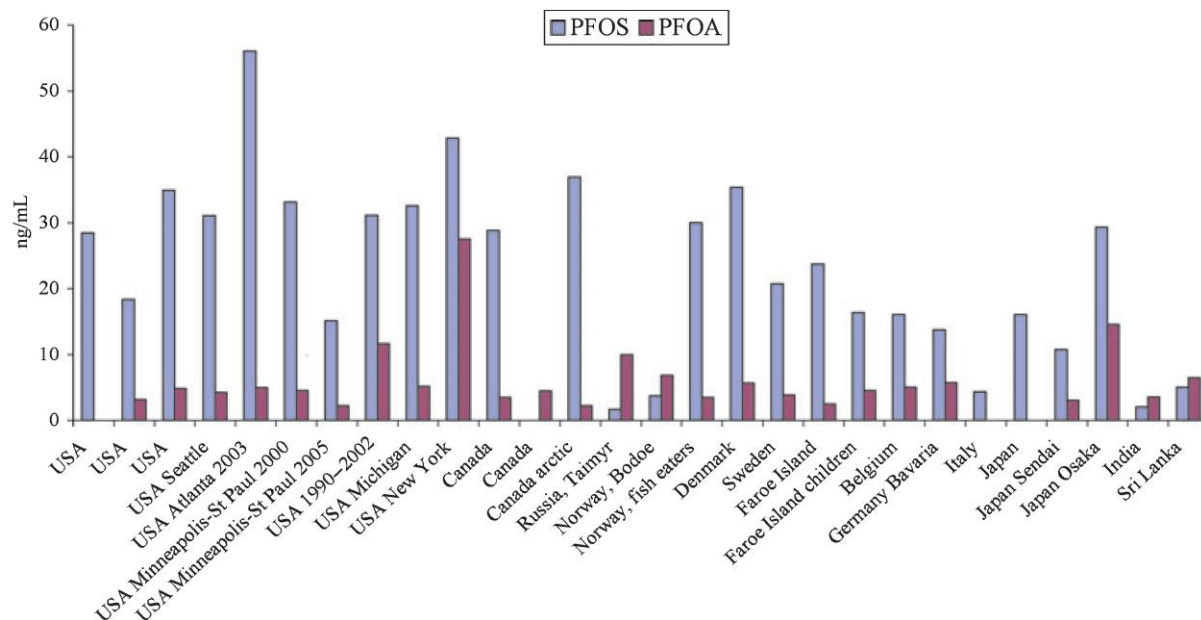


Figura 1.1 Concentraciones típicas de PFOS y PFOA en sangre de población en varios países (Jensen y Leffers, 2008).

Por lo anterior, y considerando que, en 2009, el PFOS fue el único perfluoroalquilo que se incluyó en el anexo B de la Convención de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes, el presente trabajo se centrará en este compuesto.

También es importante señalar que, como ya se mencionó, aunque en 2006 productores occidentales de éste y otros compuestos relacionados se unieron en

una iniciativa global US EPA 2010/15 Stewardship Program (U.S. EPA, 2006), el cual tiene por propósito la eliminación gradual de estos compuestos para 2015, nuevos productores han surgido principalmente en Asia (Wang *et al.*, 2014).

Como se puede apreciar en la Fig. 1.2, aunque en occidente las emisiones de perfluoroalquilos han disminuido, en el caso de Asia, estas han comenzado a observarse y se estima que se sigan incrementado considerablemente por la acción productiva que estarán realizando estos países en los próximos años.

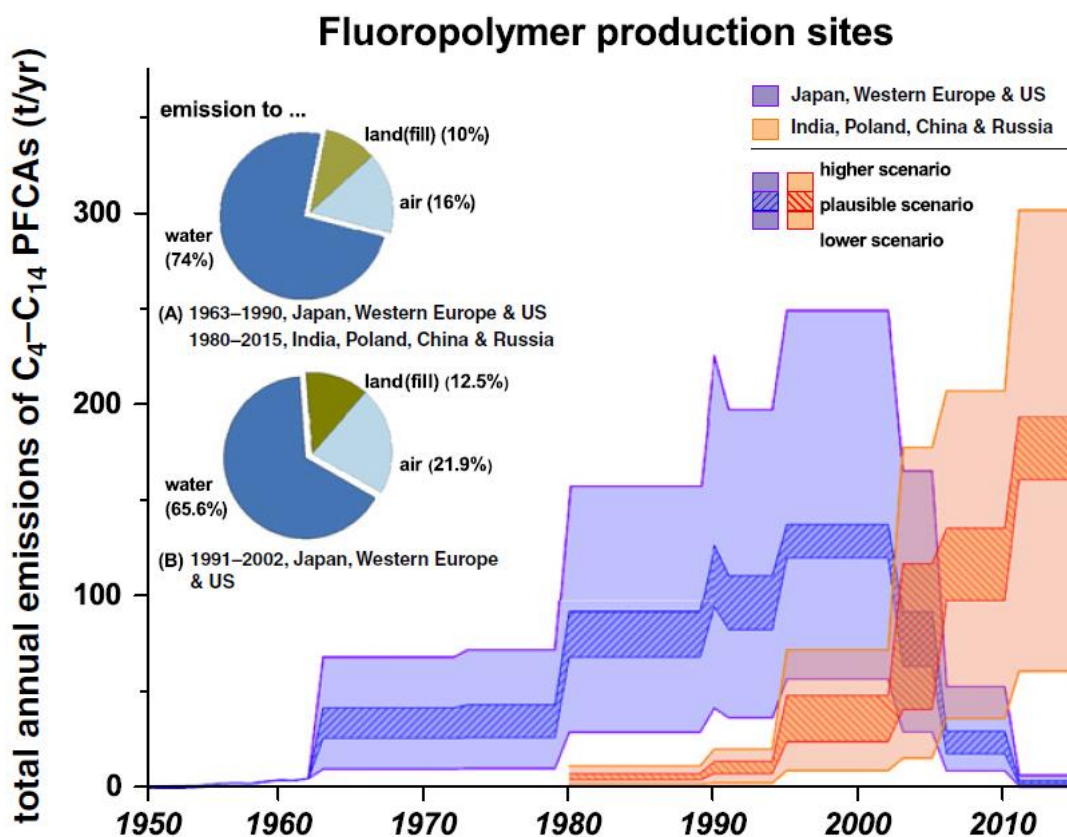


Figura 1.2. Emisiones anuales estimadas de sitios productores de fluoropolímeros (Wang *et al.*, 2014).

Para el caso de México, es posible observar el comportamiento de importaciones y exportaciones de estos fluoroalquilos con la finalidad de determinar al menos el orden de magnitud en la producción, importación y posible crecimiento del mercado asiático de productos que pudieran contener el compuesto de interés

para este trabajo, es decir, el PFOS, tal cual se observa en la Fig. 1.3. Para la elaboración de esta gráfica se consideraron las siguientes partidas arancelarias: 3824.71.01, 3824.72.01 y 3824.74,01. La información se consultó del Sistema de Información Arancelaria Vía Internet (SIAVI) de la Secretaría de Economía (SE) el 4 de febrero del 2015.

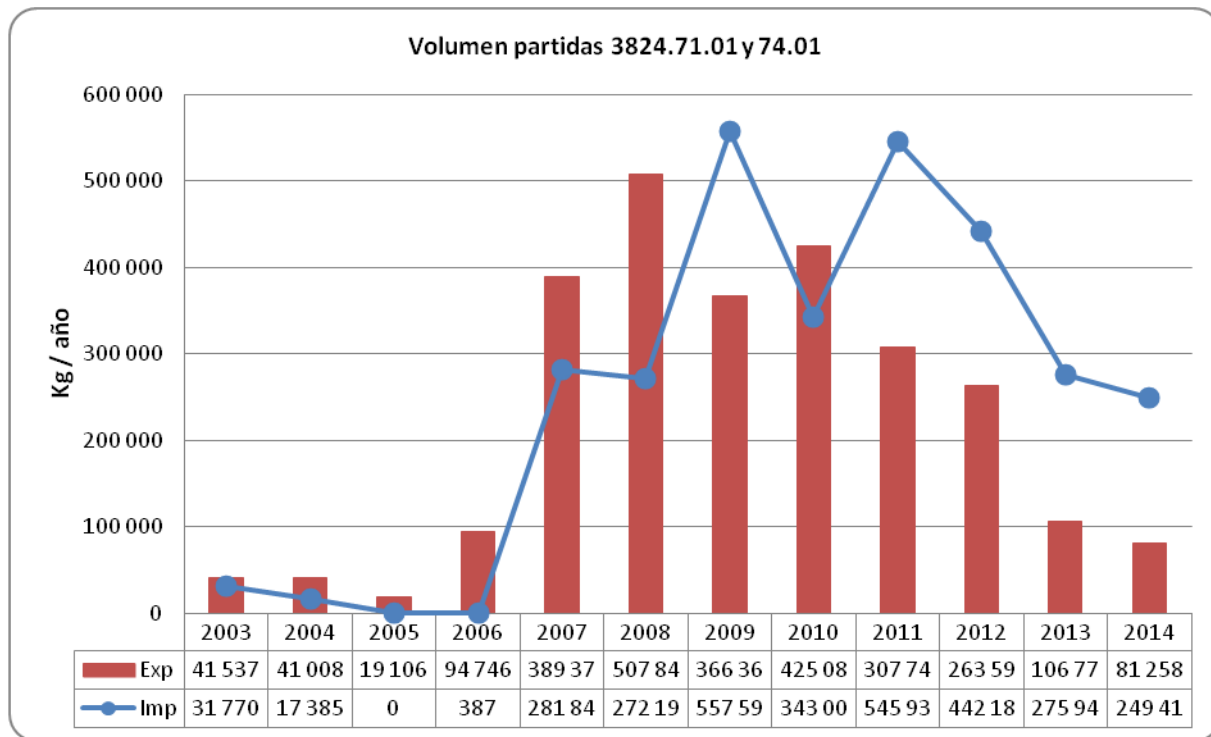


Figura 1.3. Volúmenes de importaciones y exportaciones de productos incluidos en las partidas arancelarias 3824.71.01 y 74.01, consultado en el SIAVI el 4 de febrero del 2015.

Como se puede apreciar, los volúmenes tanto de importaciones como exportaciones han presentado un decremento en últimos años y pareciera que tienden a cero, cumpliendo con los objetivos del US EPA 2010/15 Stewardship Program. Sin embargo, cuando se grafican únicamente los volúmenes

correspondientes a las importaciones que ha realizado México de los Estados Unidos de Norteamérica y de la República Popular China (principales proveedores), se aprecia que efectivamente comienza una tendencia ascendente en los volúmenes importados de este último país, de acuerdo a la Fig. 1.4 y Fig. 1.5.

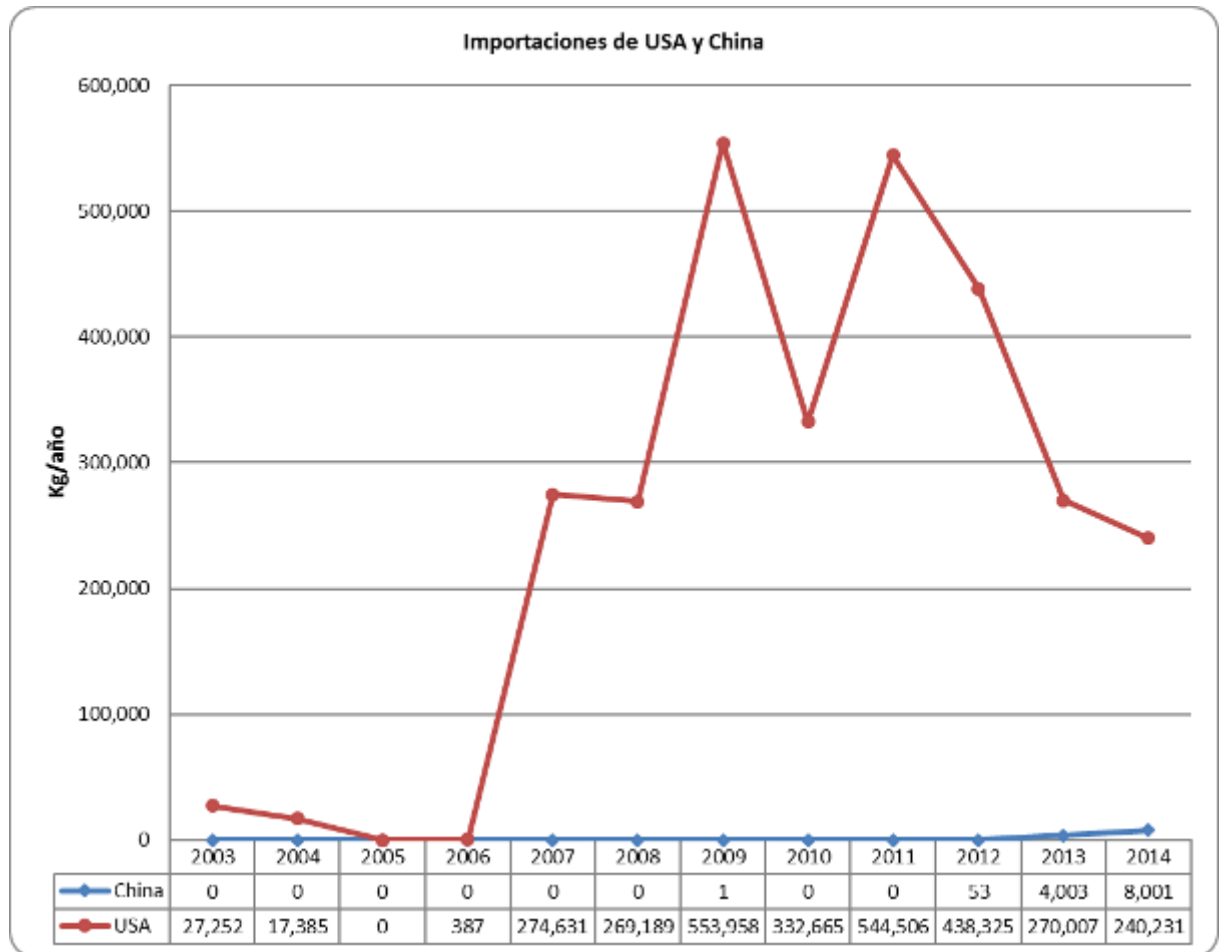


Figura 1.4. Volúmenes de importaciones de Estados Unidos y China, de productos incluidos en las partidas arancelarias 3824.71.01 y 74.01, consultado en el SIAVI el 4 de febrero del 2015.

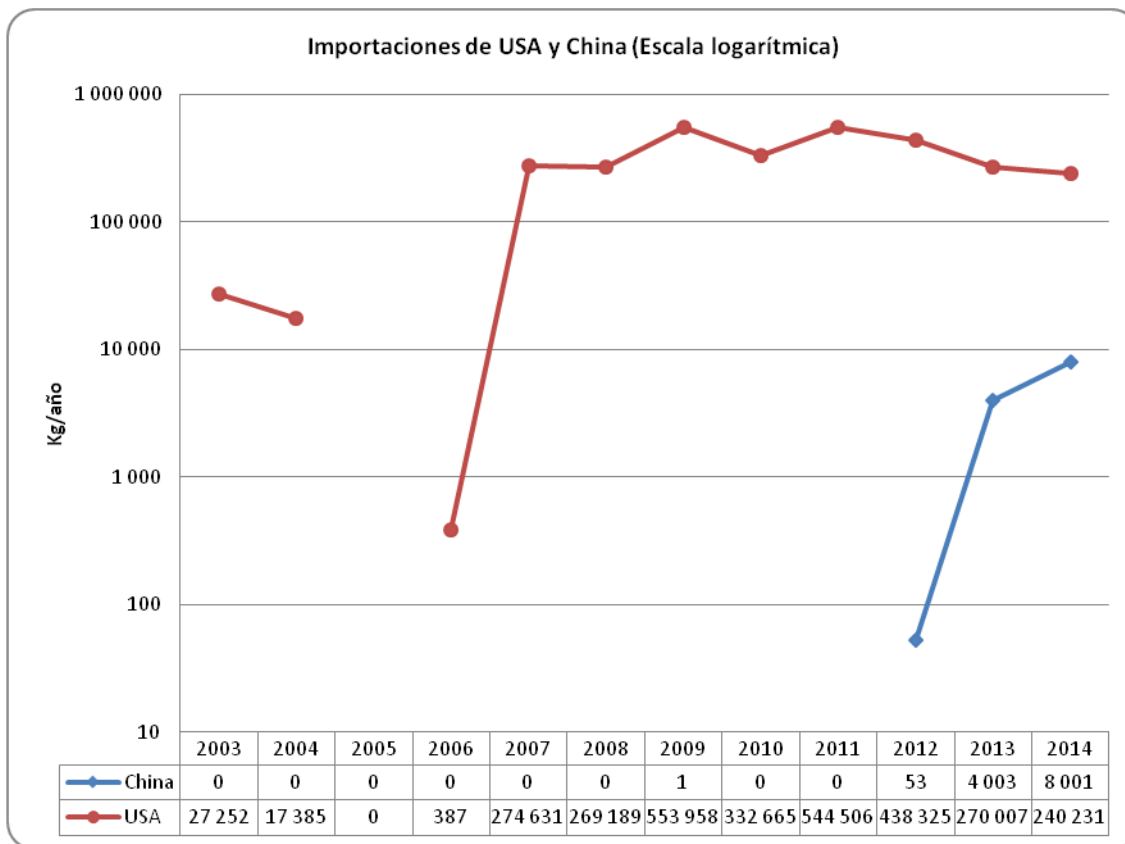


Figura 1.5. Volúmenes de importaciones de Estados Unidos y China, de productos incluidos en las partidas arancelarias 3824.71.01 y 74.01 (escala logarítmica), consultado en el SIAVI el 4 de febrero del 2015.

A nivel nacional no se tiene algún inventario o reporte de la empresa 3M México (principal productora de PFOA en el mundo), o información acerca de otros productores o distribuidores con lo cual se pueda hacer una estimación de los compuestos y productos relacionados con perfluoroalquilos que se han consumido, elaborado o importado en el país. Sin embargo, el INE ha iniciado la obtención de datos concernientes a la importación, manufactura y exportación de productos relacionados con perfluoroalquilos con el fin de cumplir con los acuerdos tomados en noviembre de 2002 en la 34° reunión de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) en la que se acordó que para los contaminantes denominados PFOS, perfluoroalquil sulfonatos (PFAS) y el ácido perfluorooctanóico

(PFOA), la información estadística debe actualizarse cada dos o tres años, lo cual debería dar inicio a actividades para recopilar información estadística sobre el estado que guardan estas sustancias y los productos relacionados con ellas, así como sobre la investigación realizada con el fin de encontrar el contaminante en seres vivos y mitigar sus efectos (Fernández, 2004).

1.3 Preguntas de investigación e hipótesis

Preguntas de investigación:

- ¿Es posible desarrollar una metodología para determinar la clasificación del riesgo que el PFOS puede ocasionar a la población con base en analizar los datos experimentales y observacionales de los estudios realizados en animales de laboratorio y en humanos respectivamente?
- ¿Cuáles son los criterios y la logística que actualmente se requieren sistematizar para ser utilizados en la regulación de las sustancias químicas peligrosas en México con orientación al PFOS?
- ¿Qué características toxicológicas es necesario considerar para que las dependencias de gobierno puedan aplicar el principio precautorio para el caso del PFOS en la legislación mexicana?
- ¿Existen datos públicos de donde se pueda conocer o calcular la cantidad de toneladas anuales de PFOS que se producen, importan o exportan en México?

Hipótesis

- El PFOS es un agente que presenta un riesgo de salud pública por la exposición de la población a productos que lo contienen.
- La reglamentación mexicana sobre sustancias químicas peligrosas, no considera los efectos crónicos a la salud del PFOS.
- La reglamentación mexicana sobre sustancias químicas peligrosas no considera las características toxicológicas del PFOS, debido a que recientemente se han encontrado para este agente, riesgos crónicos a la salud y características de bioacumulación y biopersistencia que la reglamentación mexicana no contempla.
- Ninguna dependencia perteneciente a la CICOPRAFEST tiene atribuciones suficientes para coleccionar datos sobre la producción, importación y/o exportación del PFOS en México.

1.4 Justificación de la investigación

Se han elaborado múltiples estudios que muestran que el ácido perfluorooctanóico (PFOA) también conocido como C8 y el ácido perfluorooctanosulfónico (PFOS), están relacionados con casos de cáncer (hígado, testículo, próstata), colitis ulcerativa, enfermedades de la tiroides, hipertensión inducida por el embarazo (incluyendo preclamsia), hipercolesterolemia,

malformaciones congénitas y exposición transplacentaria. También se han encontrado estas sustancias en la sangre de prácticamente todas las poblaciones del mundo debido a que son sustancias orgánicas persistentes y ampliamente propagadas.

El uso del politetrafluoroetileno y otros derivados se encuentran muy difundidos en la industria mexicana, así como en el mercado de productos de consumo como trastes para cocina, empaques de alimentos, recubrimientos para telas y alfombras, entre otros, por lo que existe el peligro de liberación de los componentes de riesgo (PFOA y PFOS), además de otros medios de difusión de los países productores a nuestro país.

Para nuestro caso, la reglamentación en México sobre perfluoroalquilos es muy pobre en la actualidad y se requieren documentos que muestren a partir de un análisis de riesgos, qué hacer y cómo, para controlar e incluso eliminar el riesgo que estas sustancias pudieran causar a la población.

Por ejemplo, en el caso del marco normativo del Reglamento de la Ley General del Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente (LGEEPA), no se encuentran definidos los compuestos orgánicos persistentes (COP's), o también, como en el caso de la norma NOM-052-ECOL-93, en la cual se solicita un análisis CRETIB para determinar si una sustancia debe ser reportada a las autoridades, y donde dicho análisis no considera los riesgos crónicos de las sustancias, razón por la que los perfluoroalquilos no son considerados aún en dicha norma.

1.5 Objetivos

Objetivos de la tesis

- Diseñar una metodología sistematizada para determinar la clasificación del riesgo por la exposición al PFOS que facilite el análisis crítico del universo de datos contenidos en los estudios experimentales y observacionales.
- Conocer los criterios y la logística que sigue la legislación mexicana para reglamentar las sustancias químicas peligrosas como el PFOS.
- Encontrar las características toxicológicas faltantes en la legislación mexicana sobre sustancias químicas peligrosas para poder aplicar el principio precautorio al uso y exposición del PFOS.
- Conocer las atribuciones para la colección de datos del PFOS sobre los niveles de producción, importaciones y exportaciones de las dependencias pertenecientes a la CICOPRAFEST.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Perfluoroalquilos

Las sustancias perfluoradas (PFCs) son sustancias químicas sintéticas que tienen propiedades únicas, tales como alta estabilidad y tensión superficial extremadamente baja. Muchos PFCs son insolubles tanto en agua como en solventes orgánicos, pueden repeler polvo, agua y aceites (Jensen y Leffers, 2008). La familia de los PFCs incluye los perfluoroalquil sulfonatos (PFASs) y perfluoroalquil carboxilatos (PFCAs), que pueden ser sintetizados directamente o formados indirectamente a través de degradación de alcoholes fluoroteloméricos (FTOHs) o de fluoroalquil sulfonamidas (FOSAs) (Loewen *et al.*, 2008). De acuerdo a un estudio de la OECD, se conocen alrededor de 850 compuestos perfluorados de los cuales el ácido perfluorooctano sulfónico (PFOS) y el ácido perfluorooctanóico (PFOA) (Fig. 2.1) son considerados los más relevantes por su alto potencial de riesgo a la salud (Schulte, 2006), especialmente por su uso muy difundido como Teflón®.

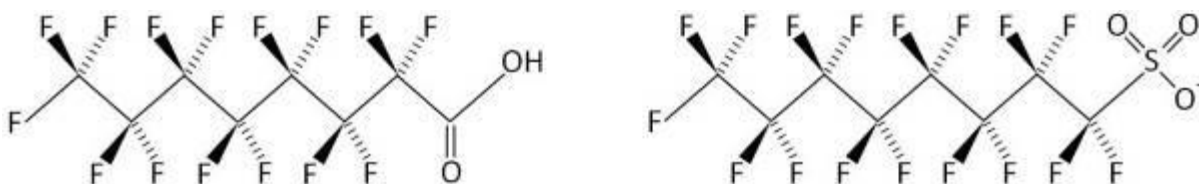


Fig 2.1 Estructuras químicas del PFOA (izquierda) y PFOS (derecha)

2.2 PFOS

Las moléculas de los PFCs están formadas por una cadena carbonada hidrofóbica/lipofílica y un grupo funcional hidrofílico. Los átomos de hidrógeno de la cadena carbonada están totalmente remplazados por átomos de flúor. El orbital 2p del flúor es más grande que el orbital 1s del hidrógeno (Fig. 2.1), lo que resulta en un decremento de las propiedades de tensión superficial, por lo que estos PFCs pueden repeler polvo, agua, aceites y grasas, pero también tienen una alta estabilidad química, térmica, biológica y a los rayos UV (Hansen *et al.*, 2001; Arsenault *et al.*, 2004). Debido a estas propiedades únicas, los PFCs son utilizados en diferentes procesos industriales y productos tales como agentes para refrigeración, espumas contra incendio, fluidos hidráulicos de la industria de la aviación, en productos de cuero, chapado de metales, empaques para comida, pulidores de pisos, recubrimientos y aditivos para recubrimientos en alfombras y telas, y en la industria fotográfica y fotolitográfica (Paul, Jones y Sweetman, 2009).

2.3 Exposición y efectos tóxicos

En general, se considera que los niveles promedio en el mundo están alrededor de 20 a 30 ng PFOS/mL en sangre (Fig. 2.2)(Kannan *et al.*, 2004; Jensen *et al.*, 2008; Martin *et al.*, 2010), y los niveles de PFOA y otros ácidos perfluorocarboxílicos se encuentran por debajo de este rango (Jensen *et al.*, 2008). En adición, en mayo del 2009, el PFOS y compuestos relacionados fueron listados en el anexo B de la Convención de Estocolmo como Compuestos Orgánicos Persistentes (COPs) candidatos (*Stockholm Convention*, 2011; *Stockholm Convention*, 2012).

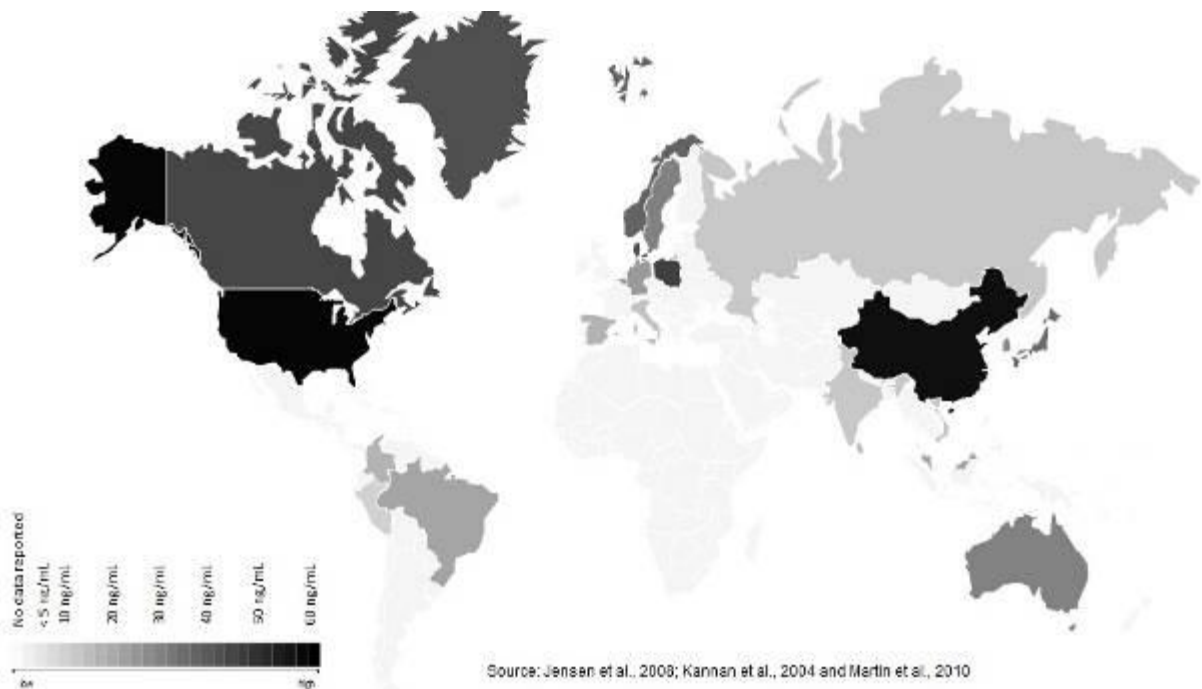


Fig 2.2 PFOS en sangre de poblaciones de varios países en ng/mL

2.4 La identificación del peligro al evaluar un riesgo para la salud humana

La identificación del peligro es la primera etapa del proceso de evaluación de un riesgo; durante ésta se determina si un compuesto tóxico está vinculado con ciertos efectos en la salud (National Research Council Staff, 1983).

Como los datos obtenidos en humanos no son siempre fáciles de conseguir, este paso generalmente se enfoca en determinar si una sustancia es tóxica para animales u otros organismos en los que se pueden realizar pruebas de laboratorio. La identificación del peligro no contempla cuantificarlo; se basa en la revisión de datos epidemiológicos o toxicológicos disponibles. Los datos epidemiológicos, o evidencia epidemiológica, proporcionan evidencias sobre la morbilidad (enfermedad) o mortalidad en poblaciones humanas expuestas a diferentes clases de contaminación. Por su parte, los datos toxicológicos, o evidencia toxicológica, proporcionan evidencia a través de experimentos controlados en los que animales

de laboratorio son expuestos a diferentes concentraciones de un compuesto tóxico. Ambos tipos de datos brindan información valiosa, pero implican diferentes suposiciones e incertidumbres cuando se utilizan para evaluar un riesgo, como se explicará a continuación. De forma general, en la evaluación de un riesgo se da mayor peso a los datos epidemiológicos, obtenidos en humanos, por sobre los datos toxicológicos, obtenidos en animales.

La fuente más importante de información sobre riesgos para la salud humana la constituye la evidencia epidemiológica. Los estudios epidemiológicos se basan en la distribución y los determinantes de la frecuencia de las enfermedades en poblaciones humanas. Así, es posible evaluar la relación estadística entre la exposición a un contaminante y los efectos en la salud (Hennekens y Buring, 1987). Al encontrar una asociación válida, la pregunta siguiente es si dicha relación estadística

es una relación causa-efecto entre la exposición y el efecto. Sin embargo, juzgar la causalidad rebasa los resultados de un solo estudio; para ello se deben considerar ciertos criterios, como la magnitud de la asociación, la consistencia de los hallazgos de todos los demás estudios, la presencia de una relación dosis-respuesta, y la plausibilidad biológica (Hennekens y Buring, 1987). Existen diversas estrategias para obtener información epidemiológica: la más sencilla implica identificar dos poblaciones con diferente exposición a un contaminante. Ocasionalmente es posible obtener datos de exposición humana provenientes de registros de accidentes y situaciones en las que algún individuo o individuos han entrado en contacto con alguna sustancia tóxica.

Los casos clásicos que ilustran este tipo de situaciones son la contaminación por mercurio en la Bahía de Minamata, Japón (Ekino *et al.*, 2007), y el accidente de contaminación por dioxinas en Seveso, Italia (Pesatori *et al.*, 2003). Dos tipos de estudios epidemiológicos que se realizan para poder establecer una relación entre un grado de exposición a una sustancia química y un efecto en la salud, son los estudios de cohorte y los estudios de casos y controles. El primero identifica una población, o poblaciones, con diferentes grados de exposición, y se da seguimiento de manera prospectiva a las exposiciones y posibles factores de riesgo, así como al

estado de salud a lo largo del tiempo; por su parte, en el estudio de casos y controles se identifican personas con y sin una enfermedad determinada, y se realizan búsquedas retrospectivas en sus expedientes clínicos u otras fuentes de información para obtener la historia de su exposición y de los factores de riesgo (Hennekens and Buring, 1987).

La información obtenida de los estudios epidemiológicos se puede organizar en una matriz 2 x 2 como sigue:

	Con enfermedad	Sin enfermedad
Expuesto	a	b
No expuesto	c	d

Al observar poblaciones durante un periodo y monitorear o estimar la exposición y la incidencia de enfermedades, los epidemiólogos pueden registrar los riesgos y los factores que determinan su ocurrencia. Dos expresiones que se utilizan para describir estos riesgos con fines informativos son el riesgo relativo y el riesgo atribuible:

$$\text{Riesgo relativo} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

El riesgo relativo se obtiene al dividir la incidencia de la enfermedad en la población expuesta entre la incidencia de la enfermedad en la población no expuesta. Un valor de riesgo relativo superior a 1 indica un riesgo mayor para la población expuesta que para la población no expuesta, mientras que un riesgo relativo inferior a 1 significa que la población expuesta no está sujeta a un riesgo mayor que la población no expuesta.

$$\text{Riesgo atribuible} = \frac{a}{a+b} + \frac{c}{c+d}$$

El riesgo atribuible es la diferencia entre la proporción de sujetos con una enfermedad, en una población particular, que estuvieron expuestos a un factor de riesgo específico, y la proporción de sujetos con esa misma enfermedad pero que no estuvieron expuestos a ese factor de riesgo. El resultado es el porcentaje de la enfermedad atribuible a la exposición. Un valor de cero indica que no existe riesgo adicional por la exposición, mientras que un riesgo atribuible superior a cero indica un riesgo adicional de desarrollar enfermedades que se asocian con una cierta exposición (Hennekens y Buring, 1987).

Una de las mayores debilidades de la evidencia epidemiológica es la existencia de los llamados factores de confusión o confusores. Éstos pueden ser cualquier variable que esté relacionada con el contaminante o tóxico en cuestión y que también esté vinculada con el efecto en la salud. Muchos de estos factores se pueden controlar con el diseño del estudio o con modelos estadísticos; sin embargo, en ocasiones es imposible tomar en cuenta todos los posibles factores de confusión. Su presencia, como son las exposiciones simultáneas a otras sustancias tóxicas o la variabilidad del estado socioeconómico y de salud, puede hacer que los efectos independientes de un riesgo determinado sean difíciles de identificar o cuantificar.

Un factor de confusión es, por ejemplo, el tabaquismo en una población en la que se intenten evaluar los efectos en las vías respiratorias por la exposición a emisiones vehiculares, porque el cigarro modifica tanto la exposición como el efecto en la salud. Otras incertidumbres que pueden presentarse con los estudios epidemiológicos incluyen la medición o la estimación inadecuada de la exposición, la poca representatividad de la población estudiada, y las dificultades para la interpretación de efectos de pequeña magnitud.

2.5 La caracterización al evaluar un riesgo para la salud humana

La caracterización del riesgo es la última etapa de la evaluación de un riesgo, en la que se integra la información sobre la toxicidad, obtenida en la evaluación dosis-respuesta, y los resultados de evaluar la exposición. La caracterización del riesgo permite obtener una base de discusión sobre la naturaleza y el alcance de ese riesgo. En esta fase del análisis de un riesgo se emite un dictamen cuantitativo, en la medida de lo posible, para establecer grados de exposición sin daño. Es además una de las primeras herramientas para comunicar los resultados de la evaluación del riesgo a las personas encargadas de su manejo, a los tomadores de decisiones, a los comunicólogos y al público en general.

Se considera que la caracterización del riesgo debe incluir una discusión de los supuestos hechos a lo largo de los cálculos, y de las limitaciones e incertidumbres de los datos en los cuales se basa la evaluación de ese riesgo (ACS, 1998). La Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos (National Research Council Staff, 1983) sugiere que para la caracterización final de un riesgo deben tomarse en cuenta las siguientes preguntas:

- ¿Cuáles son las fuentes de incertidumbre? ¿Cómo se debe calcular y presentar la incertidumbre? ¿Qué efectos tiene en las estimaciones cuantitativas?
- En general, se considera que los niveles promedio en el mundo están alrededor de 20 a 30 ng PFOS.

2.6 La investigación recluida de Callon en la solución de controversias científicas.

La búsqueda de la investigación recluida afecta a todas las áreas de la investigación científica, sin escatimar disciplina. La física de partículas se encierra distancia y entierra en cada vez más aceleradores de gran alcance; la biología no es lento a seguir; tratar de decodificar diferentes genomas, éste se ve cargados con los secuenciadores cada vez más eficaces. Incluso las ciencias sociales, siguiendo el ejemplo de la economía, comparten este destino. ¿Por qué esta obsesión con la reclusión? ¿Cuáles son sus beneficios para la investigación? ¿Qué dificultades tampoco crea?

Antes de analizar los mecanismos de este aislamiento en detalle, vale la pena tratando de entender cómo llegamos a esta gran división entre laicos y científicos a fin de dilucidar las razones de su eficacia, pero también para identificar mejor los problemas que plantea. En una palabra, tenemos que trazar, aunque sea brevemente, la historia de la creación gradual de lo que puede llamarse la investigación de laboratorio, de la investigación que se ha distanciado del mundo con el fin de aumentar su productividad. Después de este desvío seremos capaces de concebir cómo, a qué precio, sino también con qué ventajas, los enlaces pueden renovarse y restaurarse entre aquellos cuya profesión es producir conocimiento y aquellos a quienes este conocimiento es inmediata o lejanamente dirigido (Callon, 1984).

Licoppe propone distinguir tres grandes períodos en las formas de organización de la producción de la verdad científica (Licoppe, 1996). Una diferente forma de laboratorio corresponde a cada una de estas etapas. Cada etapa es un paso en el camino que conduce al aislamiento. Se describirán a continuación.

El Régimen de la curiosidad

Lo Licoppe llama “el régimen de la curiosidad” que se extiende en el siglo XVII. Los hechos científicos son establecidos de manera espectacular en el público

esfera ante un público de personas cuya condición hace que su testimonio creíbles y fiables. Este régimen se basa en el rendimiento de increíbles, sorprendentes experimentos que golpean la imaginación con su carácter inesperado y extraordinario. Ellos están también basados en la existencia y la presencia de este público de personas distinguidas, lleno de cortesía aristocrática, cuyo rango de alta hace que sea difícil cuestionar la palabra de ellos. Esto a veces produce situaciones divertidas. Cuando un cometa cruzó los cielos en 1684, seguidos por todos los astrónomos de Europa, un conflicto surgió entre las observaciones del astrónomo Hevelius Gdansk y la Auzout y Petit astrónomos franceses relativas a la posición que se asignarán a la cometa. Esto es particularmente embarazoso ya que ninguno de los involucradas se retractó y la competencia de todos fue muy importante en la comunidad de astrónomos. Característicamente, el compromiso propuesto por el último permite a todos salvar la cara, a costa de una pequeña proliferación: ¡Debe haber dos cometas en lugar de uno! La etiqueta no es menos tenaz que los hechos (Licoppe, 1996).

El Régimen de Utilidad

De acuerdo con Licoppe, a finales del siglo XVII un nuevo régimen aparece en la que los nuevos hechos se validan en el nombre de su utilidad. La reproducibilidad de los “experimentos” y la posibilidad de deslocalización los instrumentos utilizados para producirlos se convierten en el centro. Los científicos hacen todos los esfuerzos para poner a disposición de los interesados, y en especial a su lector, todos los elementos necesarios para la replicación de la experimentación y los efectos que produce (Licoppe, 1996).

El Régimen de exactitud

El final del siglo XVIII ve la aparición del régimen de exactitud. En Francia esto se manifiesta en la necesidad de demostrar que las mediciones están de acuerdo con la mayor precisión posible con las leyes simples y universales reconstruidas por la teoría, lo que requiere la fabricación de instrumentos cada vez más sensibles de medición. Una de las consecuencias de esta búsqueda de poder instrumental y la

precisión es el tipo de fobia con respecto a la “interferencia” que se apodera de todos los científicos (Licoppe, 1996).

Traducciones

Una y la misma operación de la traducción nos permite seguir la formación y el funcionamiento de estas redes de conocimiento (Callon, 1984). Se compone de tres etapas. El primero es el de la reducción del gran mundo (el macrocosmos) a el pequeño mundo (el microcosmos) del laboratorio. La segunda etapa es la de formación y desarrollo del trabajo de un grupo de investigación restringida que, apoyándose en una fuerte concentración de instrumentos y habilidades, explora los objetos simplificados. La tercera etapa es la devolución siempre peligrosa hacia el gran mundo. Siguiendo estas traducciones sucesivas seremos capaces de entender las fortalezas y debilidades de la investigación aislada.

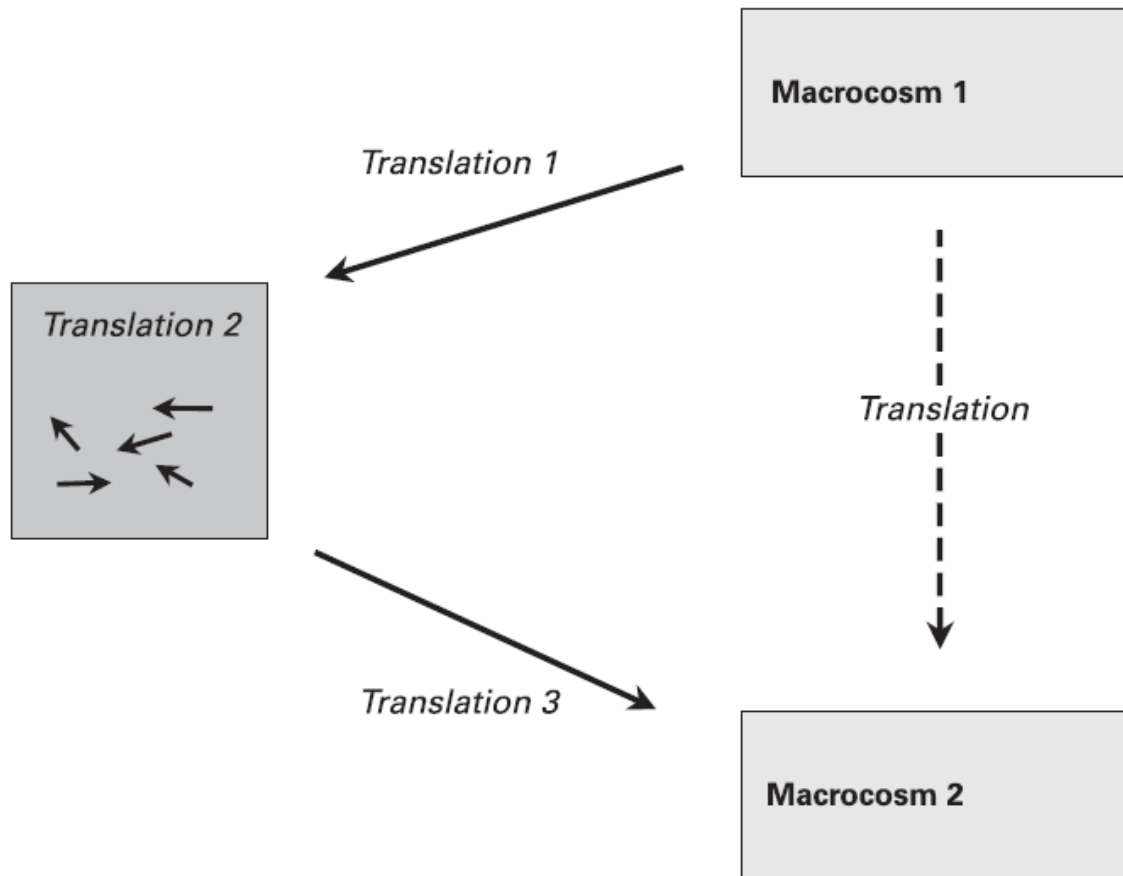


Figura 2.1. Traducción realizada a través de tres traducciones elementales que llevan al mundo de un estado de conocimiento a otro.

2.7 La sociedad del riesgo.

Con su libro *La sociedad del riesgo* (Beck, 1992), el sociólogo alemán Ulrich Beck ganó una reputación entre aquellos que están interesados en las relaciones entre la ciencia y la política. Transferir una idea tomada del vocabulario de ingenieros, economistas, y las aseguradoras en el mundo de la filosofía y, de manera indirecta, de las ciencias sociales, Beck identifica una paradoja. Ciencia y tecnología, producen constantemente efectos inesperados y a menudo negativos. A fuerza de repetición, estos desbordamientos, que los especialistas desconocen o se niegan a anticipar, terminan por socavar la institución científica desde fuera. ¿Cómo pueden

los laicos y los ciudadanos seguir teniendo confianza en la ciencia y sus sacerdotes si las desgracias que vienen de la caja de Pandora siguen cayendo sobre sus cabezas? La ciencia y la tecnología, y con ellos el progreso científico y, de hecho, el progreso *tout corte*, se han convertido en los objetos de desconfianza generalizada.

La paradoja es que para salir de esta situación de sospecha del ciudadano de a pie no tiene otra estrategia que la de apelar a los científicos. Es este último, los comentarios de Beck, que tienen instrumentos y habilidades que les permitan no sólo para establecer la existencia y efectos de estos desbordamientos, sino también para encontrar remedios para los males que causan. La única estrategia racional que permanece abierta a los ciudadanos comunes es la de sospecha. Para cambiar la relación de fuerzas desfavorable para ellos, y para obligar a los profesionales para tener en cuenta sus miedos y explorar los desbordamientos provocados por la ciencia y la tecnología, los laicos deben establecer debates públicos para que las ansiedades, temores y dudas que envenenan su vida privada se expresen.

Para Beck, la organización de foros híbridos (suponiendo que la cuestión le interesó en su momento) tendría un solo objetivo: forzar a los científicos y tecnólogos a salir de su aislamiento, tanto para proporcionar explicaciones como para tomar en cuenta los hechos de los que no son conscientes o peor aún, que tratan desesperadamente de no saber. La legitimidad de un ensayo de este tipo de fuerza, a través del cual se expresa públicamente la desconfianza de los laicos y de los ciudadanos, tiene sus raíces en la dependencia política y financiera de los especialistas. El ciudadano de a pie financia a los investigadores mediante la compra de la búsqueda de la reclusión que afecta a todas las áreas de la investigación científica, sin escatimar disciplina.

La sociedad del riesgo es una sociedad de desconfianza generalizada basada en una paradoja: ¡cuando un ciudadano desea resolver los problemas que los especialistas no han podido prever o evitar, de pronto se encuentra de vuelta en sus manos! Por lo tanto, no tiene otra solución que la de mantener la delegación mientras incrementa mecanismos de control y supervisión.

¿Es una sociedad en la que todo el mundo desconfía de todos los demás inevitablemente? La paradoja que atormenta Beck desaparece cuando reconsiderar

las hipótesis sobre las que se funda. Especialistas, no más que voceros institucionales, no tienen ningún monopolio. Beck, al igual que muchos otros filósofos y sociólogos, tiende a considerar como se da por sentado y sin negociación las dos delegaciones que los foros híbridos se esfuerzan precisamente para traer de vuelta a la discusión. Para él, es el destino de los ciudadanos y laicos ordinarios que deben excluirse, por definición, y así irremediabilmente, de la ciencia y de la representación política. Esta exclusión es un elemento constitutivo de la democracia. Esto hace que la participación de los laicos en la investigación cooperativa, así como la participación activa de los grupos emergentes en la negociación de sus identidades impensables se reconozcan, deploran, denuncian y, finalmente se aceptan.

3. METODOLOGÍA

3.1 Toxicología y Epidemiología

Percivall Pott concluye en 1775, sobre la base de observaciones clínicas, que el cáncer de piel del escroto en deshollinadores fue causado por el hollín de las chimeneas (Potter, 1963). Fue casi 140 años antes de la confirmación experimental por (Yamagiwa and Ichikawa, 1918). Pintando repetidamente las orejas de conejo con un extracto de alquitrán, produjeron tumores epiteliales de piel, poderosamente corroborando lo que Pott había visto en los seres humanos. En este caso, una inferencia de causalidad en humanos fue lograda a través de una combinación de las dos disciplinas científicas.

Los estudios en animales fueron utilizados para verificar otros resultados epidemiológicos, que sirve para establecer el tercer postulado de Koch: el agente debe causar la enfermedad cuando se introduce en un anfitrión no infectado (Koch, 1882, 1893). Aunque la intención original de Koch fue probar causalidad de enfermedad por patógenos microbiológicos, este tercer postulado se ha aplicado también a corroborar resultados epidemiológicos relacionados con los químicos en los seres humanos, a través de las pruebas en animales de laboratorio. Aunque hay un número de ejemplos de cómo la epidemiología y toxicología se entrecruzan, tal vez el caso más notable es humo de tabaco y el cáncer de pulmón.

En 1964 había amplia evidencia epidemiológica para una conexión causal entre el cáncer de pulmón y fumar productos del tabaco; en ese momento, el Cirujano General de Estados Unidos (U.S. Public Health Service, 1964) aceptó la relación como causal. Sin embargo, en aquel momento, toxicólogos no podrían reproducir tumores similares en modelos animales. Esta falta de concordancia hizo hincapié en la dificultad de utilizar los postulados de Koch que se establecieron para enfermedades infecciosas, en patogénesis relacionada con sustancias químicas. Corroboración toxicológica de la evidencia epidemiológica más tarde se convirtió en

el elemento de “verosimilitud biológica” en pautas de Hill para establecer causalidad (Hill, 1965). Hill y otros (U.S. Public Health Service, 1964) efectivamente modificaron el tercer postulado de Koch de una orientación de prueba a uno de plausibilidad.

Mientras que la concordancia entre los agentes causantes de cáncer descubiertos inicialmente en humanos fue alta y los resultados positivos en estudios con animales (Wilbourn *et al.*, 1984; Tomatis *et al.*, 1989), el camino contrario no fue igual de exitoso: efectos cancerígenos encontrados en animales con frecuencia carecían de concordancia con los patrones globales de incidencia de cáncer encontrados en humanos (Pastoor, T., and Stevens, 2005). Esta falta de concordancia entre la toxicología y la epidemiología se puede explicar por las dosis altas utilizadas usualmente en estudios con animales para producir tumores, ya que éstas no se encuentran comúnmente en las poblaciones humanas. Por tal razón la toxicología tomó un papel predictivo en lugar de uno confirmatorio proporcionando alertas por posibles efectos en los seres humanos, ya sean carcinogénicos, neurotóxicos, hepatotóxicos, o cualquier otro resultado adverso.

Estas alertas se convirtieron en la base para regular la exposición a sustancias químicas en los seres humanos. El supuesto considerado es que restringir la exposición muy por debajo de los niveles en los cuales el efecto adverso se presenta en animales, podría prevenir la aparición de dichos efectos en los seres humanos. Así, la relación entre epidemiología y toxicología ha cambiado con el tiempo. Ambas disciplinas buscan contribuir con datos relativos a las causas de las enfermedades y en ocasiones se apoyan mutuamente para encontrar relaciones de causalidad (Adami *et al.*, 2011).

Toxicólogos y epidemiólogos han invertido juntos tiempo y esfuerzo considerable caracterizando la relación entre el supuesto agente causal y su respuesta (Fig. 3.1). Muchas de las consideraciones fundamentales forman parte de los análisis basados en la evidencia que llevan a cabo científicos de ambas disciplinas. Sin embargo, podría decirse que dichas disciplinas trabajan más en paralelo que de forma concertada. ¿Puede aumentar la experimentación toxicológica un hallazgo epidemiológico positivo débil? ¿Por el contrario, Cuándo y cómo una baja

verosimilitud biológica influye en un hallazgo epidemiológico positivo? Por separado, los campos pueden derivar conclusiones basadas en paradigmas ilustrados en la figura 3.1. Sin embargo, ambas conclusiones de causalidad consideradas en conjunto pueden mostrar un sustento más firme, así como futuras investigaciones se pueden identificar más claramente, y finalmente, se pueden lograr mejoras en las estrategias de protección de la salud humana que las autoridades correspondientes deban realizar. A continuación, además de destacar la historia de los acontecimientos relevantes en estos campos, se mostrará una manera en la que las dos disciplinas pueden reunirse para entender mejor el impacto, potencial o real, de los agentes potenciales sobre la salud humana.

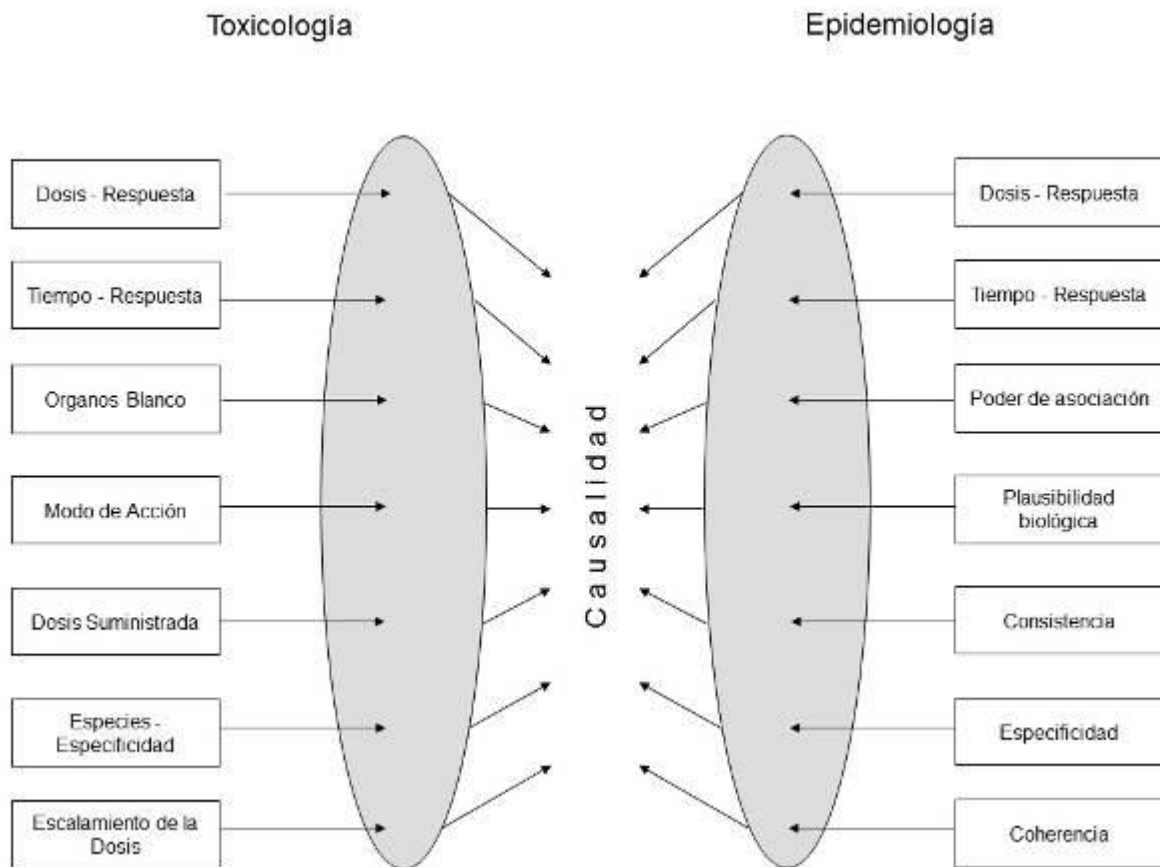


Figura 3.1. Contribución de la toxicología y la epidemiología para la inferencia causal.

Proceso de Inferencia Causal

El proceso de inferencia causal comienza con la pregunta básica de la toxicología y la epidemiología: ¿puede una sustancia causar un efecto particular en los seres humanos? Los datos obtenidos en los estudios toxicológicos y epidemiológicos no siempre conducen a una interpretación sencilla y a menudo diversos observadores diferirán en sus conclusiones. Incluso para las asociaciones que se observaron ampliamente como causales hoy en día, —tales como la ingestión de agua contaminada con la bacteria *Vibrio cholerae* y la incidencia de cólera o el hábito de fumar cigarrillos y la incidencia de cáncer de pulmón— por algunos años hasta después de que se pudieron obtener datos adecuados, existieron desacuerdos considerables en cuanto a la presencia de una relación de causa y efecto en los ejemplos señalados.

De hecho, un principio que subyace en la filosofía de la ciencia es aquel que dice que la causalidad no puede ser “probada”; sólo puede ser deducida con diferentes grados de certeza. Por lo tanto, en la investigación epidemiológica se establece una hipótesis nula que postula que una variable no tiene efecto sobre un resultado de salud, la cual nunca se establece como cierta (Popper, 1959); sino como una prueba de demarcación para demostrar que la hipótesis nula es falsa dentro de los límites de los diseños de estudios específicos. Teorías que integran observaciones de estudios múltiples o dependientes de otras consideraciones biológicas, son útiles cuando se hacen predicciones comprobables. Hipótesis que no son comprobables, no caen dentro del ámbito de la ciencia, por lo tanto, la opinión de expertos debe estar soportada en la ciencia racional para la adecuada toma de decisiones (Guzelian *et al.*, 2005).

Aplicaciones de la Inferencia Causal en epidemiología

Los estudios epidemiológicos documentan la ocurrencia de enfermedades o lesiones en las poblaciones humanas, dependiendo del diseño, los estudios epidemiológicos pueden proporcionar evidencia sobre una relación causal. Por ejemplo, la cuantificación de la eficacia de agentes farmacéuticos en seres

humanos a menudo se basa en estudios clínicos aleatorizados, donde las personas “expuestas” y “no expuestas” son similares en cuanto a otras características que inciden en el resultado en cuestión. Sin embargo, el enfoque de este trabajo es sobre inferencia causal para agentes medioambientales (en este caso PFOS). Ya que los estudios clínicos aleatorizados con agentes ambientales son raramente factibles o tal vez éticamente inviables, por lo que este diseño de estudio no se discutirá más aquí.

Los estudios encaminados a evaluar productos químicos ambientales y otros factores ambientales son generalmente no aleatorizados, estudios observacionales con un diseño ecológico, casos y controles o cohortes. Aunque estos estudios son fundamentales para medir efectos sobre la salud humana posible, su diseño puede limitar la medida a la que se pueden establecer las inferencias de causalidad, debido a que los estudios observacionales no asignan aleatoriamente sujetos a exposición, interpretación de los resultados de estos estudios debe tener en cuenta las diferencias, o la posibilidad de diferenciar entre los sujetos expuestos y los no expuestos. A continuación, se da una breve descripción de estos estudios observacionales, así como sus fortalezas y debilidades.

Estudios Ecológicos. Los estudios ecológicos contrastan la incidencia de la enfermedad en las poblaciones (o subgrupos de la población) que difieren en cuanto a presencia o grado de exposición a un factor ambiental. La incidencia de enfermedad entre subgrupos de población diferentes puede evaluarse sobre la base de, por ejemplo, cambios o diferencias geográficas en la incidencia de la enfermedad con respecto al tiempo dentro de una población.

También tienen el potencial para contribuir a la comprensión de las relaciones exposición-enfermedad si: el nivel de exposición ambiental puede determinarse con fiabilidad, hay grandes diferencias en la exposición, la incidencia de la enfermedad es determinada de una forma comparable, y hay poca o ninguna diferencia en la presencia de otras causas de la enfermedad.

Por ejemplo, la aflatoxina (un producto tóxico del *Aspergillus flavus*) se encontró inicialmente que es un carcinógeno muy potente en las evaluaciones experimentales en animales. Hasta ese momento, los únicos datos relevantes para humanos toman la forma de correlaciones de tasas de mortalidad por cáncer de hígado a través de grupos de población con marcadas diferencias en la ingesta estimada de aflatoxinas. La correlación positiva observada en estos estudios fue abierta a diversas interpretaciones, las poblaciones con las tasas más altas difieren de la exposición a la aflatoxina a más bien una prevalencia de la infección por hepatitis B, por lo que fue en gran parte la fuerza de las pruebas de laboratorio las que sirvieron de base para una inferencia causal alternativa. Más tarde se obtuvieron datos epidemiológicos más contundentes que apoyaron este efecto causal. En particular, también hubieron estudios ecológicos con menos potencial de confusores y estudios de caso-control anidado en el que se utilizaron marcadores de prediagnóstico urinarios para evaluar la ingesta de aflatoxinas (Qian *et al.*, 1994; Wang *et al.*, 1996).

Estudios de casos y controles. Los estudios de caso-control determinan la proporción de personas que previamente experimentaron uno o más riesgos entre las personas con una enfermedad (casos) y una muestra de personas que puedan representar a las personas-tiempo de las cuales los casos fueron generados (controles).

La determinación de la exposición es una fuente potencial de sesgo en los estudios de caso-control, sobre todo en estudios con exposición ambiental porque pueden contener datos incompletos o inexactos y el error de clasificación puede variar dependiendo del diseño del estudio. Así, los resultados pueden indicar cifra espuriamente altas o espuriamente bajas para obtener las estimaciones de la magnitud de cualquier asociación. Mediciones directas de los niveles de sangre o tejido de exposiciones químicas (o metabolitos de estos productos químicos) obtenidas después de diagnóstico en los casos puede no reflejar los niveles anteriores a la exposición debido a la misma enfermedad y su tratamiento puedan haber conducido a una alteración en estos niveles. Incluso si los niveles de

exposición de los casos no fueron afectados por el estado de la enfermedad entre los casos, los niveles medidos en el momento del estudio podrían no ser indicativos de aquellos presentes a temprana edad cuando se sucedieron los acontecimientos patógenos críticos.

A menos que un estudio de casos y controles puede superar las dificultades de validez retrospectiva del status de exposición, no se puede confiar en estos para proporcionar una estimación válida de la asociación entre una exposición y una enfermedad. Estudios transversales, en el que se comparan los niveles actuales de exposición entre personas con y sin una condición determinada en el momento de la evaluación de la exposición (independientemente de cuando esa condición primero se desarrolló), son particularmente problemáticos en este sentido.

En circunstancias inusuales, cuando la proporción de individuos enfermos con antecedentes de una exposición determinada supera con creces lo que podría esperarse: una asociación puede ser deducida sin la necesidad de un grupo de control formal. Por ejemplo, como todos los casos de una forma de neumonía en una zona de España durante un período relativamente corto de tiempo reportaron la ingestión de aceite de colza adulterado (Tabuenca, 1981), es razonable inferir una conexión causal (y tomar acción preventiva) antes del alistamiento de los controles en este estudio.

Estudios de cohorte. Frecuentemente sucede que un mismo agente químico del cual una o más comunidades están expuestas, también es encontrado en personas que laboran en la manufactura o en la distribución de dicho agente, la gran diferencia que se observa es que las exposiciones de estas personas tienden a ser más altas que las recibidas en una comunidad en general. Cualquier impacto sobre el riesgo de enfermedad por la exposición al agente, probablemente sea mayor en magnitud en los trabajadores expuestos y por lo tanto es más fácil de comprobar en un estudio epidemiológico.

También a menudo es posible identificar a los miembros de la fuerza de trabajo y supervisar su estado a través de registros médicos, los estudios epidemiológicos

basados en la experiencia de los trabajadores por lo general son factibles. Los resultados de estudios de cohortes ocupacionales sin embargo pueden ser difíciles de interpretar debido a la presencia de múltiples riesgos químicos en el trabajo y, particularmente en estudios de cohortes retrospectivos, dificultades en la obtención del historial de trabajos previos y otros riesgos de patógenos no comprobados en registros disponibles como el historial de fumar. Sin embargo, estudios de cohortes ocupacionales han contribuido mucho a nuestra comprensión de los efectos sobre la salud de las exposiciones de los agentes químicos ya que, cuando están disponibles, pueden resultar de gran utilidad en la evaluación del riesgo a la exposición de estos agentes químicos.

El marco de la epidemiología y la toxicología (EPID-TOX)

En uno de los trabajos iniciales que trataron con las bases de inferencias de las causas de la enfermedad, (Hill, 1965) concluye que no es posible establecer reglas absolutas de las pruebas que deban seguirse antes de aceptar la relación causa-efecto. En la práctica, inferencias tentativas con respecto a la presencia o ausencia de una relación causal entre exposición y enfermedad se realiza a través de un proceso subjetivo en el que se considera que las características indicadas están presentes y, en particular, el grado en que están presentes. En ocasiones, el proceso es sencillo: la evidencia apoya una hipótesis causal y casi todo el mundo que aborda el tema llega a la misma conclusión, por ejemplo, que el humo de cigarrillo es una causa de cáncer de pulmón. Las pruebas se consideran “concluyentes”; y la causalidad es vista como “definitivamente presente”.

Una conclusión similar en ocasiones se puede formular cuando los datos epidemiológicos son abrumadores, incluso sin evidencias de otras disciplinas médicas. Por ejemplo, la asociación fuerte en estudios epidemiológicos entre el uso de aspirina y la presencia del síndrome de Reye, combinado con la ausencia de uso de cualquier otro analgésico (Halpin *et al.*, 1982; Hurwitz and Schonberger, 1987; Forsyth *et al.*, 1989), sirvió de base para desalentar el uso de aspirina en niños, incluso sin ningún conocimiento preciso en ese momento de cómo la aspirina podría haber causado en niño con gripe o varicela el desarrollo de esta enfermedad.

En otros casos, poca o ninguna evidencia sugiere causalidad, como en los trabajos relacionadas con la exposición a campos magnéticos y la aparición de cáncer. En este caso, la mayoría de los grupos de expertos concluirían que no hay pruebas de una conexión etiológica entre la exposición a campos magnéticos y cáncer en adultos, es decir, no hay “ninguna evidencia que apoye la causalidad”. Aun así, no es posible descartar un efecto débil de la exposición sobre la incidencia de la enfermedad, por lo que no es sorprendente que algunos debates continúan sobre la seguridad de la exposición a campos magnéticos.

Todas estas posibilidades de presentación de la información de toxicología y epidemiología abogan por un acercamiento sistemático que reúna un pensamiento integral, disciplinado, con una evaluación completa y racional de las pruebas. Tal tratamiento sistemático pone sobre la mesa la historia completa y da a los profesionales una manera para indicar lagunas específicas de conocimiento o fallos de lógica basados en la totalidad de la información.

En general, el marco de la EPID-TOX (Adami *et al.*, 2011) sigue una serie de pasos que evalúan un efecto explícito como pudiera ser un cáncer específico, enfermedad neurológica o cualquier tejido o efectos adversos. Los pasos propuestos son:

- 1) coleccionar todos los estudios relevantes (Toxicología y Epidemiología),
- 2) evaluar la calidad de cada estudio y asignarlo a una categoría de calidad,
- 3) evaluar el peso de la evidencia epidemiológica y toxicológica,
- 4) asignar una conclusión escalable a la plausibilidad biológica (toxicológica) y a la evidencia epidemiológica, y
- 5) determinar la posición del agente en una matriz de relación causal.

3.2 SIGN, Squire e IARC

Esta evaluación pretende llevarse a cabo utilizando un método para los estudios en seres humanos y otro para los experimentos con animales. En el caso de la evaluación crítica y sistemática de información científica sobre los estudios que se han realizado con respecto a PFOS en humanos, este informe pretende utilizar las guías de valoración crítica de la red escocesa de directrices intercolegiadas (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) SIGN por sus siglas en inglés. Las guías de valoración crítica SIGN fueron creadas en 1993 y desarrolla y difunde evidencias basadas en guías de práctica clínica. Estas directrices contienen recomendaciones para la práctica efectiva basada en la evidencia actual (SIGN, 2012).

La SIGN desarrolla guías de práctica clínica basadas en evidencias para el servicio nacional de salud (National Health Service) de Escocia. Las guías SIGN se derivan de una revisión sistemática de la literatura científica y están diseñados como un vehículo para acelerar la “traducción” de nuevos conocimientos en la práctica para cumplir sus objetivos de reducir las variaciones en la práctica y mejorar los resultados para el paciente (SIGN, 2012). En este caso, proponemos utilizar estas guías para evaluar la calidad de la evidencia científica de los estudios de cohorte y de los estudios caso-control. Posteriormente, se desarrollaron dos matrices (uno para estudios de cohorte y otro para estudios de casos y controles) basadas en el cumplimiento de los criterios de las guías de valoración crítica SIGN de grado de calidad y, así, determinar una evaluación global de alta calidad [+ +], aceptable [+] o [0] de baja calidad para cada uno de ellos.

Además, para la clasificación de los estudios de cancerígenos en los animales también realizados para el PFOS, el método propuesto es el publicado por Robert A. Squire (1981). La propuesta es trabajar con todos los estudios existentes para el

PFOS que se encuentran en la Web of Science (WoS) hasta el momento de la elaboración del presente trabajo.

Como puede observarse, las monografías concluyen con una categorización del agente a través de la apreciación de la información científica existente (matriz de relación causal) y que refleja la robustez de las evidencias derivadas de los estudios realizados en humanos y de experimentos con animales entre otros datos relevantes (IARC 2006).

Para la clasificación de estudios de carcinógenos en animales realizados también para el PFOS (estudios toxicológicos), la metodología propuesta es la publicada por Robert A. Squire (Squire 1981). Este método consiste en coleccionar tanto estudios realizados en animales como estudios *in vivo* e *in vitro*, y posteriormente utiliza un sistema de clasificación de carcinógenos animales consisten en seis factores (de la A a la F) que se califican según las evidencias científicas encontradas en 0, 1, 10 y 15 según el grado de severidad ponderado en cada una. Existe una justificación biológica para incluir cada uno de estos factores de acuerdo Squire (1981).

Por último, la aplicación del sistema de puntuación a los seis factores dará como resultado una puntuación total que varía de 13 a 100. El valor numérico que resulta de este análisis pueden agruparse en cinco clases que van de la I a la V. Para clase I y II, serían los agentes químicos de mayor prioridad de regulación. Las clases de III a V pueden permitirse otras opciones incluyendo las aprobaciones para usos limitados, etiquetado o programas de educación pública.

Para asignar una conclusión escalable a la plausibilidad biológica (toxicológica) y a la evidencia epidemiológica, así como determinar la posición del agente en una matriz de relación causal se propone seguir las directivas del programa de elaboración de monografías de la IARC, las cuales pretenden ser el primer paso en el desarrollo de la evaluación de riesgos en carcinógenos y mencionan que un agente se considera como “peligro de cáncer” si es capaz de causar cáncer en algunas circunstancias. “El riesgo” mide la probabilidad de que ocurra el cáncer,

teniendo en cuenta el nivel de exposición al agente. Por lo anterior, estas directivas son un ejercicio para evaluar el “peligro de cáncer” de una sustancia (IARC, 2006).

Las monografías de la IARC son una serie de estudios científicos que identifican factores ambientales que pueden aumentar el riesgo de cáncer en los seres humanos. Cada monografía incluye una revisión crítica de la literatura científica pertinente y una evaluación del peso de la evidencia que el agente puede causar para aumentar el riesgo de cáncer en los seres humanos. Las monografías de la IARC son importantes debido a que los comentarios críticos y las evaluaciones son desarrollados por los expertos que hicieron la investigación original.

Las monografías han ido más allá de un enfoque inicial sobre los productos químicos y ahora evalúan también los riesgos como agentes físicos y biológicos, mezclas complejas, exposiciones ocupacionales y factores de estilo de vida. Desde 1971 se han identificado más de 400 agentes conocidos, probables o posibles carcinógenos humanos. Los organismos de salud nacionales e internacionales utilizan las monografías de la IARC como una fuente de información y como apoyo científico de sus acciones para evitar la exposición a agentes carcinógenos potenciales (IARC, 2006).

Un grupo de trabajo interdisciplinario internacional de expertos científicos desarrollan cada monografía de la IARC. Los miembros del grupo de trabajo se seleccionan sobre la base de a) conocimiento y experiencia y (b) para evitar conflictos reales o aparentes de intereses (IARC, 2006). Epidemiólogos en el grupo de trabajo caracterizan la evidencia de cáncer en seres humanos como: evidencia suficiente, evidencia limitada, evidencia inadecuada o evidencian que sugiere ausencia de carcinogenicidad.

Estos descriptores son utilizados también para toxicólogos y patólogos en el grupo de trabajo para caracterizar la evidencia de cáncer experimental en animales y expertos en mecanismos de carcinogénesis evalúan la fuerza de los datos mecanicistas y determinan si los mecanismos que causan cáncer en animales de experimentación también pueden funcionar en los seres humanos. Combinación de

estas evaluaciones de humanos, animales y pruebas mecánicas produce una evaluación de que el agente es:

carcinógeno para humanos (Grupo 1)

probablemente carcinógenos a los seres humanos (Grupo 2A)

posiblemente carcinógenos a los seres humanos (Grupo 2B)

no clasificables en cuanto a su carcinogenicidad para los seres humanos (Grupo 3)

probablemente no carcinógenos para humanos (Grupo 4)

La evaluación global es una cuestión de juicio científico, lo que refleja el peso de la evidencia (Cogliano *et al.*, 2004). Un agente es clasificado como carcinógeno para humanos (Grupo 1) cuando hay suficiente evidencia en seres humanos (ver Fig. 3.2). Esto ocurre cuando se ha establecido una relación causal a través de estudios epidemiológicos considerando adecuadamente cáncer y azar, y las cuestiones de sesgo y confusión puedan ser descartadas con razonable confianza.

Un agente es clasificado como probablemente carcinogénico para los humanos (Grupo 2A) cuando hay evidencia limitada en humanos que es soportado por suficiente evidencia en animales de experimentación (ver Fig. 3.2). En tales casos, los estudios en humanos y animales proporcionan dos líneas independientes de evidencia que sugieren un riesgo de cáncer para los seres humanos. Aunque los estudios epidemiológicos no son suficientes para establecer una relación causal debido a que factores de casualidad, sesgo o de confusión no podrían ser descartado con razonable confianza, los estudios en animales de experimentación hacen una interpretación causal más creíble porque controlar los factores de confusión. Así los aumentos observados en la incidencia de cáncer pueden atribuirse al agente en estudio (Cogliano *et al.*, 2008).

La clasificación más baja que se puede asignar a un agente posiblemente carcinógeno a los seres humanos (Grupo 2B) se aplica cuando hay evidencia limitada en humanos o pruebas suficientes en animales de experimentación, pero

no ambos (ver Fig. 3.2). En tales casos, la conclusión de que un agente puede ser un riesgo de cáncer es apoyada por una sola línea de evidencia. Un principio ampliamente aceptado tanto en estudios toxicológicos y en evaluaciones de riesgos ha sido el de la plausibilidad biológica, por medio del cual se dice que el agente del cual existe suficiente evidencia de carcinogenicidad en animales de experimentación también presentan un riesgo carcinógeno a los seres humanos (IARC, 2006). Por consiguiente, en ausencia de información científica adicional, estos agentes se consideran que representan un riesgo carcinógeno a los seres humanos.

Un agente no es clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los seres humanos (Grupo 3) si hay evidencia inadecuada en humanos y evidencia menos que suficiente en animales de experimentación (ver Fig. 3.2). El Grupo 3 es una amplia clasificación, agentes con resultados positivos que no son lo suficientemente fuertes como para grupo 2B, agentes con resultados negativos que no son lo suficientemente fuertes como para el grupo 4 (véase abajo), los agentes que tienen poca o ninguna información pertinente y agentes que han sido bien estudiados, pero con resultados conflictivos o controvertidos. Es con frecuencia una idea equivocada pensar que un agente colocado en el Grupo 3 no plantea un riesgo de cáncer a los seres humanos. Para disipar este malentendido, el preámbulo informa: “una evaluación en el grupo 3 no es una determinación de ausencia de carcinogenicidad o seguridad general. A menudo significa que se necesitan más investigaciones, especialmente cuando las exposiciones están muy extendidas o los datos de cáncer provienen de diferentes interpretaciones” (IARC, 2006).

Un agente puede ser clasificado como probablemente no carcinógeno para humanos (Grupo 4) si hay evidencia que sugiere ausencia de carcinogenicidad en humanos y animales de experimentación (ver Fig. 3.2). Esta clasificación requiere estudios fuertes que sean mutuamente consistentes en no mostrar evidencia de carcinogenicidad sobre una amplia gama de niveles de exposición. Sobre la evidencia de estudios en humanos en este grupo, el preámbulo informa: “una conclusión de la evidencia que sugiere ausencia de carcinogenicidad es

inevitablemente limitada a los sitios de cáncer, condiciones y niveles de exposición y la duración de la observación de los estudios disponibles. Además, la posibilidad de un riesgo muy pequeño en los niveles de exposición estudiados no puede ser excluido” (IARC, 2006). Asimismo, evidencia de estudios experimentales en animales, el preámbulo informa: “una conclusión de la evidencia que sugiere ausencia de carcinogenicidad es inevitablemente limitada a las especies, sitios de tumor, edad a la exposición, y las condiciones y niveles de exposición estudian” (IARC, 2006). Para la recolección de la información científica sobre estudios del PFOS realizados en humanos, se realizó la búsqueda de todos aquellos estudios ocupacionales y comunitarios practicados en poblaciones humanas. Posteriormente se elaboró una matriz para poder calificar cada estudio en cuanto a los puntos exigidos por la guía SIGN y así tratar de determinar una calificación general.

Para la recolección de estudios realizados en animales sobre el PFOS, se realizó una búsqueda de todos aquellos que incluyen animales y otros ensayos in-vivo e in-vitro y después de su análisis se procedió a cuantificar los puntos obtenidos para cada uno de los seis rubros propuestos por la metodología de Robert A. Squire.

Al final se conjuntaron ambos resultados para proceder a la evaluación general de ambos aspectos y poder proponer la categoría IARC que corresponde al PFOS para que este dato pueda servir como preámbulo para la realización de normativas o regulaciones.

		Evidencia en estudios con animales de laboratorio			
		Suficiente	Limitada	Inadecuada	No carcinogénico
Evidencia en humanos	Suficiente	Grupo 1			
	Limitada	Grupo 2A	Grupo 2B		
	Inadecuada	Grupo 2B	Grupo 3		
	No carcinogénico				Grupo 4

Figura 3.2. Clasificación IARC basada en estudios de cáncer en humanos, estudios de cáncer en animales de laboratorio, mecánica del modo de acción y otros datos relevantes.

3.3 Traducción para el manejo de controversias socio-técnicas.

Una y la misma operación de la traducción nos permite seguir la formación y el funcionamiento de las redes de investigación aislada (Callon, 1984). Se compone de tres etapas. El primero es el de la reducción del mundo grande (el macrocosmos) para el pequeño mundo (El microcosmos) del laboratorio.

La segunda etapa es la de la formación y ponerse a trabajar de un grupo de investigación restringida que, basándose en una fuerte concentración de instrumentos y habilidades, idea y explora objetos simplificados.

La tercera etapa es la del siempre peligroso retorno al mundo grande: ¿Es el conocimiento y las máquinas producidas en el confinado espacio del laboratorio capaces de sobrevivir y vivir en este mundo? Siguiendo estas traducciones sucesivas se podrá ser capaz de comprender los puntos fuertes y debilidades de la investigación aislada.

3.4 Principio precautorio en la regulación de sustancias químicas.

El Principio Precautorio se aplica en ejercicio de convicciones de razonabilidad sustentada en datos científicos, no en base a temores irracionales o percepciones tremendistas, sin sustento en criterios objetivos suficientes. Ello requiere una equilibrada y prudencial percepción del principio. Los criterios de razonabilidad científica suficiente responden a la mejor información pertinente. Esa exigencia de razonabilidad requiere al decisor revisar las medidas cautelares a la luz de los distintos estadios de certidumbre-incertidumbre que brindan los avances científicos, no debiendo alegarse limitaciones económicas para justificar demoras en la evaluación de la actividad propuesta o en la revisión de las medidas adoptadas en

aplicación del Principio Precautorio. Tampoco cabe alegar razones económicas para justificar la no aplicación de la cautela frente a las invocaciones fundadas de posibles riesgos.

La falta de certeza sobre el riesgo que una actividad puede entrañar no debe surgir la falta de disposición para agotar los medios de conocimiento científico existentes. Precisamente, dada la velocidad de los progresos científicos es que, en el eje mismo del Principio Precautorio, se halla la provisionalidad de las medidas precautorias, las que deben ser revisadas a la luz de los distintos estadios de certidumbre-incertidumbre que brindan los avances científicos.

Es de tener en cuenta que, en el caso del Principio Precautorio, quien quiere llevar adelante determinada actividad debe probar que la misma no es peligrosa para el medio ambiente. Esta inversión de la carga de la prueba ha sido largamente criticada por considerarse que daña al progreso científico (Bodansky, 1991).

Las medidas aplicadas deben ser proporcionadas y coherentes con el grado de riesgo elegido por un Estado para las actividades bajo su jurisdicción. Caso contrario, la medida importaría discriminación con relación a la actividad limitada o prohibida o con relación al interesado en la actividad. En ningún caso las medidas precautorias pueden constituirse en forma encubierta de proteccionismo (una forma de discriminación). A su vez, frente al riesgo dudoso, tanto para la acción como para la omisión, se exige el agotamiento razonable de los medios para alcanzar la certidumbre.

4. ANÁLISIS DE DATOS

4.1 Estudios realizados en humanos (epidemiológicos)

Para esta evaluación, se pretende utilizar un método para categorizar los estudios en seres humanos y otro para categorizar los experimentos con animales. En el caso de la evaluación crítica y sistemática de información científica sobre los estudios que se han realizado con respecto al PFOS en humanos, este informe pretende seguir las guías de valoración crítica de la red escocesa de directrices intercolegiales (SIGN). En este caso, proponemos utilizar las guías SIGN para estudios de cohorte y para estudios de caso-control (SIGN, 2012). La propuesta incluye trabajar con todos los estudios existentes para el PFOS que se encuentran en la WoS hasta ahora.

Artículos elegibles para la inclusión fueron los estudios epidemiológicos originales que reportan alguna asociación entre exposición a PFOS y la presencia de cáncer a través de la base de datos Web of Science (<http://apps.webofknowledge.com.access.biblioteca.cinvestav.mx>) con los siguientes términos: “PFOS” or “perfluorooctan*”, sucesivamente combinado con “cancer”, “case-control”, “cohort”, “community”, “mortality”, “occupational”, “risk assessment”, “tumor”, “malignan*” or “neoplas*”. Se consideraron sólo estudios en seres humanos publicados en inglés hasta octubre de 2015. Esta estrategia generó 741 referencias por lo que los títulos y resúmenes se evaluaron para identificar artículos potencialmente relevantes que contengan una descripción de su diseño, objeto de estudio, evaluación de la exposición, evaluación de resultados, población, participantes y resultados estadísticos para una revisión completa y al final, diez estudios se seleccionaron para el análisis que se describe a continuación.

De un total de 741 estudios encontrados, diez fueron seleccionados después de la revisión, como se mencionó en la sección de metodología. De éstos, se encontraron cuatro estudios epidemiológicos asociados con exposición ocupacional (Alexander *et al.*, 2003; Olsen *et al.*, 2004; Alexander and Olsen, 2007; Grice *et al.*,

2007), que se llevaron a cabo en un centro de 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Company) en Decatur, Alabama. El resumen del contenido de estos estudios puede verse en la figura 4.1.

Un estudio de cohorte publicado en 2003 (Alexander *et al.*, 2003) apunta a un aumento en el número de muertes del cáncer de vejiga en los trabajadores alguna vez empleados en trabajos de alta exposición (tasa de mortalidad estandarizada (SMR) = 12,7 [2.63-37.35]). Pero según la guía de valoración crítica SIGN (ver Fig. 4.3, punto número 1.13), debido a los pocos casos observados (N = 3) y la falta de identificación de factores potenciales de confusión en el diseño del estudio, estos resultados no se pueden atribuir claramente a la exposición de fluoroquímicos, o tal vez, a cualquier otra exposición ocupacional o no ocupacional a agentes carcinógenos conocidos o desconocidos de la vejiga (por ejemplo 4, 4-metileno dianilina, orthotoluidina, sales de bencidina, butil bencil ftalato o incluso hábitos de fumar). Por lo tanto, se considera un estudio de baja calidad. En este caso, se sugiere llevar a cabo más estudios para confirmar los resultados porque la posibilidad de simple azar no se puede enteramente descartar.

En 2004, se realizó un estudio comparando los episodios de atención entre los trabajadores de la planta de fluoroquímicos y trabajadores de la planta de película (baja exposición) con el fin de encontrar asociaciones con varios tipos de cáncer (Olsen *et al.*, 2004). En este caso, ninguno de los trabajadores químicos presentó un episodio de atención para el cáncer de vejiga. Por otro lado, sólo hubo diferencias significativas en los episodios de atención para el melanoma maligno de la piel (5 episodios observados vs 2.2. esperada), cáncer de próstata (5 episodios observados vs 3.1 esperados) y pólipos colónicos benignos sólo restringidos a los trabajadores a largo plazo (26 episodios observados vs 11 esperados).

Aunque para este estudio se consideraron en el diseño los factores de confusión, los episodios de atención no son comúnmente utilizados para investigaciones epidemiológicas, ya que la métrica no proporciona una medida definitiva del riesgo puesto que podrían incluirse casos incidentes, casos prevalentes, tentativamente casos diagnosticados y casos mal clasificado que son la consecuencia habitual de los diagnósticos diferenciales que individuos podrían

experimentar en el curso del diagnóstico de enfermedades , tratamiento y manejo (Olsen *et al.*, 2004).

Referencia	Tipo de estudio	Población estudiada	Formas de cáncer evaluadas	Medidas de asociación	Resultados
Alexander <i>et al.</i> , 2003	Cohorte retrospectivo de mortalidad	2,083 trabajadores	Órganos digestivos, esófago, colon, recto, hígado, páncreas, bronquios, tráquea, pulmones, seno, próstata, sistema urinario	Alta exp. media PFOS en suero niveles de 0.9ppm. Tasa de mortalidad estandarizada (SMR) Cáncer de vejiga exp siempre alta: SMR = 12.77 (95% CI, 2.63-37.35) Cáncer de vejiga exp siempre alta ≥ 1 año: SMR = 16.12 (95% CI, 3.32-47.14)	Con solo tres casos observados la posibilidad de azar no puede ser descartada. No se detectó correlación positiva al aumento de exposición.
Olsen <i>et al.</i> , 2004	Cohorte retrospectivo	1,311 trabajadores	Colon, recto, tiroides, hígado, próstata, riñón, sistema respiratorio	Riesgo relativo de episodios de atención (RREpC), alta exposición media PFOS en suero niveles de 0.5-2ppm. Pólipos colónicos benignos: RREpC = 2.4 (95% CI, 1.3-4.5) Neoplasma maligno de colon: RREpC = 12 (95% CI, 0.8->100) Neoplasma maligno de recto: RREpC = 11 (95% CI, 0.8->100) Melanoma maligno: RREpC = 10 (95% CI, 0.7->100)	No se encontró relación con cáncer de riñón.
Alexander and Olsen 2007	Cohorte retrospectivo de mortalidad	2,083 trabajadores	Vejiga	Alta exp. media PFOS en suero niveles de 1.3-1.97ppm. Tasa de incidencia estandarizada (SIR) Cáncer de vejiga siempre alta exp.: SIR = 1.74 (95% CI, 0.64-3.79) Cáncer de vejiga siempre baja exp.: SIR = 2.26 (95% CI, 0.91-4.67)	Poco soporte para una asociación entre cáncer de vejiga y PFOS. No se detectó correlación positiva al aumento de exposición.
Grice <i>et al.</i> , 2007	Casos y controles	1,400 trabajadores de 1,895 elegibles	Colon, melanoma, próstata	Alta exp. media PFOS en suero niveles de 1.3-1.97ppm. Razón de momios (OR) Cáncer de colon alta exp. (>1 año): OR = 1.69 (95% CI, 0.68-4.17) Melanoma alta exp. (>1 año): OR = 1.01 (95% CI, 0.25-4.11) Cáncer de próstata alta exp. (>1 año): OR = 1.08 (95% CI, 0.44-2.69)	No se observaron asociaciones entre trabajar en áreas expuestas a PFOS y varios tipos de cánceres.

Figura 4.1. Resumen de estudios epidemiológicos relacionados con exposición ocupacional al PFOS.

Además, es evidente que los intervalos de confianza para el riesgo relativo de episodios de atención (RREpC) para todos los tipos de cáncer son muy amplios e incluyen el valor nulo. Sólo pólipos de colon benignos parecen indicar un riesgo significativo (RREpC = 2.4 [1.3-4.5]), pero éstos no son relevantes para este

análisis. Por lo tanto, en este caso, como se observa en la figura 4.3 (puntos 1.4, 1.11 y 1.12), este estudio se considera como de baja calidad para la determinación de una asociación entre exposición y resultado.

Referencia	Tipo de estudio	Población estudiada	Medidas de asociación	Resultados
Eriksen et al., 2009	Casos y controles prospectivo	713 casos de cáncer de próstata, 332 casos de cáncer de riñón, 128 casos de cáncer de hígado. 772 sujetos de control.	Max. conc. PFOS en plasma = 130.5 ng/mL. Tasa de incidencia (IRR) Cáncer de próstata: Q4 IRR = 1.38 (95% CI, 0.99-1.93) Cáncer de vejiga: Q4 IRR = 0.70 (95% CI, 0.46-1.07) Cáncer de páncreas: Q4 IRR = 0.91 (95% CI, 0.51-1.65) Cáncer de hígado: Q4 IRR = 0.59 (95% CI, 0.27-1.27)	No se encontró asociación entre las concentraciones de PFOS en plasma y el riesgo de cáncer de próstata, vejiga, páncreas o hígado.
Vassiliadou et al., 2010	Transversal	40 casos de cáncer en el hospital de Saint Savas. 142 sujetos de control	ANOVA, $p > 0.05$ Conc. media (rango) de PFOS en grupo Athens: Hombres = 13.69ng/mL (6.97 - 30.36 ng/mL) Mujeres = 7.03ng/mL (2.27 - 16.63 ng/mL) Conc. media (rango) de PFOS en grupo Argóida: Hombres = 10.47 ng/mL (3.46 - 40.36 ng/mL) Mujeres = 8.47ng/mL (2.63 - 26.36 ng/mL) Conc. media (rango) de PFOS en pacientes con cáncer: Hombres = 11.33 ng/mL (4.98 - 26.38 ng/mL) Mujeres = 8.00ng/mL (2.12 - 25.70 ng/mL)	No se encontró correlación entre concentraciones de PFOS y pacientes con cáncer.
Bonefeld-Jorgensen et al., 2011	Casos y controles	31 mujeres Inuit con cáncer. 115 sujetos de control.	Conc. media de PFOS en suero de pacientes con cáncer de mama de 45.6 (rango = 11.6-124) ng/mL. Sólo para PFOS: OR sin ajustar = 1.01 (95%CI, 1.003-1.02) OR ajustada = 1.03 (95% CI, 1.001-1.07) Para la suma de ácidos perfluorosulfonados: OR sin ajustar = 1.013 (95%CI, 1.002-1.023) OR ajustada = 1.03 (95% CI, 1.00-1.05)	Los PFCs pueden ser factor de riesgo en el desarrollo del cáncer de mama. Débil asociación entre exposición al PFOS y riesgo de cáncer de mama.
Yeung et al., 2013	Transversal	66 tejidos cadavéricos de hígado. 9 tejidos normales de hígado como controles. 25 muestras de suero sanguíneo.	Kruskal-Wallis rank test, $p > 0.05$ PFOS en suero (ng/mL) Control: Mediana = 7.29, rango = 1.43-34.9 Casos con carcinoma hepatocelular: Mediana = 11.5, rango = 4.36-48.4 Casos con cirrosis: Mediana = 13.7, rango = 1.12-126 Casos carcinoma hepatocelular + cirrosis: Mediana = 11.4, rango = 4.04-26.4 Concentración de PFOS en hígado (ng/g) Control: Mediana = 5.03, rango = 1.30-10.08 Casos de carcinoma hepatocelular: Mediana = 4.96, rango = 1.92-13.7 Casos de cirrosis: Mediana = 2.35, rango = 0.375-12.5 Casos carcinoma hepatocelular + cirrosis: Mediana = 4.12, rango = 2.28-42.5 Correlación suero y tejido de hígado (S1 tabla S3): Carcinoma hepatocelular, $\rho = -0.064$ Cirrosis, $\rho = 0.699$ Carcinoma hepatocelular + cirrosis, $\rho = 0.503$	La exposición al PFOS parece estar más correlacionado con cirrosis que con carcinoma hepatocelular. Débil evidencia de asociación entre exposición al PFOS y cáncer de hígado.

Figura 4.2. Resumen de estudios epidemiológicos asociados con exposición no ocupacional al PFOS.

Referencia	Tipo de estudio	Población estudiada	Medidas de asociación	Resultados
Hardell et al., 2014	Casos y controles	200 casos de cáncer de próstata. 185 sujetos de control.	<p>PFOS \leq 8.3 ng/mL en sangre (control), Razón de momios (OR) = 1.0 Referencia</p> <p>PFOS > 8.3 ng/mL: OR = 1.0 (95% CI, 0.6-1.5)</p> <p>PFOS > 8.3 ng/mL: OR = 0.7 (95% CI, 0.4-1.3) Puntuación de Gleason 2 – 6</p> <p>PFOS > 8.3 ng/mL: OR = 1.1 (95% CI, 0.7-1.9) Puntuación de Gleason 2 – 7</p> <p>PFOS > 8.3 ng/mL: OR = 1.2 (95% CI, 0.7-2.0) PSA (antígeno prostático) \leq 10 ng/mL</p> <p>PFOS > 8.3 ng/mL: OR = 0.8 (95% CI, 0.4-1.3) PSA \geq 11 ng/mL</p> <p>PFOS \leq 8.3 ng/mL sangre (sin historial familiar), OR = 1.0 Referencia</p> <p>PFOS > 8.3 ng/mL: OR = 1.2 (95% CI, 0.6-2.5) Sin historial familiar</p> <p>PFOS \leq 8.3 ng/mL: OR = 0.9 (95% CI, 0.5-1.4) Con historial familiar</p> <p>PFOS > 8.3 ng/mL: OR = 2.7 (95% CI, 1.04-6.8) Con historial familiar</p>	Los resultados no son consistentes con la exposición al PFOS y el cáncer de próstata. Pero un mayor riesgo de este cáncer se observa en casos donde la herencia es un factor de riesgo.
Innes et al., 2014	Transversal	208 casos de cáncer de colon y/o rectal. 47,151 sujetos de control.	<p>Todos los casos ajustados por perfil metabólico/fisiológico:</p> <p>Q1 (0.25-13.5 ng/mL PFOS en suero) OR = 1.00 Referencia</p> <p>Q2(13.6 – 20.1 ng/mL) OR = 0.38 (95% CI, 0.25-0.59)</p> <p>Q3 (20.2 – 29.1 ng/mL) OR = 0.27 (95% CI, 0.17-0.42)</p> <p>Q4 (\geq 29.2 ng/mL) OR = 0.24 (95% CI, 0.16-0.37) <i>P</i>-trend<0.00001</p> <p>Residentes desde 1995 o antes</p> <p>Q1 OR = 1.00 Referencia</p> <p>Q2 OR = 0.19 (95% CI, 0.09-0.38)</p> <p>Q3 OR = 0.13 (95% CI, 0.06-0.27)</p> <p>Q4 OR = 0.12 (95% CI, 0.06-0.23)</p> <p><i>P</i>-trend<0.00001</p>	Se encontró una fuerte asociación inversa entre la exposición al PFOS y la probabilidad de presentar cáncer colorectal.

Figura 4.2. (continuación).

En 2007, se hizo otro intento para identificar los casos de cáncer de vejiga en la misma cohorte tal cual lo muestra Alexander et al., (2003), pero añadiendo un cuestionario a todos los miembros vivos de la cohorte y usando certificados de defunción de los fallecidos, con el fin de identificar el diagnóstico del cáncer de vejiga y hábitos de fumar. Se encontró una tasa de incidencia estandarizada (SIR)

de 1.74 [0.64-3.79] para el cáncer de vejiga para aquellos empleados considerados de alta exposición y un SIR de 2.26 [0.91-4.67] para cáncer de vejiga de los empleados considerados de baja exposición.

Punto	Descriptor para estudios de cohorte	Alexander et al., 2003	Olsen et al., 2004	Alexander and Olsen 2007	Eriksen et al., 2009
1.1	El estudio aborda una pregunta adecuada y claramente enfocada. (Sí, No, No se puede decir)	Sí	Sí	Sí	Sí
1.2	Seleccionan a los dos grupos de estudio de poblaciones de origen comparables en todos los aspectos que no sean sólo el factor bajo investigación. (Sí, No, No aplica)	Sí	Sí	Sí	Sí
1.3	El estudio indica cuántas de las personas que se les pidió participar, lo hicieron en cada uno de los grupos en estudio (Sí, No, No aplica)	No aplica	No aplica	Sí	Sí
1.4	La probabilidad de que algunos sujetos elegibles podrían tener la enfermedad al momento del reclutamiento es evaluada y tomada en cuenta para el análisis. (Sí, No, No se puede decir, No aplica)	No se puede decir	No	Sí	Sí
1.5	Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo del estudio salió antes de que se completara el estudio.	0%	0%	26.1%	0%
1.6	Se realizó comparación entre participantes que terminaron estudio y los que no lo terminaron, por condición de exposición. (Sí, No, No se puede decir, No aplica)	No aplica	No aplica	Sí	No aplica
1.7	El efecto está claramente definido. (Sí, No, No se puede decir)	Sí	Sí	Sí	Sí
1.8	La evaluación del efecto se hace ciego al estado de exposición. Si el estudio es retrospectivo, esto puede no ser aplicable. (Sí, No, No se puede decir, No aplica)	No aplica	No aplica	No aplica	No se puede decir
1.9	Donde no fue posible el cegamiento, existe cierta sospecha de que el conocimiento previo sobre el estado de exposición, podría influir en la evaluación de resultados. (Sí, No, No se puede decir)	No se puede decir	No se puede decir	No se puede decir	No se puede decir
1.10	El método para la evaluación de la exposición es confiable. (Sí, No, No se puede decir)	Sí	Sí	Sí	Sí
1.11	Evidencias de otras fuentes se utilizaron para demostrar que el método de evaluación del efecto es válido y confiable. (Sí, No, No se puede decir, No aplica)	No aplica	No	Sí	No se puede decir
1.12	El nivel de exposición o el factor pronóstico se evalúa más de una vez. (Sí, No, No se puede decir, No aplica)	No	No	Sí	No
1.13	Los principales factores potenciales de confusión son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis. (Sí, No, No se puede decir)	No	Sí	Sí	Sí
1.14	¿Se han proporcionado los intervalos de confianza? (Sí, No)	Sí	Sí	Sí	Sí
2.1	¿Qué tan bien fue realizado el estudio para minimizar los riesgos de sesgo o confusión? (Alta calidad [+ +], aceptable [+], baja calidad [0])	0	0	++	+
2.2	Teniendo en cuenta consideraciones clínicas, la evaluación de la metodología utilizada y la potencia estadística del estudio, ¿considera usted que existe clara evidencia de una asociación entre exposición y resultado? (Sí, No, No se puede decir)	No se puede decir	No	No	No
2.3	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables para el grupo de pacientes objeto de esta guía? (Sí, No)	No	No	No	No
2.4	Notas	Ver Fig. 4.1	Ver Fig. 4.1	Ver Fig. 4.1	Ver Fig. 4.1

Figura 4.3. Calidad metodológica de estudios de cohorte, según lista de verificación de la guía SIGN.

Punto	Descriptor para estudios de casos y controles	Grice et al., 2007	Vassiliadou et al., 2010	Bonefeld-Jorgensen et al., 2011	Yeung et al., 2013	Hardell et al., 2014	Innes et al., 2014
1.1	El estudio aborda una pregunta adecuada y claramente enfocada. (Sí, No, No se puede decir)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
1.2	Los casos y controles son tomados de poblaciones comparables. (Sí, No, No se puede decir)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
1.3	Se utilizan los mismos criterios de exclusión para casos y controles. (Sí, No, No se puede decir)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
1.4	¿Qué porcentaje de cada grupo (casos y controles) participaron en el estudio?	Total 73.9%	Casos: 100% Conts.: 100%	Casos: 80% Conts.: 100%	Casos: 100% Conts.: 100%	Casos: 79% Conts.: 54%	Casos: 71.2% Conts.: 95.6%
1.5	Se realiza comparación entre participantes y no participantes para establecer sus semejanzas o diferencias. (Sí, No, No se puede decir)	Sí	No se puede decir	No	No se puede decir	No	No
1.6	Los casos son claramente definidos y diferenciados de los controles. (Sí, No, No se puede decir)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
1.7	Está claramente establecido que los controles no son casos. (Sí, No, No se puede decir)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
1.8	Se han tomado medidas para evitar que el conocimiento de la exposición primaria influya la comprobación del caso. (Sí, No, No se puede decir, No se aplica)	No	No se puede decir	No aplica	No aplica	No se puede decir	No
1.9	El estado de exposición se mide en forma estándar, válida y confiable. (Sí, No, No se puede decir)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
1.10	Los principales factores potenciales de confusión son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y el análisis. (Sí, No, No se puede decir)	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí
1.11	Son suministrados los intervalos de confianza. (Sí, No)	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí
2.1	¿Qué tan bien fue realizado el estudio para minimizar los riesgos de sesgo y confusión? (Alta calidad [+ +], aceptable [+], baja calidad [0])	+	0	+	0	+	+
2.2	Teniendo en cuenta consideraciones clínicas, la evaluación de la metodología utilizada y la potencia estadística del estudio, ¿considera usted que existe clara evidencia de una asociación entre exposición y resultado? (Sí, No, No se puede decir)	No	No	No	No	No	Sí (inversa)
2.3	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables para el grupo de pacientes objeto de esta guía? (Sí, No)	No	No	No	No	No	No
2.4	Notas	Ver Fig. 4.2	Ver Fig. 4.2	Ver Fig. 4.2	Ver Fig. 4.2	Ver Fig. 4.2	Ver Fig. 4.2

Figura 4.4. Calidad metodológica de estudios de cohorte, según lista de verificación de la guía SIGN.

En este caso, factores de confusión fueron tomados en cuenta en el diseño del estudio (Fig. 4.3), de acuerdo a los requerimientos de la guía SIGN, pero los intervalos de confianza de los SIRs, en todos los casos incluye el valor nulo, por lo que se carece de poder estadístico para apoyar la asociación y no se observó ninguna tendencia de aumento a la exposición (Alexander and Olsen, 2007).

Y finalmente, Grice *et al* (2007), dejando de lado el tema de cáncer de vejiga, llevan a cabo un estudio de casos y controles para determinar, con jubilados y ex trabajadores, otros tipos de cáncer. Asociaciones muy débiles, expresadas como odds-ratios (OR) o razón de momios, se encontraron en los grupos de alta exposición como sigue: cáncer de colon = 1.69 [0.68-4.17], melanoma = 1.01 [0.25-4.11] y cáncer de próstata = 1.08 [0.44-2.69]. A pesar de que la guía SIGN para estudios de casos y controles considera este diseño como un estudio de calidad aceptable (ver Fig. 4.4), en este caso, todos los ORs incluyen el valor nulo en el intervalo de confianza, así que de nuevo se observa una falta de poder estadístico por lo que no se puede establecer una asociación entre exposición y resultado.

En cuanto al riesgo de cáncer asociado con exposición no ocupacional, fueron encontrados seis estudios de este tipo (Eriksen *et al.*, 2009; Vassiliadou *et al.*, 2010; Bonfeld-Jorgensen *et al.*, 2011; Yeung *et al.*, 2013; Hardell *et al.*, 2014; Innes *et al.*, 2014). El Resumen de su contenido puede verse en la figura 4.2.

En 2009 se realizó un estudio de cohorte de casos en la población danesa (Eriksen *et al.*, 2009), en este estudio se comenta que no se encontró una asociación entre la concentración en plasma de PFOS y un mayor riesgo de cáncer de próstata (proporción de la tasa de incidencia (IRR) = 1.38 [0.99-1.93]), cáncer de vejiga (IRR = 0.7 [0.46-1.07]), cáncer pancreático (IRR = 0.91 [0.51-1.65]), o cáncer de hígado (IRR = 0.59 [0.27-1.27]). Aunque la guía SIGN muestra un estudio de calidad aceptable (Fig. 4.3), los intervalos de confianza de las IRRs incluyen el valor nulo, por lo que es difícil establecer una asociación debida a la exposición del agente.

Vassiliadou *et al* (2010), en un estudio transversal de diferentes grupos de adultos que viven en Grecia, no encontró una diferencia en el promedio de concentraciones de PFO en suero de hombres o mujeres de Atenas (13.69 ng/mL

[6.97-30.36 ng/mL] y 7.03 ng/mL [2.27-16,63 ng/mL], respectivamente), una zona rural en Argólida (10.47 ng/mL [3.46-40.36 ng/mL] y 8,47 ng/mL [2.63-26.36 ng/mL] respectivamente) y pacientes con cáncer (11.33 ng/mL [gama = 4,98 26,38 ng/mL] y 8.00 ng/mL [rango = 2.12-25.70 ng/mL], respectivamente). Además, la guía SIGN lo señala como un estudio de baja calidad debido a la falta de factores confusores en el diseño del estudio, así como algunos detalles en la selección de los participantes (Fig. 4.4, los puntos 1.5 y 1.10).

En el estudio de casos y controles de cáncer de mama en población Inuit de Groenlandia fue publicado por Bonfeld-Jorgensen *et al.*, (2011), se encontraron asociaciones positivas pero débiles con respecto al PFOS, (OR sin ajustar = 1.01 [1.033-1.02] y OR ajustada = 1.03 [1.001-1,07]). Según la guía SIGN, este estudio se considera como de calidad aceptable (Fig. 4.4) pero los ORs y los intervalos de confianza están muy cerca el valor nulo, dificultando establecer una asociación entre la exposición no ocupacional a PFOS y el cáncer de mama en esta comunidad.

Yeung *et al.*, (2013), presenta un estudio transversal sobre el contenido de PFOS en tejidos de hígado y suero de pacientes con cirrosis y cáncer hepático. En este caso, evidencia de asociación entre la exposición PFOS y cáncer de hígado es débil y no se observó correlación entre el tejido de hígado (concentración de PFOS en hígado de controles = 5.03 ng/mL [rango = 1.30-10.08] y casos de carcinoma hepatocelular = 4.96 ng/mL [rango = 1.92-13.7]) y el contenido de suero (concentrado de PFOS en suero de controles = 7,29 y casos de carcinoma hepatocelular ng/mL = 11.5 ng/mL). Teniendo en cuenta la guía SIGN, este estudio se determina de baja calidad debido a que no se toman en cuenta factores confusores en el diseño y tampoco proporciona lista de comparaciones entre los participantes (Fig. 4.4, puntos 1.5 y 1.10).

Posteriormente, se realizó un estudio de casos y controles en Suecia (Hardell *et al.*, 2014) con el fin de estudiar el riesgo de cáncer de próstata y la exposición al PFOS. Resultados de este estudio sugieren que la exposición no aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (PFOS > 8.3 ng/mL: OR = 1.0 [0.6-1.5]), excepto cuando un factor de riesgo de herencia también está presente (PFOS historia

familiar > 8.3 ng/mL: OR = 2.7 [1.04-6.8]). Este estudio es de calidad aceptable (Fig. 4.4), aunque se propone que el aumento en el riesgo depende de una interacción gen-PFOS.

Finalmente, una asociación inversa se muestra en el estudio de Innes et al., (2014), entre el cáncer colorrectal y los niveles de PFOS en suero sanguíneo. En este estudio transversal, un grupo de vecinos de varios distritos junto a una fuente agua contaminada con PFOA en las inmediaciones del valle de Ohio, completó un estudio de salud donde se midieron los niveles de PFOS. Se encontró una fuerte asociación inversa entre PFOS y cáncer colorrectal (Todos los casos ajustados: primer cuartil OR = 1 [Referencia], segundo cuartil OR = 0.38 [0.25-0.59], tercer cuartil OR = 0.27 [0.17-0.42] y cuarto cuartil OR = 0.24 [0.16-0.37]).

En este caso en particular, la guía SIGN muestra un estudio de calidad aceptable (Fig. 4.4) pero estas observaciones sugieren la poca posibilidad de que ácidos perfluoroalquílicos alterados pudieron haber sido absorbidos debido al cáncer colorrectal o al tratamiento de este cáncer, lo que pudiera explicar las asociaciones inversas observadas en este estudio. Así, la causalidad inversa sigue siendo una posibilidad y limitaciones adicionales incluyen la falta de información sobre la etapa del cáncer colorrectal en el diagnóstico y algunos factores de riesgo para el cáncer colorrectal, incluyendo alteraciones genéticas hereditarias, antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal y factores dietéticos específicos (Innes *et al.*, 2014).

Como puede verse, en estos estudios epidemiológicos sobre las poblaciones de trabajadores, las vías principales de exposición a PFOS son por inhalación y contacto dérmico, así también se observa que los niveles de exposición son más altos que los encontrados en la población general. Por otra parte, en la población de este último grupo, las vías de exposición a PFOS observadas son principalmente la ingesta de agua contaminada y alimentos y contacto dérmico con productos y polvos que lo contienen y que se utilizan en la vida cotidiana.

4.2 Estudios realizados en animales (toxicológicos)

Para los artículos de PFOS referentes a estudios en animales se consideraron elegibles para su inclusión los estudios toxicológicos originales de informes mostrando una asociación entre la exposición al PFOS y la presencia de cáncer en animales de laboratorio a través de la base de datos Web of Science (<http://apps.webofknowledge.com.access.biblioteca.cinvestav.mx>) con los siguientes términos: “PFOS” sucesivamente combinado con “animal test”, “in vivo” e “in vitro”. Se consideraron sólo estudios publicados en inglés desde enero de 2002 hasta octubre de 2015. Esta estrategia produjo 190 referencias, los títulos y resúmenes se evaluaron para identificar los artículos potencialmente pertinentes para una revisión completa. Al final diez estudios se seleccionaron para el análisis.

Estos diez estudios (Florentin *et al.*, 2011; Benninghoff *et al.*, 2012; Butenhoff *et al.*, 2012; Elcombe *et al.*, 2012; Jacquet *et al.*, 2012; Çelik *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2014; F. Wang *et al.*, 2015; Y. Wang *et al.*, 2015) incluyen trabajos sobre carcinogénesis realizados en animales experimentales para la determinación de PFOS, incluyendo estudios *in vivo* e *in vitro*, tal y como se mencionó en la sección de metodología.

Estos documentos mencionan que a través de los experimentos realizados, es posible observar la generación de tumores hepáticos en ratas por la activación de los siguientes receptores nucleares de xenosensores: receptores activados de proliferación de peroxisomas α (PPAR α), receptor constitutivo de androstano (CAR) y el receptor X de pregnano (PXR) (Butenhoff *et al.*, 2012). En otros casos, la evidencia muestra que el PFOS es capaz de inducir roturas de la cadena de ADN de algunas células expuestas al agente (Y. Wang *et al.*, 2015), así como cambiar la expresión de microRNAs (miRNAs) en hígado de rata en desarrollo, apoyando la hipótesis de que el PFOS induce alteraciones en algunos miRNAs y la expresión de estos miRNAs alteradas contribuyen a la carcinogénesis (F. Wang *et al.*, 2015). El resultado del análisis y la clasificación de los estudios mencionados según Squire (1981) se muestran en la sección siguiente.

Clasificación del PFOS según carcinogénesis animal

El PFOS fue mencionado por primera vez por tener propiedades de un proliferador de peroxisoma en roedores por Sohlenius *et al.* (1993). Desde entonces, varios estudios han confirmado que el PFOS actúa como activador del PPAR α , CAR y PXR, pero no se han observado tales propiedades en humanos (Elcombe *et al.*, 2012). Para evitar ser repetitivos, se consideraron estudios desde 2011 hasta la fecha, por lo que se seleccionaron diez, de los cuales cuatro de ellas son de experimentos con animales y seis de ellos son estudios *in vivo* e *in vitro*; el Resumen de su contenido puede verse en la figura 4.5. En vez de roedores, Benninghoff *et al.* (2012) usaron la trucha arcoíris para imitar la insensibilidad humana a la proliferación de peroxisoma para investigar mecanismos alternativos de acción. Los resultados mostraron que el PFOS causa un pequeño incremento en la incidencia de tumor hepático y concluye que el mecanismo de acción para la promoción de la hepatocarcinogenesis probablemente implica la interacción con el receptor del estrógeno hepático.

Butenhoff *et al.* (2012), por su parte, realizaron un estudio de toxicidad crónica y carcinogenicidad con potasio PFOS (K⁺PFOS) en ratas Sprague-Dawley y encontraron varios efectos no neoplásicos en el hígado, incluyendo la hipertrofia hepatocelular, con una proliferación del retículo endoplásmico, vacuolización y mayor granulación eosinófila del citoplasma. También se observaron aumentos estadísticamente significativos de adenoma hepatocelular en los machos ($p = 0.0456$) y hembras ($p = 0.0386$) en el grupo de tratamiento de 20 ppm (grupo de alta exposición). Además, Elcombe *et al.* (2012) desarrollaron una prueba adicional con el mismo tipo de rata (Sprague Dawley) para confirmar la participación de PPAR α y CAR/PXR en la respuesta hipertrófica e hiperplásica hepática de ratas al tratamiento dietético con K⁺PFOS.

Recientemente, F. Wang *et al.* (2015) y Y. Wang *et al.* (2015) publicaron un estudio realizado en hígado de ratas en desarrollo explicando que la exposición a PFOS y otros proliferadores de peroxisoma está relacionada con el catabolismo de

ácidos grasos, hipertrofia/proliferación de hepatocitos e inducción de tumor, pero el modo de acción que desencadena la formación de tumores hepáticos no se ha entendido completamente. Resultados en este estudio reportan que el PFOS induce cambios en oncomiRs aberrantes (miRNAs asociados con el cáncer) y en los miRNAs supresores de tumores (como un modo propuesto de acción), mostrando que el PFOS pueden ser probable carcinógeno.

Como un intento de aplicar los resultados de los estudios en animales a los posibles efectos en seres humanos, Florentin *et al.* (2011) usaron células de hepatoma humano (HepG2) (ensayo *in vitro*) para evaluar los efectos citotóxicos y genotóxicos del PFOA y PFOS y la generación intracelular de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la misma línea celular. PFOA y PFOS tienen efecto citotóxico en células de la línea HepG2 solamente en altas concentraciones y tiempo de exposición prolongados. No hubo ningún hallazgo de una generación relevante de ROS, ni un incremento de daños al ADN, o formación de micronúcleos en HepG2 en la gama de concentraciones utilizadas. Sin embargo, se muestra la potencia de disrupción endocrina.

En otro ensayo *in vitro* realizado por Jacquet *et al.* (2012) en embriones de hámster sirio para explorar el daño al ADN en las células en relación con la exposición al PFOS, los resultados de este estudio confirmaron el carácter no genotóxicos del PFOS y señalaron un significativo y alto impacto en la expresión de genes receptores de proliferadores-activadores de peroxisomas, corroborando estudios de roedores que revelaron adenomas y carcinomas de hígado, tiroides y glándulas mamarias en ratas (OECD, 2002). Así Jacquet *et al.* (2012) mencionan que este estudio sugiere un potencial carcinogénico de PFOS mediante un mecanismo no genotóxico.

Por otro lado, Celik *et al.* (2013) desarrollaron un estudio *in vivo* con tejido de médula ósea de ratas suizas albinas macho para evaluar efectos genotóxicos y citotóxicos del PFOS en células individuales y evaluar los efectos protectores de la cúrcuma contra daños ocasionados por PFOS. Según los resultados, el PFOS tiene un carácter de potencial genotóxico causado por daños significativos al ADN en el tejido de la médula ósea de estas ratas.

Wang *et al.* (2013) detectaron efectos mutagénicos y apoptóticos del PFOS utilizando células híbridas hámster-humanos (AL) en un estudio *in vitro* y demostraron que la exposición al PFOS no induce la mutación del gen CD59 (protege las células de autodestrucción), lo que indica que las células dañadas pueden evitar la mutagénesis a través de la apoptosis, por lo que las mitocondrias están implicadas en la apoptosis inducida por el PFOS y el estrés oxidativo. Por lo tanto, no hay efectos mutagénicos incluso con tratamientos a largo plazo realizados en las células AL.

Liu *et al.* (2014) realizaron un estudio *in vivo* en mejillones verdes con la intención de estudiar la genotoxicidad de diversos productos químicos perfluorados usados comúnmente. Esto debido a desacuerdos sobre consideraciones con respecto al PFOS como agente no genotóxico y consideraciones de otros autores como Hagenars *et al.* (2008) que comentan que genes de funciones biológicas importantes tales como consumo de energía y la reproducción pueden ser influenciado por el PFOS. En el caso de mejillones verdes, se encontró que el PFOS muestra un potencial genotóxico mayor en comparación con otros productos químicos perfluorados y ese grupo funcional es un factor importante que afecta a la interacción de los compuestos con el material genético.

Recientemente, Y. Wang *et al.* (2015) publicó un estudio *in vivo* e *in vitro* realizado con ratones transgénicos *gpt* delta para investigar la respuesta mutagénica al PFOS e ilustrar la contribución del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en la genotoxicidad del PFOS. Un análisis Spi de mutación fue realizado para ambos, pruebas *in vitro* con fibroblastos embrionarios de ratón transgénico *gpt* delta y pruebas *in vivo* con hígados y tuétanos de hueso de ratones transgénicos *gpt* delta vivos. Resultados de este estudio indican que el PFOS actúa como inductor de roturas de la doble cadena del ADN y las mutaciones de genes fueron mediadas por el H₂O₂ a través de la β -oxidación peroxisomal anormal de ácidos grasos.

Como se menciona en la sección de metodología, los cinco factores establecidos por el método de Squire (1981) fueron cuantificados para determinar la calificación del PFOS como agente carcinógeno en animales (Fig. 4.5), con la

información anteriormente expuesta y con el fin de facilitar la discusión de estos resultados, fue preparada la tabla 4.1 la cual muestra la calificación final.

A. Número de especies afectadas. Resultado: Dos o más. Puntuación: 15		
Referencias	Especies	Duración de la prueba
Benninghoff et al., 2012	Truchas arcoíris	12.5 meses
Butenhoff et al., 2012	Ratas Sprague Dawley	2 años
Elcombe et al., 2012	Ratas Sprague Dawley	1, 7 y 28 días
F. Wang et al., 2015a	Ratas albinas Wistar en gestación	1 día de edad gestacional a 7 días de edad postnatal
B. Número de tipos de neoplasias histogenéticamente distintas en una o más especies. Resultado: Tres o más. Puntuación: 15		
Referencia	Neoplasia encontrada	
Benninghoff et al., 2012	Tumor de hígado	
Butenhoff et al., 2012	Adenoma hepatocelular, adenoma de célula folicular tiroidea, carcinoma mamario	
Elcombe et al., 2012	No reportado	
F. Wang et al., 2015a	No reportado	
C. Incidencia espontánea en los grupos de control de neoplasias inducidas a los grupos tratados. Resultados: de 1 a 10%. Puntuación: 1		
Referencia	Neoplasias encontradas en grupos de control	
Benninghoff et al., 2012	Tumor de hígado 0%	
Butenhoff et al., 2012	Adenoma hepatocelular y/o carcinoma = 0% machos y hembras Adenoma de célula folicular tiroidea = 0% machos y hembras Carcinoma de célula folicular tiroidea = 5% machos y 0% hembras Adenoma de célula parafolicular = 20% hembras Fibroadenoma mamario = 33.3% hembras Adenoma mamario = 11.7% hembras Carcinoma mamario = 18.3%	
Elcombe et al., 2012	No aplica	
F. Wang et al., 2015a	No aplica	
D. Relación dosis-respuesta (equivalentes de la dosis oral acumulativa por kilogramo de peso corporal al día durante 2 años). Resultado: de 1 microgramo a miligramo 1. Puntuación: 10		
Referencia	Dosis-respuesta	
Benninghoff et al., 2012	No aplicable	
Butenhoff et al., 2012	Adenoma hepatocelular y adenoma de célula folicular tiroidea = 0.984 mg/kg/día promedio para machos y 1.251 mg/kg/día promedio para hembras	
Elcombe et al., 2012	No aplica	
F. Wang et al., 2015a	No aplica	
E. Malignidad de neoplasias inducidas. Resultado: Ninguna malignidad. Puntuación: 1		
Referencia	Porcentaje de casos de cáncer	
Benninghoff et al., 2012	Carcinoma hepatocelular 0%, carcinoma colangiocelular 0%.	
Butenhoff et al., 2012	Alta exposición: Carcinoma hepatocelular = 0% machos, 1.7% hembras Carcinoma de célula folicular tiroidea = 1.7% machos, 0% hembras	
Elcombe et al., 2012	No aplicable	
F. Wang et al., 2015a	No aplicable	

Figura 4.5. Valoración de estudios en animales para el PFOS de acuerdo a método Squire.

F. Genotoxicidad. Resultado: Positivo incompleto. Puntuación: 10					
Referencia	Tipo de prueba	Tejido celular	Conc. PFOS / tiempo de exposición	Genotoxicidad	Notas
Florentin et al., 2011	<i>In vitro</i> , Ensayo Comet Ensayo Micronucleus	Células humanas HepG2	5, 10, 50, 100, 200, 400, 600, 800 µM / 1hr y 24hrs	No	Se encontró efecto citotóxico en células HepG2 producidas por el PFOS, pero sólo en concentraciones altas y prolongadas.
Jacquet et al., 2012	<i>In vitro</i> , Ensayo de transformación de células Ensayo Comet	Células embrionarias de hámster sirio	0, 2 x 10 ⁻⁵ , 2 x 10 ⁻⁴ , 2 x 10 ⁻³ , 2 x 10 ⁻² , 2 x 10 ⁻¹ , 2, 20 y 50 µg/mL	No	Se encuentra la expresión del gen PPAR y se propone que es carcinogénico debido a un mecanismo no genotóxico.
Celik et al., 2013	<i>In vivo</i> , Ensayo Comet en médula ósea	Médula ósea de rata albina	0.6, 1.25 y 2.5 mg PFOS/kg peso corp.	Sí	El PFOS tiene potencial genotóxico ya que causa daño al ADN en la médula ósea de ratas.
Wang et al., 2013	<i>In vitro</i> , Ensayo citotóxico Ensayo Mutant Ensayo Caspase Ensayo de potencial de membrana mitocondrial	Células híbridas humano-hámster	1–200 µM PFOS / 1 to 16 días	No	Las mitocondrias están implicadas en la apoptosis y el estrés oxidativo inducido por el PFOS.
Liu et al., 2014	<i>In vivo</i> , Ensayo Comet Ensayo DNA diffusion Ensayo Micronucleus	Mejillones verdes (<i>Perna viridis</i>)	0.1, 1, 10, 100 y 1000 µg/L / 7 días	Sí	Los PFCs inducen mayor genotoxicidad al aumentar la dosis y el tiempo de exposición. El PFOS presenta un importante potencial genotóxico.
Y. Wang et al., 2015	<i>In vitro e in vivo</i> , Análisis Spi ⁻ Mutation	Fibroblastos embrionarios de ratón transgénico <i>gpt</i> delta	0, 1, 5, 10 y 20µM / 24hrs	Sí	Roturas de cadena del ADN y mutación del gen mediado por H ₂ O ₂ mediante oxidación peroxisomal anormal de ácidos grasos.

Figura 4.5. (continuación).

Tabla 4.1. Calificación final de estudios realizados en animales para el PFOS

Factor	Calificación
A	15
B	15
C	1
D	10
E	1
F	10
Total	52

Resultado final: Corresponde a carcinógeno de la clase IV (vigilancia)

4.3 Discusión de los datos

Aunque el procedimiento para la elaboración de monografías de la IARC propone en su sección A capítulo 5, el establecimiento de un grupo de trabajo (IARC 2006), en el presente trabajo se propone una metodología para la determinación de una clasificación para el PFOS, el cual, aún no ha sido estudiado bajo la visión de las monografías de la IARC e incluso no se incluye en ninguna lista de próximos compuestos a considerar (IARC 2008 y IARC 2014).

Sin embargo, el PFOS cumple los dos criterios solicitados en el citado procedimiento para ser considerado agente para revisión. De acuerdo al procedimiento para la elaboración de monografías de la IARC en su sección A capítulo 3, se menciona que para considerar un agente para revisión se deben cumplir dos criterios, (a) que exista evidencia de exposición humana y (b) que exista alguna evidencia o sospecha de carcinogenicidad. Tendiéndose el caso mixto tanto de exposición laboral o exposición ambiental (IARC 2006). Por lo anterior se propone que el PFOS debería ser incluido en este tipo de estudios y debería establecerse una clasificación para evaluar el riesgo cáncer y así facilitar la toma de decisiones en materia de regulación a nivel local o nacional.

Si se observa la estructura de la evaluación de los estudios propuestos por la IARC 2006, se pueden apreciar dos grandes grupos de estudios a considerar, los estudios de cáncer en humanos (epidemiológicos) y los estudios de cáncer en animales de laboratorio (toxicológicos), para cada caso se ha buscado proponer una metodología de fácil seguimiento, ya que muchas veces los datos obtenidos pueden ser de muy diversa índole y su tratamiento puede encontrarse complicado de realizar; es necesaria una consideración de la metodología y otros datos relevantes para hacer ascender, degradar o confirmar la clasificación final (Fig. 4.1).

En el caso de los estudios desarrollados para el cáncer en los seres humanos, la evaluación de la calidad es una parte importante de un proceso de evaluación de

riesgo, mediante la evaluación de la calidad científica de un estudio, se determina el peso que este estudio tendrá a lo largo de todo el análisis. El proceso propuesto para esta evaluación, como se menciona en la sección de metodología, son las guías SIGN de apreciación crítica para estudios de cohorte y para estudios de casos y controles como se muestra en la sección de resultados (Fig. 4.3 y Fig. 4.4).

De acuerdo a las guías de valoración crítica SIGNS, fuera de los diez estudios seleccionados, sólo uno se considera de alta calidad [++] (Alexander and Olsen, 2007), cinco son considerados como estudios de calidad aceptable [+] (Grice *et al.*, 2007; Eriksen *et al.*, 2009; Bonefeld-Jorgensen *et al.*, 2011; Hardell *et al.*, 2014; Innes *et al.*, 2014) y cuatro son considerado estudios de baja calidad [0] (Alexander *et al.*, 2003; Olsen *et al.*, 2004; Vassiliadou *et al.*, 2010; Yeung *et al.*, 2013).

Como puede verse en las figs. 4.3 y 4.4, varios criterios no se cumplen para la mayoría de los estudios según las guías de valoración crítica SIGN, y en este caso, se observan diversos hallazgos a través de una serie de aproximaciones realizadas a una misma base de mortalidad (Alexander *et al.*, 2003), después a través de un análisis de los episodios de atención (Olsen *et al.* 2004) y, finalmente, desarrollando un estudio de cohorte más adecuado (Alexander y Olsen, 2007). De los estudios de exposición no ocupacional, se observa que, al igual que el caso anterior, tampoco se han completado según los requerimientos SIGN, probablemente debido a que la complejidad de las comunidades donde se realizaron los estudios hicieron difícil diseñar de estudios más extensos.

Con respecto a los estudios del primer grupo (ocupacionales), es posible dar seguimiento a los resultados a través de una línea de tiempo y observar el esfuerzo realizado por encontrar si existe o no una asociación entre cáncer y exposición al PFOS.

En mayo de 2000, después de que 3M anunció la eliminación voluntaria de la producción de materiales relacionados con los perfluoroalquilos y después de algunos estudios con animales reportando que el PFOS posee propiedades de proliferador de peroxisomas en roedores, se lleva a cabo el primer estudio de cohorte realizado en un centro de esta empresa localizado en Decatur, Alabama (Alexander *et al.*, 2003). El estudio se realiza esperando encontrar un aumento en el

riesgo de cáncer de hígado en el personal expuesto al agente, pero los resultados indicaron más bien un aumento en el cáncer de vejiga (SMR = 12,7 [2.63-37.35]). Con sólo tres casos, las posibilidades de confusión o azar no se descartar, así que más estudios debían desarrollarse para confirmar este resultado. Por ejemplo, hábitos de fumar se deberían de considerar para ser asociado a cáncer de vejiga y este factor no fue analizado en este estudio (Fig. 4.3). Exposición previa a otros productos químicos tampoco se han considerado por lo que es difícil establecer una asociación.

Después, Olsen *et al.* (2004) han tratado de observar condiciones previas para el cáncer de vejiga en la misma cohorte, pero utilizando los episodios de atención (durante un estudio de 6 años), sólo encuentra diferencias significativas para el melanoma maligno de piel, cáncer de próstata y pólipos de colon benignos, y según muestra el análisis con la guía SIGN (Fig. 4.3), los resultados no correspondieron a los encontrados en los estudios en animales o al cáncer de vejiga, por lo que no se soporta la relación causal.

Otro intento fue llevado a cabo por Alexander y Olsen (2007) para estudiar el cáncer en la misma cohorte como en los dos últimos estudios, además de los registros de mortalidad suministrados, se aplicó un cuestionario con el fin de disminuir factores de confusión (como hábitos de fumar) y azar. En este caso, de acuerdo a la guía SIGN es un estudio de alta calidad (Fig. 4.35) pero un riesgo significativamente elevado no se observa y no se encontró una tendencia de respuesta a la exposición (SIR siempre alta exposición = 1.74 [0.64-3.79], SIR siempre bajo exposición = 2.26 [0.91-4.67]). Además, los intervalos de confianza en todos los casos incluyen el valor, por lo que al final, persiste la dificultad en el establecimiento de una asociación.

Se realizó un estudio posterior con la misma cohorte, pero esta vez tratando de incluir varios tipos de cáncer por medio de más cuestionarios y evaluación de riesgos (Grice *et al.*, 2007). No se encontró asociación entre la exposición a PFOS y cáncer de colon (OR = 1.69 [0.68-4.17]), melanoma (OR = 1.01 [0.25-4.11]) ni en cáncer de próstata (OR = 1.08 [0.44-2.69]). Aunque se considera como un estudio

aceptable según la guía SIGN (Fig. 4.4), en todos los casos el valor nulo se incluye en los intervalos de confianza, así que es difícil establecer una asociación.

A pesar de que la exposición ocupacional puede ser uno o dos órdenes de magnitud mayor que la exposición no ocupacional o comunitaria, se han realizado varios estudios sobre este tipo de población. Eriksen *et al.* (2009) desarrollaron un estudio de cohorte de casos en la población general danesa para encontrar si la exposición a PFOS no está asociado con el cáncer de próstata (Q4 IRR = 1.38 [0.99-1.93]), de vejiga (Q4 IRR = 0.70 [0.46-1.07]), de páncreas (Q4 IRR = 0.91 [0.51-1.65]) o el de hígado (Q4 IRR = 0,59 [0.27e1.27]), como puede verse, los IRRs no son consistentes al mostrar causalidad y los intervalos de confianza incluye el valor nulo en todos los casos. También, aunque la guía SIGN lo considera un estudio aceptable (Fig. 4.3), una clasificación errónea pudo haber ocurrido al utilizar una sola medida de la concentración plasmática para PFOA y PFOS de cada individuo, ya que la concentración en un punto del tiempo puede no reflejan la concentración plasmática correspondiente a hace décadas o en otras ocasiones (Eriksen *et al.*, 2009). Se necesitan más estudios de medición de la exposición al PFOA y al PFOS en momentos relevantes para poder observar el potencial de desarrollo de cáncer con el fin de descartar conclusiones diferentes (Fig. 4.3 número 1.12).

También existen tres estudios transversales comunitarios (Vassiliadou *et al.*, 2010; Yeung *et al.*, 2013; Innes *et al.*, 2014) en donde se valúan diversos tipos casos de cáncer, cáncer de hígado y cáncer colorrectal respectivamente. Sólo una débil asociación entre la exposición al PFOS y cáncer de hígado se encuentra, además de una fuerte asociación inversa relacionados con el cáncer colorrectal. En este caso, Vassiliadou *et al.* (2010) y Yeung *et al.* (2013) se consideran estudios de baja calidad (Fig. 4.4); ya que factores potenciales de confusión no se tomaron en cuenta y en el último, no fue posible investigar la tendencia temporal en las muestras de suero. Otra vez, posiblemente podían encontrarse resultados diferentes en estudios adicionales con mayor control de estos puntos. Finalmente, el estudio de Innes *et al.* (2014) es el único de estos estudios con una calidad aceptable (Fig. 4.4), pero como se mencionó antes, se observó una asociación

inversa y se excluye un efecto protector debido a la sincronización de colección de suero cuando se diagnostica un cáncer, la etapa del cáncer colorrectal en el diagnóstico y otros factores de riesgo no considerados.

Dos estudios de casos y controles comunitarios (Bonefeld-Jorgensen et al., 2011; Hardell et al., 2014) evaluaron cáncer de mama y próstata respectivamente. En ambos casos, se encuentra una asociación débil y se establecen los factores de riesgo en la suma de perfluorosulfonatos en el caso de cáncer de mama (OR ajustado = 1.03 [1.00-1.05]) y la herencia en el caso del cáncer de próstata (OR = 2.7 [1.04-6.8]). Ambos se consideran estudios aceptables de acuerdo a la guía SIGN (Fig. 4.4), pero en el primero, se observa un poder estadístico deficiente según autores, debido a la cantidad de algunos de los sujetos involucrados y en el segundo, el momento de la toma de la muestra podría ser un defecto.

En Resumen, ninguno de los estudios disponible de cáncer ocupacional o no ocupacional se encontraron suficientes evidencias de asociación, pero ésta no se puede descartar debido a problemas en el tamaño de la muestra, factores de confusión no considerados, tiempo de medición de la exposición, tiempo y etapa de diagnóstico, la exposición a agentes adicionales, sospecha de problemas de azar, sesgo y confusión, entre otros. De esta manera, se considera que los estudios de cáncer disponibles en seres humanos se consideran de "evidencia inadecuada de carcinogenicidad" (Arrieta-Cortes et al., 2017).

Sin embargo, más estudios son necesarios para verificar que si esas conclusiones podrían ser diferentes o no. Por ejemplo, estudios verificando el adecuado cumplimiento de los criterios de las guías SIGN podrían realizarse en personal de centros productivos emergentes como en China, Rusia o India (Wang et al., 2014) y continuar el seguimiento de las cohortes ya exploradas para determinar la incidencia de cáncer y así poder aumentar nuestro conocimiento sobre el riesgo que pudiera presentar el PFOS para proporcionar diferentes conclusiones en el futuro sobre el riesgo de cáncer.

En lo referente a estudios sobre carcinogénesis animal causada por PFOS, el estudio de Butenhoff et al. (2012) es el único estudio crónico realizado en roedores identificado. El estudio encontró varios efectos no neoplásicos asociados con la

exposición del K⁺PFOS y un aumento estadísticamente significativo en adenoma hepatocelular (machos p = 0.0456 y hembras p = 0.0386). Los efectos observados son consistentes con la esperada activación de los receptores nucleares xenosensores PPAR α , CAR y PXR, pero este mecanismo no opera en seres humanos.

El resto de los estudios animales identificados son subcrónica (Benninghoff *et al.*, 2012; Elcombe *et al.*, 2012; F. Wang *et al.*, 2015; Y. Wang *et al.*, 2015). El primero de ellos, realizado en trucha arco iris con el fin de imitar la insensibilidad humana a la proliferación de peroxisoma, encontró que la promoción de hepatocarcinogenesis probablemente implica la interacción con el receptor del estrógeno hepático, pero este mecanismo no se confirma en los estudios evaluados aquí. El segundo estudio confirma el mecanismo de proliferación de peroxisoma en roedores, y el tercero amplía el conocimiento sobre el mecanismo de acción inducido por el PFOS de realizar cambios aberrantes en los oncomiRs y tumor-supresores de los miRNAs en el proceso de carcinogénesis.

Sólo dos estudios *in vivo* e *in vitro* se realizaron en células con un componente humano (Florentin *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2013). En el primero, se encontró un efecto citotóxico en relación con la exposición a PFOS, y en el segundo, fue considerada una implicación de la mitocondria en la apoptosis y el estrés oxidativo inducido por el PFOS, confirmando la imposibilidad de tener el mecanismo de proliferación de peroxisoma en seres humanos.

El resto de los estudios muestran un potencial genotóxico sobre el PFOS (Çelik *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2014; Y. Wang *et al.*, 2015). En el estudio de Wang *et al.* 2015, se explica mejor el hecho de que la cadena de ADN se rompe y que las mutaciones genéticas son mediadas por el H₂O₂ mediante oxidación peroxisomal anormal. Sólo el estudio por Jacquet *et al.* (2012) realizado en células de embrión de hámster sirio no considera al PFOS como agente genotóxico, pero propone que el poder carcinogénico es debido a un mecanismo no genotóxico.

Utilizando la información previamente discutida y la puntuación obtenida en la tabla 1 por el método de Squire (1981), es evidente que la puntuación total de 52, correspondiente a la clase IV, la cual podría ser equivalente a una clasificación de

IARC de "evidencia inadecuada de carcinogenicidad" en experimentos con animales disponibles (Arrieta-Cortes *et al.*, 2017). En esta categoría, los datos sugieren un efecto carcinógeno, pero son inadecuados para hacer una evaluación definitiva, en este caso, porque el agente aumenta la incidencia solamente de neoplasias benignas o de lesiones de incierto potencial neoplásico, o las pruebas de carcinogenicidad se restringe a los estudios que demuestran sólo promover la actividad en un rango estrecho de tejidos u órganos.

4.4 Propuesta de clasificación de acuerdo a la IARC

Partiendo de lo mencionado en el procedimiento para la elaboración de monografías de la IARC, y distinguiendo entre la evaluación de la información existente hasta el momento, en cuanto a estudios en humanos (epidemiológicos) sobre las afectaciones del PFOS y la evaluación de la información existente de la carcinogénesis en animales de laboratorio (toxicológicos) usando éste agente, se encuentra que:

- En cuanto a estudios ocupacionales y no ocupacionales, se considera que toda la información proporciona *evidencia inadecuada de carcinogenicidad* en seres humanos y,
- En cuanto a la información de los estudios de carcinogenicidad animal proporcionan evidencia inadecuada de carcinogenicidad en animales de experimentación.
- La evidencia respecto de los mecanismos de carcinogénesis asociada a PFOS, se considera no relevante para el potencial de carcinogenicidad, porque la hepatocarcinogenesis por activadores PPAR α , CAR y PXR claramente demostrado en roedores no parece ocurrir en los seres humanos. En contraste, la vida media del PFOS en humanos (4.8 años) con respecto a la de los roedores (1-2 meses) y su ubicuidad podrían ser los hechos probados para una consideración moderada en este tema, lo

que no conduce a un cambio en la clasificación general de PFOS en los dos puntos anteriores.

Por lo tanto, se propone clasificar al PFOS como un agente del grupo 3 (no clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los seres humanos) según la escala de la IARC para efectos de reglamentación local o nacional según sea necesario (Arrieta-Cortes *et al.*, 2017).

5. PROBLEMAS PARA LEGISLAR SUSTANCIAS QUÍMICAS PELIGROSAS EN MÉXICO

5.1 Consideraciones en la legislación mexicana

El manejo ambientalmente adecuado de las sustancias químicas peligrosas debe estar basada en cuatro premisas básicas, según Cortinas (2000):

- La determinación de su peligrosidad y de la relación entre la exposición y sus efectos.
- La evaluación o caracterización de la magnitud de sus riesgos ambientales y sanitarios, tanto derivados de su liberación súbita como continua o intermitente.
- La administración o manejo de los riesgos para prevenirlos o reducirlos.
- La comunicación de los riesgos.

La liberación al ambiente de las sustancias peligrosas, así como la exposición a ellas de seres humanos o de organismos de la biota acuática y terrestre, puede ocurrir en cualquiera de las fases de su ciclo de vida, tanto a partir de emisiones al aire, como de descargas al agua o la ocurrencia de fugas y derrames, dado lo cual su control debe darse con un enfoque de ciclo de vida y multimedios (Cortinas, 2000). Para tener una idea de la magnitud del universo de las sustancias químicas y definir criterios para enfocar la atención a las más relevantes para la sociedad desde la perspectiva de la prevención y control de riesgos, conviene señalar que se han identificado alrededor de 12 millones de sustancias en el planeta, encontrándose en el comercio mundial poco más de cien mil, de las cuales menos de tres mil se producen en volúmenes superiores a una tonelada anual en más de un país, sin embargo éstas representan alrededor de 90% del total que se comercian. A pesar de que se han regulado alrededor de ocho mil con base en

alguna propiedad que las hacen peligrosas, no se han realizado estudios sistemáticos de su peligrosidad para la salud humana y los ecosistemas sino para un número limitado de ellas no mayor a mil, y evaluado los riesgos de un número todavía más pequeño.

Asimismo, aun cuando la Organización de las Naciones Unidas ha elaborado una lista de cerca de 600 sustancias que han sido prohibidas, severamente restringidas, no autorizadas por los gobiernos o retiradas del comercio, únicamente unas 15 prohibidas o restringidas son objeto de control internacional de exportaciones e importaciones, a través del Procedimiento de Consentimiento Fundamentado Previo (Cortinas, 2000). Basándose en la peligrosidad de las sustancias químicas se pueden establecer los siguientes grupos de sustancias.

Materiales inflamables. Existen gases y líquidos inflamables de uso común en nuestra vida diaria. Los elementos necesarios para mantener la combustión son: un sustrato (gases o vapores de un material inflamable), oxígeno y una fuente de ignición. Los materiales inflamables pueden ser de muy diversos tipos, pero generalmente son compuestos orgánicos, por ejemplo: metano, propano, butano, etc. (Meyer, 1999).

Materiales corrosivos. La corrosión es un proceso mediante el cual los metales y minerales se convierten en subproductos indeseables al entrar en contacto con sustancias que destruyen las características químicas de éstos. Entre estas se encuentran los ácidos y las bases, los cuales son sustancias que liberan iones hidrógeno y iones hidróxido (Meyer, 1999).

Sustancias reactivas al agua. Existen sustancias, como los metales alcalinos u otros metales combustibles, hidruros metálicos y compuestos de aluminio, que reaccionan con el agua para generar sustancias tóxicas o corrosivas o productos inflamables. Su conocimiento es muy importante para la extinción de incendios (Meyer, 1999).

Sustancias tóxicas. Existen sustancias, las cuales cuando se absorben en cantidades relativamente pequeñas pueden causar enfermedades, lesiones o la muerte, por lo cual se consideran como tóxicas. Entre éstas se encuentran el monóxido de carbono, el ácido cianhídrico, el dióxido de azufre, los plaguicidas, los

metales pesados, etc. Su toxicidad se mide mediante la DL50 (Dosis Letal 50) que es la dosis a la cual se presentó la muerte de la mitad de los especímenes de laboratorio en los que se probó la sustancia (Meyer, 1999).

Oxidantes. Las sustancias oxidantes participan en reacciones de óxido-reducción, las cuales generalmente involucran una liberación de energía. Los agentes oxidantes mantienen los procesos de combustión de otros materiales. Entre éstos se encuentran: el oxígeno, el cloro, el flúor, el fósforo, etc. (Meyer, 1999).

Compuestos orgánicos. Los compuestos orgánicos están integrados por moléculas con uno o más átomos de carbono. En la mayoría de los casos, los átomos de carbono comparten electrones con átomos no metálicos como hidrógeno, cloro, oxígeno y azufre. Los compuestos orgánicos se encuentran presentes en combustibles, solventes, plásticos, resinas, fibras, barnices, aerosoles, y explosivos (Meyer, 1999).

Materiales poliméricos. Los polímeros son sustancias que se caracterizan por el tamaño de sus moléculas. Cada molécula de un polímero generalmente se compone de una cierta cantidad de pequeñas unidades conocidas como monómeros. Los polímeros se clasifican de acuerdo con sus usos. Generalmente, los polímeros son relacionados con los plásticos, pero éstos sólo forman uno de los diversos tipos de polímeros. Entre los principales tipos de polímeros se encuentran los plásticos, los elastómeros, y las fibras (Meyer, 1999).

Materiales explosivos. Las sustancias explosivas son aquellas que pueden estallar como resultado de la aplicación de la fricción, de un impacto mecánico o del calor. Cuando explotan estos materiales, se lleva a cabo una transformación química generando gases y vapores, junto con una gran cantidad de energía, la cual se libera en forma de calor y ondas de sobrepresión (Meyer, 1999).

Materiales radiactivos. El núcleo de todos los átomos tiene el mismo número de protones, pero puede tener diferente número de neutrones. A este átomo con diferente número de neutrones se le conoce como isótopo. Muchos isótopos son estables, pero existen algunos núcleos de isótopos que están sujetos a transformaciones espontáneas o transmutaciones; entonces se dice que este núcleo decae o se desintegra, lo cual se conoce como radioactividad. Cuando los

isótopos cambian, generalmente emiten una partícula, y con menor frecuencia pueden absorber un electrón. Estos dos procesos son acompañados de una emisión simultánea de energía (radiaciones tipo: α , β , γ). Entre los materiales radiactivos se encuentran compuestos de alto peso molecular como son: uranio, plutonio, radón, actinio, torio, francio, radio, etc. (Meyer, 1999).

Plaguicidas. El término plaguicida se utiliza para denotar a una sustancia que ha sido específicamente diseñada para destruir o controlar insectos, hongos, roedores, plantas, y otro tipo de plagas. Cabe señalar que a pesar de que no fueron diseñados para esto, algunos pueden

dañar al organismo de los seres humanos. Entre los plaguicidas más dañinos para la salud humana y el medio ambiente se encuentran el DDT, el clordano, el toxafeno, el mirex, el lindano, etc. (Meyer, 1999).

Compuestos orgánicos persistentes. Como se establece en la Convención de Estocolmo, los Compuestos Orgánicos Persistentes (COP) son sustancias químicas que permanecen intactas en el ambiente por largos periodos de tiempo, que están ampliamente distribuidas geográficamente, que se acumulan en las grasas de los organismos vivos y que son tóxicas para los seres humanos y animales. Los COP circulan por todo el mundo y pueden causar daño durante su traslado. Entre estas sustancias se encuentran: dioxinas, furanos, hexaclorobenceno, bifenilos policlorados, DDT, clordano, etc. (<http://www.pops.int>).

5.2 Manejo adecuado de sustancias químicas y convenios internacionales

A raíz de la creciente problemática mundial sobre las sustancias químicas se crearon múltiples foros internacionales para analizar los retos que representan dichos materiales; entre otros, el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), la Comisión para la Cooperación Ambiental de América del Norte (CCA), El Convenio Vinculante para la Eliminación de Contaminantes Orgánicos

Persistentes (COP), el Convenio de Procedimiento de Información y Consentimiento Previo (PIC), el Foro Intergubernamental de Seguridad Química (FISQ), etc., en los cuales se ha puesto particular énfasis en resaltar que el manejo de las sustancias químicas sólo puede ser efectivo si se utiliza el enfoque del ciclo de vida integral, es decir aquel que abarca desde la protección, extracción, síntesis de moléculas hasta su transformación en bienes de consumo y en residuos peligrosos.

México ha participado en el ámbito internacional buscando soluciones a los problemas relacionados con las sustancias químicas, tratando de integrar la necesidad de desarrollo económico con la protección al medio ambiente; la importancia que se da en el país a los problemas ambientales también se ha incrementado con la negociación del Tratado de Libre Comercio de América del Norte (TLCAN), así como con la adhesión a la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), que ha significado la adopción de mayores compromisos ambientales. Dado que nuestro país acepta que tiene responsabilidades, en primera instancia ante la sociedad, el ambiente y los recursos naturales, ha afirmado plenamente en los foros internacionales su compromiso en la protección ambiental, reconociendo que los problemas ecológicos y ambientales llegan a constituir un peligro para la sociedad en su conjunto, razón por la cual su solución requiere necesariamente de la cooperación internacional sustentada en los principios de soberanía, igualdad entre las naciones, equidad en la responsabilidad y precaución ante problemas futuros.

Con la Ley de Tratados Internacionales de México, los acuerdos o convenios Internacionales aprobados por el Congreso de la Unión y suscritos por el Ejecutivo, se convierten en ley nacional, por lo cual debe darse cumplimiento a las obligaciones que derivan de ello y verse reflejadas las disposiciones que contienen las políticas y legislaciones de los sectores a las que se aplican. Ejemplos a este respecto son el resultado de la aceptación de implementar las disposiciones que emanan de la Agenda 21, de su adhesión a la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), de la suscripción del Tratado de Libre Comercio de América del Norte (TLCAN) y del Acuerdo para la Cooperación Ambiental de América del Norte (ACAAN).

5.3. La legislación en materia de sustancias químicas peligrosas en México

En México, antes de la publicación de la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (LGEEPA) en 1988, en materia ambiental existía la Ley Federal para Prevenir y Controlar la Contaminación Ambiental, promulgada en 1971 con un enfoque sanitario, y la Ley Federal de Protección al Ambiente de 1982. La expedición de la LGEEPA marcó el inicio de una nueva etapa de legislación ambiental en México ya que esta Ley dio mayor importancia a los residuos peligrosos, los cuales son, precisamente, sustancias químicas al final de su ciclo de utilización.

De acuerdo con la definición de la LGEEPA las sustancias químicas, incluyendo a los residuos, se deberán clasificar de acuerdo con su grado de peligrosidad y considerando sus características, volúmenes y su peligrosidad, que, según lo establece la propia Ley, está dada por las características Corrosivas, Reactivas, Explosivas, Tóxicas, Inflamable, Biológico-Infeciosas (CRETIB).

La legislación en materia de sustancias químicas desarrollada en otros países tiene un enfoque de manejo de acuerdo con el riesgo que representan las sustancias y no a su peligrosidad. La diferencia entre ambos conceptos radica en que la peligrosidad es una propiedad intrínseca de los materiales, debida básicamente a su estructura molecular y a sus propiedades fisicoquímicas, y el riesgo es un atributo más complejo que involucra tanto las características de peligrosidad como de exposición o contacto directo con las sustancias, así como del tiempo y la frecuencia con la que los seres vivos se exponen a ellas.

Por ello, la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente y sus Reglamentos deben desarrollar las disposiciones específicas para evitar la exposición y entonces proporcionar una efectiva protección a los seres vivos y a los elementos ambientales, y con esto minimizar los riesgos del uso de las sustancias peligrosas (Yarto, Ize and Gavilán, 2003). Los instrumentos normativos más

importantes que rigen las sustancias químicas son la Ley General de Salud (LGS) y la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (LGEEPA), y el Reglamento de la LGEEPA en Materia de Residuos Peligrosos.

Las sustancias químicas forman parte del mundo actual, tanto aquellas que han estado presentes en el ambiente de manera natural, como las que son producidas por el hombre. Existe una gran variedad de estas sustancias, mismas que tienen diversos usos tanto a nivel industrial y agrícola, como de salud pública. A pesar de la importancia que tienen por sus diversas aplicaciones, es necesario reconocer que las propiedades físico-químicas de algunas de estas sustancias representan un riesgo, tanto para la salud humana como para los ecosistemas. Por lo tanto y dada la peligrosidad asociada a estas sustancias, se requiere de una atención prioritaria para su manejo adecuado y con un enfoque del ciclo de vida. En México, es necesario completar el marco normativo (con el Reglamento de la LGEEPA en Materia de Riesgo Ambiental por ejemplo) y fortalecer la aplicación de las leyes y la normatividad existentes para disminuir al menor grado los riesgos potenciales involucrados en el manejo, almacenamiento y uso de sustancias químicas peligrosas así como para dar total cumplimiento a los compromisos internacionales adquiridos por nuestro país en esta materia (Yarto, Ize and Gavilán, 2003).

5.3 Situación actual sobre la legislación del PFOS en México

En la figura 5.1 se observa el flujo teórico de datos que deben ocurrir al momento de legislar o implementar acciones en torno a las sustancias químicas peligrosas. Como puede apreciarse, la Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas (CICOPLAFEST), es la encargada de realizar la coordinación en las reglamentaciones sobre sustancias químicas peligrosas, la cual el 15 de octubre de 1987, se publicó en el Diario Oficial de la Federación (DOF), el decreto que establece las bases de coordinación entre diversas secretarías, estas son; la Secretaría de Economía (SE), Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo

Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA), Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT) y de salud (SSA), para el ejercicio de las atribuciones que respecto de plaguicidas, fertilizantes y sustancias tóxicas, les confieren la Ley General de Metrología, la Ley de Sanidad Fitopecuaria de los Estados Unidos Mexicanos, la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente y la Ley General de Salud, respectivamente (CICOPLAFEST, 2004).

También se sabe que con fecha del 26 de mayo de 2008, fue publicado en el DOF el Acuerdo que establece la clasificación y codificación de mercancías cuya importación y exportación está sujeta a regulación por parte de las dependencias que integran la Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas, el cual fue reformado mediante diverso publicado en el mismo órgano oficial de difusión el 19 de agosto de 2010 (SE, 2013);

Por lo anterior se procedió a tratar de localizar los compuestos perfluoroalquilados registrados en la Secretaría de Economía, el paso lógico sugiere buscar en las partidas arancelarias tal como ya se describió en la sección 1.2 (Planteamiento de la problemática). En el sistema de información arancelaria vía internet (SIAVI) fueron localizadas dos partidas arancelarias que más o menos pudieran contener los compuestos buscados, estas son la partida 3824.71.01 sobre mezclas que contengan derivados perhalogenados de hidrocarburos acíclicos con dos halógenos diferentes, con flúor y Cloro, que contengan clorofluorocarburos (CFC), incluso con hidroclofluorocarburos (HCFC), perfluorocarburos (PFC) o hidroclofluorocarburos (HFC) y la partida 3824.74.02 sobre mezclas que contengan derivados perhalogenados de hidrocarburos acíclicos con dos halógenos diferentes, por lo menos que contengan hidroclofluorocarburos (HCFC), incluso con perfluorocarburos (PFC) o hidroclofluorocarburos (HFC), pero que no contengan clorofluorocarburos (CFC). Los resultados se pueden observar en las figuras 1.3, 1.4 y 1.5.

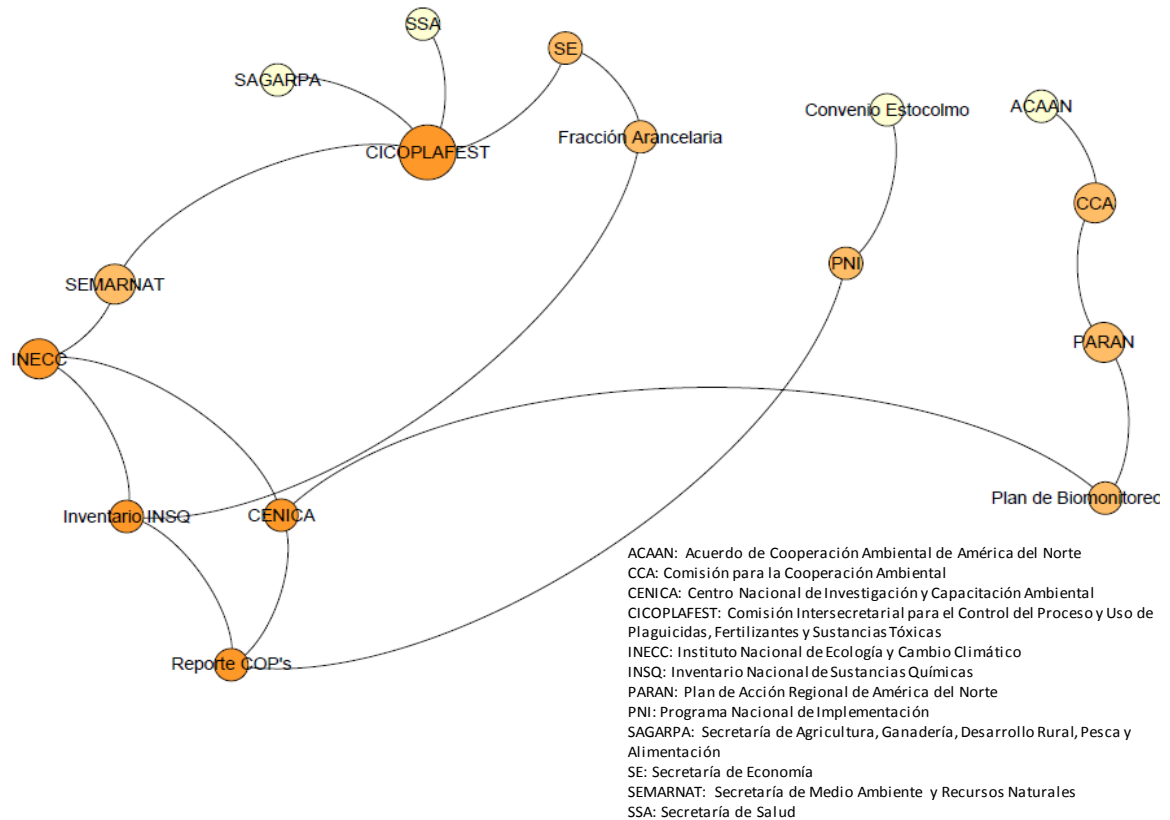


Figura 5.1. Redes de colaboración de las instituciones encargadas de la regulación de sustancias químicas peligrosas en México.

Al no ser posible la separación de la información sobre perfluoroalquilos únicamente, se realizó la solicitud de la información a la Secretaría de Economía vía INFOMEX (Plataforma Nacional de Transparencia) el 6 de agosto del 2015 y se generó el número de folio 0001000110515, el cual puede ser consultado en dicha base (www.infomex.org.mx). El 7 de septiembre del 2015 se recibe respuesta de esta dependencia y sólo se incluye la explicación de que en el SIAVI se puede consultar la información sobre la partida arancelaria 3824.71.01 que ya previamente se había estudiado para este trabajo.

En esta situación lo importante a resaltar es lo expresado por la dependencia sobre los propósitos de la misma y de la información contenida en el SIAVI, la cual en esta información nos dice que: “El SIAVI brinda información sobre los aranceles e impuestos por fracción arancelaria que México aplica a otros países. Asimismo, permite conocer detalles sobre la normatividad específica aplicable a la fracción

arancelaria solicitada, así como el arancel que México cobra a cada uno de los socios comerciales con quienes ha celebrado un TLC o acuerdo comercial”. (ver documento completo en el anexo).

Como puede observarse, no se menciona nada sobre el papel de la SE en la CICOPLAFEST para regular el compuesto motivo de este trabajo ni ninguno otro, por lo que, esperando una respuesta de este tipo, se procedió a realizar otra consulta en paralelo en la misma base, pero ahora realizada al Instituto de Ecología y Cambio Climático. Ésta se realizó el 6 de agosto del 2015 solicitando información sobre niveles de producción, importación y exportación del PFOS en México generándose el número de folio 1612100008115, la cual también puede ser consultado en www.infomex.org.mx. La respuesta se recibe el 3 de septiembre del 2015 donde se menciona que: “Se informa que el INECC no cuenta con la información solicitada, de conformidad con las facultades y atribuciones contempladas en el Estatuto Orgánico de éste Instituto. Se agradecerá redireccione su solicitud a la Secretaría de Economía y a la Secretaría de Salud”. No se generó oficio, por lo que sólo puede ser verificado en el portar de INFOMEX (www.infomex.org.mx).

Previendo una respuesta como la anterior, también se realizó consulta en la Secretaría de Salud el día 9 de agosto del 2015 generando el número de folio 0001200298016, la cual también puede ser consultado en www.infomex.org.mx. Posteriormente se recibe respuesta el 12 de agosto del 2015 donde se menciona que: “con fundamento en lo dispuesto por los artículos 131 párrafo primero de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, 31 y 39 y de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal 17 bis de la Ley General de Salud, 2 último párrafo del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, 3 del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y 2 apartado B fracción II del Reglamento Interior del Servicio de Administración Tributaria, me permito informarle que, una vez analizada la materia de su solicitud, esta Unidad de Transparencia no es competente para atender la misma, toda vez que las facultades, que en materia de control sanitario corresponden a esta Secretaría de Salud, se ejercen a través de su órgano desconcentrado COMISIÓN FEDERAL

PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS y las facultades que en materia de importación y exportación corresponden a la Secretaría de Hacienda y Crédito Público se ejercen a través de su órgano desconcentrado SERVICIO DE ADMINISTRACIÓN TRIBUTARIA, sujetos obligados que pudieran contar con la información solicitada cuentan con su propia Unidad de Transparencia a los cuales puede dirigir su solicitud”. No se generó oficio, por lo que sólo puede ser verificado en el portal de INFOMEX (www.infomex.org.mx).

Con la información obtenida, se procede a realizar una revisión bibliográfica sobre la institución o dependencia que debería estar a cargo de recabar esta información, para lo cual, finalmente pudo encontrarse una la respuesta a esta pregunta en una publicación del INECC precisamente. De acuerdo a la publicación del INECC de Fernández Bremauntz Adrian, “Las sustancias tóxicas persistentes” pp 169-170, se menciona que: “para dar cumplimiento a los acuerdos de la 34va reunión de la OCDE, el INECC ha iniciado la obtención de datos concernientes a la implementación, manufactura y exportación de productos relacionados con el PFOS”(Fernández, Yarto and Castro, 2004), por lo que, de acuerdo a esta publicación, son facultades y atribuciones del INECC la presentación y/o publicación de los datos solicitado.

Por lo anterior, se procede a realizar consulta en el portal de INFOMEX el 15 de abril del 2016 generándose el número de folio 1612100004516 y recibiendo respuesta el 13 de junio del 2016. Resulta interesante la respuesta de la dependencia en el sentido de que existe un vacío en la legislación mexicana, lo que imposibilita recabar los datos sobre el PFOS y de hecho sobre cualquier otra sustancia. A continuación, se muestra extracto de dicha respuesta:

“Al respecto, aclaramos que de acuerdo al artículo 22 del Estatuto Orgánico del Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de octubre de 2013, la Coordinación General de Contaminación y Salud Ambiental carece de facultades concerniente a la presentación y/o publicación de datos sobre importación, manufactura o exportación de sustancias químicas, incluido los PFOS y compuestos relacionados” (ver documento completo en el anexo).

Esto en clara contradicción con los objetivos de la CICOPLAFEST, y remitiendo nuevamente a verificar la información existente en el SIAVI, sin embargo, lo mencionado en el párrafo siguiente por la dependencia es aún más preocupante, a continuación, se muestra extracto:

“Con respecto a la información de manufactura, le comentamos que hasta la fecha no existe en nuestro país ninguna dependencia que tenga la atribución de reunir los datos sobre las sustancias químicas producidas en México. Considerando este vacío en la regulación, el INECC, desde 2007 ha impulsado la construcción y actualización del Inventario Nacional de Sustancias Químicas, así como una propuesta para crear el Registro Nacional de Sustancias Químicas, con el objetivo de controlar las sustancias industriales en comercio en el país. Una descripción más amplia sobre estos instrumentos se puede consultar en la siguiente liga: http://inecc.gob.mx/descargas/sqre/2014_actualizacion_insq.pdf” (ver documento completo en el anexo).

Partiendo del vacío en la regulación y que el inventario no muestra ningún dato para ninguno de los números CAS (Chemical Abstracts Service) de interés (1763-23-1, 2795-39-3, 29081-56-9 y 29457-72-5) referentes al PFOS y sus sales de potasio, amonio, y sodio, se procede a analizar la información sobre este inventario y registro, en el mismo portal se puede encontrar un documento denominado *Actualización del Inventario Nacional de Sustancias Químicas*, en el cual se da detalla lo referente a esta iniciativa para cubrir el vacío existente.

Lo expuesto en este documento refiere que, dadas las tendencias internacionales, las acciones más recientes en México están orientadas a mejorar el manejo de las sustancias químicas industriales. En 2012 el INECC publicó el Inventario Nacional de Sustancias Químicas: base 2009. Dicha publicación fue el resultado de la revisión de datos oficiales que daban cuenta de la producción e importación de las sustancias químicas. Las principales fuentes utilizadas para su integración fueron la Cédula de Operación Anual y la base de datos del Sistema de Administración Tributaria (SAT), que por su disponibilidad y periodo de actualización resultaron las fuentes más completas (INECC, 2014).

También se menciona que con la actualización del inventario se ubicaron 9, 489 sustancias químicas consolidadas de 2009 a 2013. En la figura 5.2 se presenta la relación de la actualización de este inventario contra los inventarios de Estados Unidos de América (TSCA) y Canadá (DSL), así como contra el registro de preparados químicos del REACH de la Unión Europea. El TSCA fue publicado en 1977 y el DSL es la lista de sustancias en comercio en Canadá del primero de enero de 1984 al 31 de diciembre de 1986, el REACH por su parte está en desarrollo, el calendario para su finalización concluye en 2018. De los cuatro instrumentos el inventario mexicano es el único que “carece de carácter legal”, los otros están desarrollados para servir como un insumo de un programa de evaluación de los posibles riesgos de las sustancias químicas (INECC, 2014).

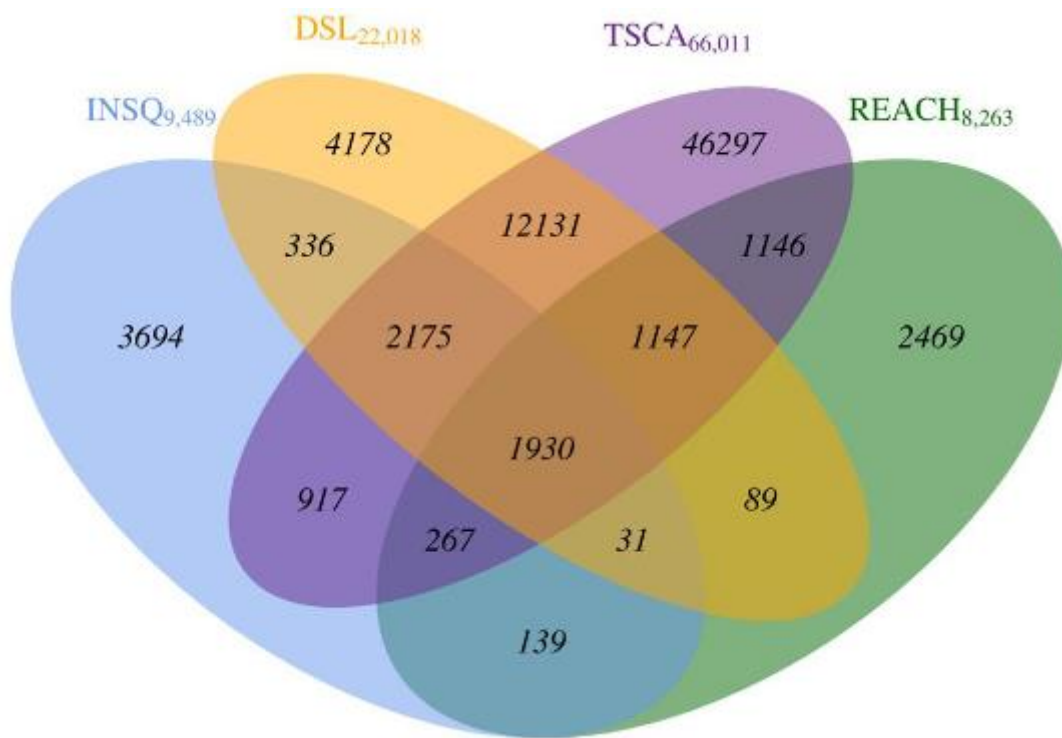


Figura 5.1. INSQ 2009-2013 contra otros listados de sustancias (INECC, 2014)

Este mismo documento explica los riesgos que corre la población con la actual legislación en la materia comentando que, a partir del conocimiento de las características de peligrosidad y las condiciones de exposición de las sustancias químicas, tanto la Unión Europea como Canadá han logrado establecer listas de

sustancias para evaluar sus posibles riesgos a la salud y al ambiente. Actualmente varias de estas evaluaciones están en proceso. Cabe destacar que la clasificación de peligrosidad establecida en el Apéndice 19 del Anexo 22 de las *Reglas de Carácter General en Materia de Comercio Exterior para 2014* (SHCP, 2014), no están armonizadas con los criterios internacionales y tampoco considera las propiedades de persistencia y bioacumulación que son prioritarias en el estudio de los riesgos de cualquier sustancia química. De hecho, como se mostró en el apéndice citado, las sustancias químicas en México pueden ser clasificadas de diferente forma, “situación que atenta contra la seguridad del personal relacionado con su manejo y pone en riesgo incluso sus vidas”(INECC, 2014).

En su última parte, el documento también nos menciona además de los vacíos, los riesgos a los que se expone nuestra sociedad al no tener una adecuada legislación en la materia, así explica que algunas sustancias químicas que por mucho tiempo han sido consideradas insustituibles, son evaluadas y en algunas ocasiones cuestionadas para continuar en el mercado. No obstante, su prohibición, por ejemplo, en el mercado europeo no garantiza su desaparición, pues dichas sustancias se seguirán produciendo en economías que carezcan de procedimientos adecuados para determinar sus riesgos asociados tal como en el caso mexicano. Por lo tanto, es urgente actualizar la legislación nacional para hacer frente a esta situación, ya que, con la actual reglamentación se carece de las herramientas adecuadas para conocer las implicaciones de las decisiones tomadas en otras economías sobre el mercado nacional. Adicionalmente, la industria mexicana carece del apoyo gubernamental adecuado para alentar su competitividad y facilitar el aprovechamiento de más y mejores oportunidades de negocio (INECC, 2014).

Así, se menciona que el INECC ha incluido una línea de acción en su Programa Institucional 2014 - 2018 para conjuntar elementos técnicos y científicos que permitan la elaboración de un Registro Nacional de Sustancias Químicas (RNSQ). Dicho registro permitirá conocer de manera precisa las sustancias químicas comercializadas en el país, sin la ambigüedad presente en las actuales fuentes de información. La finalidad del registro es habilitar un mecanismo que permita acrecentar el control del comercio de las sustancias químicas en el país con

criterios de protección al ambiente. Su creación efectiva por la modificación de la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (LGEEPA) deberá contemplar la obligación de los productores e importadores de registrar sus productos con la finalidad de proveer a la autoridad competente de la mejor información, que permita evaluar los riesgos que representan dichos productos y autorizar sus usos (INECC, 2014).

Es un hecho que la gestión de las sustancias químicas en México no está al nivel de la de nuestros socios comerciales. Una de las primeras actividades de este ejercicio de actualización del INSQ fue la búsqueda y análisis de los sistemas principales de información para el registro de sustancias químicas en otros países. Esto permitió identificar que uno de los principales huecos de información en el país está relacionado con las sustancias químicas industriales, provocado en parte por la atención sectorizada del tema en el país. Como resultado, se observó la necesidad de atenderlas, ya que la situación actual no permite realizar una gestión efectiva de ellas.

En resumen, puede decirse que se requiere de un sistema que pueda facultar a las instituciones y dependencias correspondientes para que se pueda desarrollar un registro de sustancia químicas, necesario como primer paso para poder regular eficientemente el manejo de las sustancias químicas peligrosas en México.

Entre los principales problemas que se detectaron al buscar la información referente al PFOS por la falta de este registro de sustancias químicas se pueden decir que son las siguientes:

No existen evaluaciones de riesgos de las sustancias químicas manejadas en el mercado, lo que resulta en una falta de control y prevención con respecto a sustancias de alta preocupación con características de bioacumulación, persistencia, alteraciones de los sistemas endocrinos, o generadoras de cáncer.

Falta de una clasificación de peligrosidad adecuada que permita dar cumplimiento al artículo 150 Capítulo VI de la LGEEPA, que requiere “criterios y listados que identifiquen y clasifiquen los materiales y residuos peligrosos por su grado de peligrosidad, considerando sus características y volúmenes; además, habrán de diferenciar aquellos de alta y baja peligrosidad”

Ambigüedad al reportar la identidad química de las sustancias, ya que por un lado se tienen las partidas arancelarias y por otro lado estas no coinciden con los números de identificación CAS.

No se tiene un sistema adecuado para validar lo reportado por la industria en la Cédula de Operación Anual (COA) y lo reportado en los pedimentos aduanales.

6. PROPUESTA DE LEGISLACIÓN

6.1 Propuesta de registro

A nivel nacional no se tiene algún inventario o reporte de 3M México, o información acerca de otros productores o distribuidores con lo cual se pueda hacer una estimación de los compuestos y productos relacionados con PFOS que se han consumido, elaborado o importado en el país. Sin embargo, el INE ha iniciado la obtención de datos concernientes a la importación, manufactura y exportación de productos relacionados con PFOS (Fernández, 2004) con el fin de cumplir con los acuerdos tomados en noviembre de 2002 en la 34° reunión de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) en la que se acordó que para los contaminantes denominados PFOS, perfluoroalqui sulfonato (PFAS) y el ácido perfluorooctanóico (PFOA) la información estadística debe actualizarse cada dos o tres años, lo cual induce a iniciar actividades para recopilar información estadística sobre el estado que guardan estas sustancias y los productos relacionados con ellas, así como sobre la investigación realizada con el fin de encontrar el contaminante en seres vivos y sus efectos.

6.2 Propuesta de restricciones y manejo controlado

Objeto: restringir la comercialización y el uso de PFOS, cubriendo la mayor parte de riesgos de exposición.

Restricciones: procesos de cromado mediante la utilización de PFOS. Deben restringirse al máximo las emisiones resultantes de estos procesos aplicando las mejores técnicas disponibles y tomando plenamente en consideración toda la información pertinente que figura en el documento de referencia sobre las mejores

técnicas disponibles para el tratamiento superficial de metales y plásticos, tal y como hayan sido desarrolladas para su utilización.

Las restricciones deben aplicarse a todos los productos y artículos a los que se añadan PFOS de forma intencionada, teniendo en cuenta que se han podido añadir los PFOS solo a determinadas partes diferenciadas o se han podido incluir en el revestimiento de determinados productos y artículos. Los productos y artículos semiacabados que contienen PFOS se someten a restricción también para proteger el medio ambiente.

Prohibiciones: PFOS y las sustancias afines como sustancias o componentes de preparaciones en concentraciones iguales o superiores a 0.005%, en productos y artículos semiterminados a un nivel de 0.1% excepto para los textiles o los materiales recubiertos, para los que la cantidad restringida de PFOS será 1 µg/m².

Finalidades aceptadas:

- Creación de imágenes ópticas;
- Revestimientos de fotorresistores y antirreflectivos para semiconductores;
- Agente decapante para semiconductores compuestos y filtros de cerámica;
- Fluidos hidráulicos para la aviación;
- Laminado metálico (laminado metálico duro) únicamente en sistemas en que la salida controla la entrada;
- Determinados dispositivos médicos (como las capas de copolímeros de etileno tetrafluoroetileno (ETFE) y la producción de ETFE radioopaco, dispositivos médicos de diagnóstico in vitro, y filtros de color CCD);
- Espumas contra incendios;
- Cebos para el control de hormigas cortadoras de hojas *Atta* spp. y *Acromyrmex* spp.

Usos permitidos:

- Fotomáscaras en las industrias de semiconductores y pantallas de cristal líquido (LCD);
- Laminado metálico (laminado metálico duro);
- Laminado metálico (laminado metálico decorativo);

-
- Partes eléctricas y electrónicas para algunas máquinas impresas y fotocopiadoras a color;
 - Insecticidas para el control de hormigas de fuego rojas importadas, y termitas;
 - Producción de petróleo por medios químicos;
 - Alfombras;
 - Cuero y ropa;
 - Textiles y tapizados,
 - Papel y envoltorios;
 - Revestimientos y aditivos para revestimientos;
 - Caucho y plásticos.

6.3 Propuesta de alternativas de sustitución

Procedimiento para la presentación de alternativas según el Convenio de Estocolmo.

Para la sustitución de una sustancia afín del PFOS por otro producto químico o sistema alternativo tendrán que considerarse factores como:

- viabilidad técnica;
- costos, incluidos los costos relacionados con el medio
- ambiente y la salud;
- eficacia;
- riesgos;
- disponibilidad y posibilidad de acceso.

Presentación de alternativas según el Convenio de Estocolmo

Impregnación textil y protección de superficies

En la industria textil, los productos químicos polifluorados se utilizan para impermeabilizar ropa para todo tiempo, sombrillas, bolsas, velas, tiendas de campaña, parasoles, toldos, tapicería, cuero, calzado, alfombras, esteras y moquetas, etc. contra el agua, el aceite y el polvo.

Antes del año 2000, un 47% del PFOS se utilizaba en la UE en la industria textil. Después se impusieron prohibiciones en muchos países, y el PFOS ha sido sustituido fundamentalmente por fluorotelómeros y análogos de cadena corta y también con productos químicos que no contienen flúor.

Las alternativas al PFOS en la industria textil son fundamentalmente otros compuestos polifluorados, es decir sustancias a base de sulfonato de perfluorobutano (PFBS), polímeros a base de telómeros fluorados o politetrafluoroetileno (PTFE); productos a base de siliconas; y una mezcla de siliconas y de cloruro de estearamidometilpiridina, ocasionalmente junto con carbamida (urea) y resina de melamina.

Impregnación de envases (papel y cartón)

Los productos químicos fluorados se utilizan en la industria del papel para producir papel impermeable al agua y a la grasa. Los derivados del PFOS se han utilizado tanto en aplicaciones que tienen contacto con los alimentos (platos, envases de alimentos, etc.), como en otras aplicaciones (cartones plegables, papel de filtro, etc.).

Antes del año 2000, un 32% del uso total del PFOS en la UE se destinaba al papel. Actualmente no se permite utilizar el PFOS para el papel en la UE y se sustituye fundamentalmente con otros productos químicos fluorados.

Las posibles alternativas indicadas son sustancias a base de telómeros y compuestos de fosfato de polifluoroalquilo o del tipo fosfonato, pero antes de que se introdujera el PFOS ya existía el papel impermeable a las grasas.

Industria de la fotografía y creación de imágenes

Los compuestos relacionados con el PFOS se utilizan en el proceso de fabricación de películas, papel de fotografía y placas. Estos compuestos repelen el polvo, controlan la fricción, reducen la tensión superficial y la electricidad estática. Debido al aumento del uso de cámaras digitales, se ha reducido el uso de películas y, por consiguiente, no cabe esperar que aumente el uso del PFOS.

Hasta el momento no se conocen alternativas para algunos de los usos exentos de los compuestos relacionados con el PFOS en la industria de la fotografía, por ejemplo, surfactantes, agentes de control de cargas electrostáticas, agentes de control de la fricción, agentes repelentes de la suciedad y agentes de control de la adhesión para mezclas utilizadas en recubrimientos aplicados a películas, papel y placas de impresión. Las propiedades que tienen que tener esas alternativas son capacidad de tensión superficial dinámica, propiedad antiestática, solubilidad, fotoinactividad y estabilidad frente al calor y los productos químicos.

Partes eléctricas y electrónicas

Los productos químicos basados en el PFOS se utilizan en la fabricación de muchos equipos eléctricos y electrónicos, como cámaras digitales, teléfonos celulares, impresoras, escáneres, comunicaciones por satélite y sistemas de radas, etc. Los compuestos relacionados con el PFOS en esos usos son productos químicos de procesos y los productos finales prácticamente no contienen PFOS.

Los usos históricos han sido correas y rodillos de impresoras y copiadoras. Para la mayoría de ellas, las alternativas no son bien conocidas o están todavía en ensayo. La industria ha señalado varios usos para los que no se dispondrá de alternativas en lo inmediato, por ejemplo, correa de transferencia intermedia y rodillos de PFA para copiadoras e impresoras a color.

Industria de semiconductores

El PFOS reduce la tensión superficial y la reflexión de las soluciones de grabado químico, lo cual es importante para la fotolitografía precisa en la industria de semiconductores (resinas fotosensibles y máscara fotográfica) para conformación ultrafina de modelos y supresión de reflejos. Los compuestos relacionados con el PFOS en esos usos son productos químicos de procesos y los productos finales prácticamente no contienen PFOS.

Hacen falta pequeñas cantidades de compuestos a base de PFOS para la fabricación de pastillas de semiconductores durante las aplicaciones críticas en fotolitografía:

- resinas fotosensibles como generadores fotoácidos y/o surfactantes; y
- supresores de reflejos como surfactantes de rendimiento excepcional.

Fluidos hidráulicos para la aviación

Los aceites hidráulicos con un contenido (cerca de 0.1%) de sulfonato de perfluorooctano de potasio se han utilizado tanto en la aviación civil como en la militar desde los años setenta para prevenir la evaporación, los incendios y la corrosión.

En estos momentos no hay certidumbre acerca de las alternativas para los fluidos hidráulicos utilizados en la aviación. Existen fluidos hidráulicos para la aviación que no contienen productos químicos fluorados. Se pueden utilizar también productos químicos fluorados distintos del PFOS. Han pasado 30 años desde que comenzó la búsqueda de alternativas y se han realizado ensayos con unos 2500 compuestos. Sin embargo, se dice que ni los fluorotelómeros ni los productos químicos no fluorados que se han ensayado cumplen los requisitos establecidos ni las normas de seguridad.

Plaguicidas

La sulfonamida de N-etilperfluorooctano es un surfactante y plaguicida contra el comején, la cucaracha y otros insectos reptantes. Los fluorosurfactantes también se

pueden usar como surfactante “inerte” (intensificador) en productos plaguicidas. El uso en la fabricación de cebos para hormigas y en insecticidas contra escarabajos y hormigas es obsoleto en la UE y la EPA de los EE.UU., pero se mantiene en otros países (China y Brasil).

No están claras las alternativas que se utilizan en países que han prohibido los plaguicidas a base de PFOS utilizados contra las hormigas cortadoras de hojas. Las posibilidades pueden incluir cebos para hormigas con S-metopreno y piriproxifeno y compuestos de piperonilo sintético. Otros compuestos utilizados como alternativas se consideran mucho más tóxicos para la salud y el medio ambiente.

Agentes de limpieza ceras y pulimentos para vehículos y pisos

Dado que los compuestos fluorados tienen la misma función en las ceras y en las pinturas, cabe la posibilidad de utilizar los mismos sustitutos que utiliza la industria de pinturas y barnices. Las alternativas posibles indicadas para los agentes de limpieza, las ceras y los pulimentos de pisos son diferentes compuestos de C4-perfluorado, surfactantes a base de telómeros y polímeros, poliéteres fluorados y un cambio a ceras más suaves que no requieren el uso de compuestos de PFOS.

Pinturas y barnices

Los surfactantes fluorados suelen ser mucho más costosos que las alternativas comparadas con otros surfactantes. Por esa razón, los fluorosurfactantes son los únicos utilizados con fines especiales en pintura y barnices, cuando es necesario obtener una tensión superficial baja y donde otras alternativas no pueden lograrlo, por ejemplo, en un producto que requiera una superficie sumamente tersa.

Dispositivos médicos

Cerca del 70% de los videoendoscopios del mundo contienen un filtro de color CCD que contiene una pequeña cantidad de PFOS. El PFOS se utiliza también como dispersante eficaz cuando se incorporan agentes de contraste en una capa de copolímeros de tetrafluoroetileno de etileno (ETFE). El PFOS desempeña una

función esencial en la producción de ETFE radioopaco, que permite lograr niveles de exactitud y precisión requeridos en los dispositivos médicos (por ejemplo, catéteres radioopacos, como los utilizados en angiografía y los catéteres insertables).

Técnicamente es posible producir filtros CCD que no contengan PFOS utilizables en el nuevo equipo. Sin embargo, los 200.000 endoscopios existentes usan filtros que contienen PFOS. La eliminación gradual de los actuales endoscopios permitirá el uso de equipo que no utilice PFOS.

Espuma anti-incendios

Las espumas extintoras de incendios con fluorosurfactantes son muy eficaces para un incendio de combustible líquido en los aeropuertos o las refinerías/depósitos de petróleo. Actualmente, la mayoría de las espumas extintoras de incendios no se fabrican con PFOS sino telómeros/productos fluoroquímicos. En muchos países hay existencias de espumas extintoras de incendios que contienen PFOS.

Fabricantes, distribuidores y usuarios de agentes extintores de incendios que son espumas acuosas que forman una película y sus componentes han creado una asociación comercial sin fines de lucro, Fire Fighting Foam Coalition (FFFC). La FFFC ayuda a garantizar la difusión de información exacta a las industrias acerca de las alternativas del PFOS, que incluyen productos basados en los telómeros.

Enchapado metálico

La asociación industrial ZVO de Alemania expone la disponibilidad de productos alternativos que no utilizan PFOS de 10 proveedores alemanes. Tres de esas alternativas son productos químicos fluorados y siete son productos químicos que no contienen flúor. No se dispone de información exacta acerca de cuáles son esos productos químicos. Los 10 productos se pueden utilizar para cromado decorativo, para el cual ya existen procesos alternativos a base de cromo (III).

Sustancias y procesos alternativos; tecnología y costos

Posibles productos químicos, procesos o productos alternativos para distintos usos. Si no se dispone de un producto químico alternativo, ¿se puede cambiar el proceso o el producto? ¿Es esencial ese producto? El análisis consiguiente versaría sobre la evaluación de la viabilidad técnica y la durabilidad de las alternativas para diferentes aplicaciones, la evaluación socioeconómica de las alternativas, las diferencias entre las sucursales, el tamaño de la empresa, los países y las regiones; la necesidad del producto; las restricciones económicas y los costos para la sociedad. Por último, se mencionarán los aspectos que atañen al medio ambiente, a la salud y a la seguridad. Con frecuencia faltan datos públicos en relación con las propiedades ambientales de las alternativas comparadas con el propio PFOS, que es también una de las razones por las cuales no es conveniente aplicar criterios de selección rígidos.

7. CONCLUSIONES

Después de analizar los estudios experimentales y observacionales realizados en animales y en humanos respectivamente sobre la exposición al PFOS, y de proponer su clasificación de riesgo, así como exponer la logística del funcionamiento de la legislación mexicana sobre sustancias químicas peligrosas, podemos decir que:

Se logró estandarizar una metodología que incluye el análisis crítico de datos experimentales y observacionales para poder clasificar el PFOS de acuerdo a criterios internacionales, ya que no existe una monografía IARC para consultar este dato.

La estrategia anterior permitió poder prescindir de la logística y tiempo normalmente requerido por la IARC para generar dicho documento, además de obtener la clasificación de riesgo correspondiente de acuerdo a los criterios antes mencionados, la cual da por resultado que el PFOS es un agente del Grupo 3, es decir que no es clasificable como cancerígeno para humanos.

La clasificación anterior se obtuvo considerando que los estudios observacionales aún no son muy abundantes, carecen de consideraciones en cuanto a factores confusores, requieren de mayor poder estadístico y la implementación de mejoras en su diseño, lo cual pudiera conducir a una diferente clasificación en el futuro.

Sin embargo, los estudios toxicológicos muestran efectos mutagénicos y genotóxicos en estudios *in vivo* e *in vitro*, así como bioacumulación y alta biopersistencia en el organismo humano en estudios observacionales, por lo que se hace necesario vigilar la evolución de nuevos estudios toxicológicos y promover su regulación en el país.

Se encontró que la reglamentación de sustancias químicas peligrosas en México, en especial la del PFOS, no está armonizada con los criterios internacionales, ya que en los países desarrollados existen restricciones al uso de esta sustancia solo por mostrar efectos *in vitro* e *in vivo*. Es decir que van más allá de los criterios CRETIB utilizados en la reglamentación actual utilizando principios precautorios.

Las evaluaciones de riesgo en la reglamentación de sustancias químicas peligrosas en México, no consideran características toxicológicas como la genotoxicidad, mutagenicidad, bioacumulación y biopersistencia de los agentes como el PFOS, así como tampoco las cantidades producida, importada o exportadas en el país de sustancias con potencial de exposición.

Existe ambigüedad al reportar los niveles producidos, importados o exportados, ya que las partidas arancelarias en el actual sistema de registro no discriminan por número CAS como hacen otros países, sino que éstas lo hacen por grandes familias de compuesto, por lo que no existen datos públicos discriminados, lo que dificulta el estudio del posible impacto ambiental de los agentes como el PFOS.

Ninguna dependencia de la CICOPRAFEST tiene atribuciones suficientes para recabar la información sobre los niveles de producción, importaciones y exportaciones de las sustancias químicas peligrosas contenidas en el INSQ, incluido el PFOS, por lo que no es posible establecer estrategias confiables para una adecuada reglamentación de este compuesto. Hasta el momento, la iniciativa del INSQ es voluntaria y no vinculante, por lo que, no se encuentran datos en la sección correspondiente al PFOS.

REFERENCIAS

ACS (1998) *Understanding Risk Analysis*, American Chemical Society. Available at: <http://www.apfo.org.uk/resource/item.aspx?RID=83436> (Accessed: 5 September 2016).

Adami, H. O., Berry, S. C. L., Breckenridge, C. B., Smith, L. L., Swenberg, J. A., Trichopoulos, D., Weiss, N. S. and Pastoor, T. P. (2011) 'Toxicology and epidemiology: Improving the science with a framework for combining toxicological and epidemiological evidence to establish causal inference', *Toxicological Sciences*, 122(2), pp. 223–234. doi: 10.1093/toxsci/kfr113.

Alexander, B. H. and Olsen, G. W. (2007) 'Bladder Cancer in Perfluorooctanesulfonyl Fluoride Manufacturing Workers', *Annals of Epidemiology*, 17(6), pp. 471–478. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.01.036.

Alexander, B. H., Olsen, G. W., Burris, J. M., Mandel, J. H. and Mandel, J. S. (2003) 'Mortality of employees of a perfluorooctanesulphonyl fluoride manufacturing facility', *Occupational and Environmental Medicine*, 60(10), pp. 722–729.

Arrieta-Cortes, R., Farias, P., Hoyo-Vadillo, C. and Kleiche-Dray, M. (2017) 'Carcinogenic risk of emerging persistent organic pollutant per fl uorooctane sulfonate (PFOS): A proposal of classi fi cation', *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 83, pp. 66–80.

Arsenault, G., Chittim, B., Ellis, D., Halldorson, T., Mabury, S., Mcalees, A., Mccrindle, R., Stock, N., Tomy, G. and Yeo, B. (2004) 'Nuclear Magnetic Resonance and LC / MS Characterization of Native and New Mass-labeled Fluorinated Telomer Alcohols , Acids and Unsaturated Acids', *Organohalogen Compounds*, 66, pp. 3965–3972.

Beck, U. (1992) *Risk Society, Towards a New Modernity*. London: Sage Publications.

Beck, U. (2002) *La sociedad del riesgo global*. Madrid.

Begley, T. H., White, K., Honigfort, P., Twaroski, M. L., Neches, R. and Walker, R. a (2005) 'Perfluorochemicals: potential sources of and migration from food packaging.', *Food additives and contaminants*, 22(10), pp. 1023–1031. doi: 10.1080/02652030500183474.

Benninghoff, A. D., Orner, G. A., Buchner, C. H., Hendricks, J. D., Duffy, A. M. and Williams, D. E. (2012) 'Promotion of hepatocarcinogenesis by perfluoroalkyl acids in rainbow trout', *Toxicological Sciences*, 125(1), pp. 69–78. doi: 10.1093/toxsci/kfr267.

Bodansky, D. (1991) 'Scientific Uncertainty and the Precautionary Principle', *Environment*, 33(7), pp. 4–44.

Bonefeld-Jorgensen, E. C., Long, M., Bossi, R., Ayotte, P., Asmund, G., Krüger, T., Ghisari, M., Mulvad, G., Kern, P., Nzulumiki, P. and Dewailly, E. (2011) 'Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study.', *Environmental health: a global access science source*. BioMed Central Ltd, 10(1), p. 88. doi: 10.1186/1476-069X-10-88.

Brust, P. (2004) 'New study finds cancer rate higher in C8-exposed areas', *The Parkersburg News and Sentinel*, 6 May. Available at: <https://www.fluoridealert.org/wp-content/pesticides/effect.pfos.class.news.38.htm>.

Butenhoff, J., Gaylor, D., Moore, J., Olsen, G., Rodricks, J., Mandel, J. and Zobel, L. (2004) 'Characterization of risk for general population exposure to perfluorooctanoate', *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 39(3), pp. 363–380.

Butenhoff, J. L., Chang, S. C., Olsen, G. W. and Thomford, P. J. (2012) 'Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in Sprague Dawley rats', *Toxicology*. Elsevier Ireland Ltd, 293(1–3), pp. 1–15. doi: 10.1016/j.tox.2012.01.003.

Butenhoff, J. L., Olsen, G. W. and Pfahles-Hutchens, A. (2006) 'The applicability of biomonitoring data for perfluorooctanesulfonate to the environmental public health continuum', *Environmental Health Perspectives*, 114(11), pp. 1776–1782. doi: 10.1289/ehp.9060.

Callon, M. (1984) 'Some elements of a sociology of translation: domestication of the scallops and the fishermen of St Brieuc Bay', *The Sociological Review*, 32(S1), pp. 196–233. doi: 10.1111/j.1467-954X.1984.tb00113.x.

Çelik, A., Eke, D., Ekinci, S. Y. and Yildirim, S. (2013) 'The protective role of curcumin on perfluorooctane sulfonate-induced genotoxicity: Single cell gel electrophoresis and micronucleus test', *Food and Chemical Toxicology*, 53, pp. 249–255. doi: 10.1016/j.fct.2012.11.054.

CICOPLAFEST (2004) 'Comisión intersecretarial para el control del proceso y uso de plaguicidas, fertilizantes y sustancias toxicas', pp. 4–48.

Cogliano, V. J., Baan, R. A., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B. and El Ghissassi, F. (2008) 'Use of mechanistic data in IARC evaluations', *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 49(2), pp. 100–109. doi: 10.1002/em.20370.

Cogliano, V. J., Baan, R. A., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, M. B., El Ghissassi, F. and Kleihues, P. (2004) 'The science and practice of carcinogen identification and evaluation', *Environmental Health Perspectives*, 112(13), pp. 1269–1274. doi: 10.1289/ehp.6950.

Cortinas, C. (2000) *Comunicación de riesgos para el manejo de sustancias peligrosas con énfasis en residuos peligrosos*. Mexico: Instituto Nacional de Ecología (INE-SEMARNAT).

Dutton, G. (2003) 'West Virginia ruling. Judge: DuPont chemical is toxic', *The Columbus Dispatch*, 8 May. Available at: <http://fluoridealert.org/news/west-virginia-ruling-judge-dupont-chemical-is-toxic/>.

Ekino, S., Susa, M., Ninomiya, T., Imamura, K. and Kitamura, T. (2007) 'Minamata disease revisited: An update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning', *Journal of the Neurological Sciences*, 262(1–2), pp. 131–144. doi: 10.1016/j.jns.2007.06.036.

Elcombe, C. R., Elcombe, B. M., Foster, J. R., Chang, S. C., Ehresman, D. J. and Butenhoff, J. L. (2012) 'Hepatocellular hypertrophy and cell proliferation in Sprague-Dawley rats from dietary exposure to potassium perfluorooctanesulfonate results from increased expression of xenosensor nuclear receptors PPAR α and CAR/PXR', *Toxicology*. Elsevier Ireland Ltd, 293(1–3), pp. 16–29. doi: 10.1016/j.tox.2011.12.014.

Eriksen, K. T., Sørensen, M., McLaughlin, J. K., Lipworth, L., Tjønneland, A., Overvad, K. and Raaschou-Nielsen, O. (2009) 'Perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate plasma levels and risk of cancer in the general danish population', *Journal of the National Cancer Institute*, 101(8), pp. 605–609. doi: 10.1093/jnci/djp041.

Fernández, A., Yarto, M. and Castro, J. (2004) *Las sustancias tóxicas persistentes*. México: Instituto Nacional de Ecología (INE-SEMARNAT).

Florentin, A., Deblonde, T., Diguio, N., Hautemaniere, A. and Hartemann, P. (2011) 'Impacts of two perfluorinated compounds (PFOS and PFOA) on human hepatoma cells: Cytotoxicity but no genotoxicity?', *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. Elsevier GmbH., 214(6), pp. 493–499. doi: 10.1016/j.ijheh.2011.05.010.

Forsyth, B. W., Horwitz, R. I., Acampora, D., Shapiro, E. D., Viscoli, C. M., Feinstein, A. R., Henner, R., Holabird, N. B., Jones, B. A., Karabelas, A. D. and et al. (1989) 'New epidemiologic evidence confirming that bias does not explain the aspirin/Reye's syndrome association', *Jama*, 261(17), pp. 2517–2524. doi: 10.1001/jama.1989.03420170061031.

Fromme, H., Tittlemier, S. A., Vo, W., Wilhelm, M. and Twardella, D. (2009) 'Perfluorinated compounds – Exposure assessment for the general population in western countries', *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212(3), pp. 239–270. doi: 10.1016/j.ijheh.2008.04.007.

Giesy, J. P. and Kannan, K. (2001) 'Global Distribution of Perfluorooctane Sulfonate in Wildlife', (517), pp. 1339–1342.

Gilliland, F. D. and Mandel, J. S. (1993) 'Mortality Among Employees of a Perfluorooctanoic Acid Production Plant', *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 35(9), pp. 950–954. Available at: http://journals.lww.com/joem/Fulltext/1993/09000/Mortality_Among_Employees_of_a_Perfluorooctanoic.20.aspx.

Grice, M. M., Alexander, B. H., Hoffbeck, R. and Kampa, D. M. (2007) 'Self-Reported Medical Conditions in Perfluorooctanesulfonyl Fluoride Manufacturing Workers', *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 49(7), pp. 722–729. doi: 10.1097/JOM.0b013e3180582043.

Guzelian, P. S., Victoroff, M. S., Halmes, N. C., James, R. C. and Guzelian, C. P. (2005) 'Evidence-based toxicology: a comprehensive framework for causation', *Human & Experimental Toxicology*, 24, pp. 161–201. doi: 10.1191/0960327105ht517oa.

Hagenaars, A., Knapen, D., Meyer, I. J., van der Ven, K., Hoff, P. and De Coen, W. (2008) 'Toxicity evaluation of perfluorooctane sulfonate (PFOS) in the liver of common carp (*Cyprinus carpio*)', *Aquatic Toxicology*, 88(3), pp. 155–163. doi: 10.1016/j.aquatox.2008.04.002.

Halpin, T. J., Holtzhauer, F. J., Campbell, R. J., Hall, L. J., Correa-Villasenor, A., Lanese, R., Rice, J. and Hurwitz, E. S. (1982) 'Reye's syndrome and medication use', *Jama*, 248(6), pp. 687–691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7097918>.

Hansen, K. J., Clemen, L. A., Ellefson, M. E. and Johnson, H. O. (2001) 'Compound-specific, quantitative characterization of organic fluorochemicals in biological matrices', *Environmental Science and Technology*, 35(4), pp. 766–770. doi: 10.1021/es001489z.

Hardell, E., Kärman, A., van Bavel, B., Bao, J., Carlberg, M. and Hardell, L. (2014) 'Case-control study on perfluorinated alkyl acids (PFAAs) and the risk of prostate cancer', *Environment International*. Elsevier Ltd, 63, pp. 35–39. doi: 10.1016/j.envint.2013.10.005.

Hawthorne, M. (2003a) 'DuPont chemical showing up in blood of children, adult. EPA wants to regulate the compound found in many household items', *The Columbus Dispatch*,

5 April. Available at: <https://www.fluoridealert.org/wp-content/pesticides/effect.pfos.class.news.17.htm>.

Hawthorne, M. (2003b) 'Internal Warnings. Industry memos show DuPont knew for decades that a chemical used to make Teflon is polluting workers and neighbors.', *The Columbus Dispatch*, 16 February. Available at: <http://www.ourstolenfuture.org/Commentary/News/2003/2003-0216-CD-perfluoro.htm>.

Hennekens, C. and Buring, J. (1987) *Epidemiology in Medicine, Epidemiology in Medicine*. Boston, Massachusetts: Lippincott Williams & Wilkins. Available at: <http://books.google.com/books?id=T3fx6XPm6DIC&printsec=frontcover%5Cnpapers://6d7233c7-0c7f-43d7-b776-a2bbe7398ece/Paper/p1531>.

Hill, A. B. (1965) 'The environment and disease: association or causation?', *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58(1), pp. 295–300. doi: DOI: 10.1016/j.tourman.2009.12.005.

Hurwitz, E. S. and Schonberger, L. B. (1987) 'Public Health Services study of Reye's syndrome and medication', *Jama*, 257, pp. 1905–1911.

IARC (2006) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Preamble.*, International Agency for Research on Cancer. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/CurrentPreamble.pdf> (Accessed: 30 October 2015).

INECC (2014) *Actualización del Inventario Nacional de Sustancias Químicas 2010-2013 Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático*. Ciudad de México. Available at: http://www.inecc.gob.mx/descargas/sqre/2014_actualizacion_insq.pdf.

Innes, K. E., Wimsatt, J. H., Frisbee, S. and Ducatman, A. M. (2014) 'Inverse association of colorectal cancer prevalence to serum levels of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in a large Appalachian population', *BMC Cancer*. *BMC Cancer*, 14(1), p. 45. doi: 10.1186/1471-2407-14-45.

Jacquet, N., Maire, M. A., Landkocz, Y. and Vasseur, P. (2012) 'Carcinogenic potency of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on Syrian hamster embryo (SHE) cells', *Archives of Toxicology*, 86(2), pp. 305–314. doi: 10.1007/s00204-011-0752-8.

Jensen, A. A. and Leffers, H. (2008) 'Emerging endocrine disrupters: Perfluoroalkylated substances', *International Journal of Andrology*, 31(2), pp. 161–169. doi: 10.1111/j.1365-2605.2008.00870.x.

Kannan, K., Corsolini, S., Falandysz, J., Fillmann, G., Kumar, K. S., Loganathan, B. G., Mohd, M. A., Olivero, J., Van Wouwe, N., Yang, J. H. and Aldous, K. M. (2004) 'Perfluorooctanesulfonate and related fluorochemicals in human blood from several countries', *Environmental Science and Technology*, 38(17), pp. 4489–4495. doi: 10.1021/es0493446.

Kannan, K., Newsted, J., Halbrook, R. S. and Giesy, J. P. (2002) 'Perfluorooctanesulfonate and related fluorinated hydrocarbons in mink and river otters from the United States', *Environmental Science and Technology*, 36(12), pp. 2566–2571. doi: 10.1021/es0205028.

Koch, R. (1882) 'Die aetiologie der tuberculosis', *Berlin Klinische Wochenschrift*, (19), pp. 5–37.

Koch, R. (1893) 'Über den augenblicklichen Stand der bakteriologischen Choleradiagnose', *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*, 14(1), pp. 319–338. doi: 10.1007/BF02284324.

Lema, I. I. (2003) 'La evaluación de riesgo por sustancias tóxicas', *Gaceta Ecológica, Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales*, (69), pp. 45–56. Available at: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53906903>.

Licoppe, C. (1996) *La Formation de la pratique scientifique: le discours de l'expérience en France et en Angleterre: 1630-1820*. Paris: La Découverte. Available at: http://catalogue.ub.edu/record=b1566512~S1*cat.

Liu, C., Chang, V. W. C., Gin, K. Y. H. and Nguyen, V. T. (2014) 'Genotoxicity of perfluorinated chemicals (PFCs) to the green mussel (*Perna viridis*)', *Science of the Total Environment*. Elsevier B.V., 487(1), pp. 117–122. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.04.017.

Loewen, M., Wania, F., Wang, F. and Tomy, G. (2008) 'Altitudinal transect of atmospheric and aqueous fluorinated organic compounds in Western Canada', *Environmental Science and Technology*, 42(7), pp. 2374–2379. doi: 10.1021/es702276c.

Martin, J. W., Asher, B. J., Beesoon, S., Benskin, J. P. and Ross, M. S. (2010) 'PFOS or PreFOS? Are perfluorooctane sulfonate precursors (PreFOS) important determinants of human and environmental perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure?', *Journal of Environmental Monitoring*, 12(11), pp. 1979–2004. doi: 10.1039/c0em00295j.

Meyer, E. (1999) *Chemistry of hazardous materials, Journal of Hazardous Materials*. Prentice Hall. doi: 10.1016/0304-3894(77)85023-1.

Midasch, O., Drexler, H., Hart, N., Beckmann, M. and Angerer, J. (2007) 'Transplacental exposure of neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study', *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 80(7), pp. 643–648.

Montgomery, J. (2004) 'EPA will conduct studies of C-8. DuPont Co. uses chemical in Teflon', *The News Journal*, 25 June. Available at: <http://www.fluoridealert.org/wp-content/pesticides/effect.pfos.class.news.51.htm>.

National Research Council Staff (1983) *Risk assessment in the Federal Government: Managing the process*. Washington, DC.: National Academies Press. doi: 10.17226/366.

Obo, H., Takeuchi, N. and Yasuoka, K. (2013) 'Decomposition of Perfluorooctanoic Acid in Water Using Multiple Plasma Generation', *IEEE Transactions on Plasma Science*, 41(12), pp. 3634–3639.

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2002) *Hazard assessment of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its salts. ENV/JM/RD(2002)17/FINAL. Joint meeting of the chemicals committee and the working party on chemicals, pesticides, and biotechnology, Environment Directorate, Organisation for Economic Co.* Available at: <http://www.oecd.org/dataoecd/23/18/2382880.pdf> (Accessed: 8 July 2016).

Olsen, G. W., Burlew, M. M., Marshall, J. C., Burriss, J. M. and Mandel, J. H. (2004) 'Analysis of episodes of care in a perfluorooctanesulfonyl fluoride production facility.', *Journal of Occupational and Environmental Medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*, 46(8), pp. 837–846. doi: 10.1097/01.jom.0000135546.70469.87.

Olsen, G. W., Church, T. R., Miller, J. P., Burriss, J. M., Hansen, K. J., Lundberg, J. K., Armitage, J. B., Herron, R. M., Medhdizadehkashi, Z., Nobiletti, J. B., O'Neil, E. M., Mandel, J. H. and Zobel, L. R. (2003) 'Perfluorooctanesulfonate and other fluorochemicals in the serum of American Red Cross adult blood donors', *Environmental Health Perspectives*, 111(16), pp. 1892–1901. doi: 10.1289/ehp.6316.

Pastoor, T., and Stevens, J. (2005) 'Historical perspective of the cancer bioassay', *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 31(Suppl. 1), pp. 129–140.

Paul, A. G., Jones, K. C. and Sweetman, A. J. (2009) 'Article A First Global Production , Emission , And Environmental Inventory For Perfluorooctane Sulfonate A First Global Production , Emission , And Environmental Inventory For Perfluorooctane Sulfonate', *Environmental Science & Technology*, 43(2), pp. 386–392. doi: 10.1021/es802216n.

Pesatori, A. C., Consonni, D., Bachetti, S., Zocchetti, C., Bonzini, M., Baccarelli, A. and Bertazzi, P. A. (2003) 'Short- and long-term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident".', *Industrial health*, 41, pp. 127–138. doi: 10.2486/indhealth.41.127.

Plunkett, R. J. (1986) 'The History of Polytetrafluoroethylene: Discovery and Development', in Seymour, R. B. and Kirshenbaum, G. S. (eds) *High Performance Polymers: Their Origin and Development*. New York/Amsterdam/London: Springer Netherlands, pp. 261–266.

Popper, K. (1959) 'The Logic of Scientific Discovery', *Physics Today*. 2006th edn. New York, NY: Routledge, 12(11), pp. 53–54. doi: 10.1063/1.3060577.

Post, G. B., Cohn, P. D. and Cooper, K. R. (2012) 'Perfluorooctanoic acid (PFOA), an emerging drinking water contaminant: A critical review of recent literature', *Environmental Research*, 116, pp. 93–117. doi: 10.1016/j.envres.2012.03.007.

Potter, M. (1963) 'Percivall Pott's contribution to cancer research', *National Cancer Institute Monograph*, 10, pp. 1–13.

Qian, G. S., Ross, R. K., Yu, M. C., Qian, G., Ross, R. K., Yu, M. C., Yuan, J., Gao, Y., Henderson, B. E., Wogan, G. N. and Groopman, J. D. (1994) 'A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. A Follow-Up Markers of China1', *Cancer Epidemiol Biomarker*, 3(February), pp. 3–10.

Ridder, K. (2003) 'Scotchgard working out recent stain on its business.', *The Mercury News*, 22 June. Available at: <http://fluoridealert.org/wp-content/pesticides/effect.pfos.class.news.30.htm>.

Sanderson, H., Boudreau, T. M., Mabury, S. A., Cheong, W. J. and Solomon, K. R. (2001) 'Ecological impact and environmental fate of perfluorooctane sulfonate on the zooplankton community in indoor microcosms', *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21(7), pp. 1490–1496.

Sarmiento, M. del R., Ortiz, E. and Alvarez, J. (2003) 'Emergencias ambientales asociadas a sustancias químicas en México', *Gaceta Ecológica, Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales*, (66), pp. 54–63.

Schulte, C. (2006) 'In-Thema: Perfluorierte Verbindungen', *Umweltchem Ökotox*, 18(3), pp. 149–150. doi: <http://dx.doi.org/10.1065/uwsf2006.07.121>.

SE (2013) *Acuerdo que establece la clasificación y codificación de mercancías cuya importación y exportación está sujeta a regulación por parte de las dependencias que integran la Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertiliza, Diario Oficial de la Federación*. Ciudad de México. Available at: <http://www.siicex.gob.mx/portalSiicex/SICETECA/Acuerdos/Regulaciones/CICLOPLAFEST/Original12042013.pdf>.

SHCP (2014) *ANEXO 22 de las Reglas de Carácter General en Materia de Comercio Exterior para 2014, publicadas el 29 de agosto de 2014., Diario Oficial de la Federación*. Ciudad de México.

SIGN (2012) *Checklist for Cohort and Case-control Studies*. Available at: www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html (Accessed: 8 July 2015).

Sinclair, E., Kim, S. K. Y. U. and Akinleye, H. B. (2007) 'Quantitation of Gas-Phase Perfluoroalkyl Surfactants and Fluorotelomer Alcohols Released from Nonstick Cookware and Microwave Popcorn Bags', *Environmental Science and Technology*, 41(4), pp. 1180–1185.

Sohlenius, A. K., Eriksson, A. M., Högström, C., Kimland, M. and DePierre, J. W. (1993) 'Perfluorooctane sulfonic acid is a potent inducer of peroxisomal fatty acid beta-oxidation and other activities known to be affected by peroxisome proliferators in mouse liver.', *Pharmacology and Toxicology*, 72, pp. 90–93.

Sperati, A. (1986) 'Polytetrafluoroethylene: History of its Development and Some Recent Advances', in Seymour, R. B. and Kirshenbaum, G. S. (eds) *High Performance Polymers: Their Origin and Development*. New York/Amsterdam/London: Springer Netherlands, pp. 267–278.

Squire, R. A. (1981) 'Ranking animal carcinogens: a proposed regulatory approach.', *Science (New York, N.Y.)*, 214(4523), pp. 877–80. doi: 10.1126/science.7302565.

Stockholm Convention (2011) Recommendations on the elimination of brominated diphenyl ethers from the waste stream and on risk reduction for perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) and its salts and perfluorooctanesulfonyl fluoride (PFOSF). In: *Fifth Meeting of the Conference of the Pa*. Geneva/Switzerland. Available at: <http://chm.pops.int/Implementation/NIPs/Guidance/GuidancefortheinventoryofPFOS/tabid/3169/Default.aspx>.

Stockholm Convention (2012) Guidance for the Inventory of Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) and related Chemicals Listed under the Stockholm Convention on Persistent

Organic Pollutants. Draft. Available at:
<http://chm.pops.int/Implementation/NIPs/Guidance/GuidanceonBATBEPfortheuseofPFOS/tabid/3170/Default.aspx> (Accessed: 5 September 2016).

Tabuenca, J. M. (1981) 'Toxic-Allergic Syndrome Caused By Ingestion of Rapeseed Oil Denatured With Aniline', *The Lancet*, 318(8246), pp. 567–568. doi: 10.1016/S0140-6736(81)90949-1.

Taves, D. R. (1968) 'Evidence that there are Two Forms of Fluoride in Human Serum', *Nature*, 217(5133), pp. 1050–1051. doi: 10.1038/2171050b0.

Tomatis, L., Aitio, A., Wilbourn, J. and Shuker, L. (1989) 'Human carcinogens so far identified', *Japanese Journal of Cancer Research*, 80(9), pp. 795–807. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2513295.

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). (2001) *An overview of Risk Assessment and RCRA. EPA530-F-00-032: Washington D.C.* Available at: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-04/documents/riskybiz.pdf> (Accessed: 5 September 2016).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). (2004) *Press Release. EPA Takes Enforcement Action Against DuPont For Toxic Substances Reporting Violations.* Available at: <https://yosemite.epa.gov/opa/admpress.nsf/b1ab9f485b098972852562e7004dc686/afdc5785fd9ee05585256ecb00522cee?OpenDocument> (Accessed: 5 September 2016).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). (2006) *EPA's baseline year summary report; US EPA 2010/2015 PFOA Stewardship Program.* Available at: <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/and-polyfluoroalkyl-substances-pfass-under-tsca#tab-3> (Accessed: 5 September 2016).

U.S. Public Health Service (1964) *Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service, Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service.* Washington, DC. Available at: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/history/index.htm.

Vassiliadou, I., Costopoulou, D., Ferderigou, A. and Leondiadis, L. (2010) 'Levels of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in blood samples from different groups of adults living in Greece', *Chemosphere*. Elsevier Ltd, 80(10), pp. 1199–1206. doi: 10.1016/j.chemosphere.2010.06.014.

Vieira, V. M., Hoffman, K., Shin, H. M., Weinberg, J. M., Webster, T. F. and Fletcher, T. (2013) 'Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: A geographic analysis', *Environmental Health Perspectives*, 121(3), pp. 318–323. doi: 10.1289/ehp.1205829.

Van De Vijver, K. I., Hoff, P. T., Das, K., Van Dongen, W., Esmans, E. L., Jauniaux, T., Bouquegneau, J. M., Blust, R. and De Coen, W. (2003) 'Perfluorinated Chemicals Infiltrate Ocean Waters: Link between Exposure Levels and Stable Isotope Ratios in Marine Mammals', *Environmental Science and Technology*, 37(24), pp. 5545–5550. doi: 10.1021/es0345975.

Waldbott, G. L. and Yiamouyiannis, J. (1977) 'Special Report. AAAS Fluoride symposium in Denver', *Fluoride*, 10(3), pp. 141–144.

Walters, M. W., Bjork, J. A. and Wallace, K. B. (2009) 'Perfluorooctanoic acid stimulated mitochondrial biogenesis and gene transcription in rats', *Toxicology*, 264(1–2), pp. 10–15. doi: 10.1016/j.tox.2009.07.003.

Wang, F., Liu, W., Jin, Y., Wang, F. and Ma, J. (2015) 'Prenatal and neonatal exposure to perfluorooctane sulfonic acid results in aberrant changes in miRNA expression profile and levels in developing rat livers', *Environmental Toxicology*, 30, pp. 712–723. doi: 10.1002/tox.

Wang, L. L.-Y., Hatch, M., Chen, C.-J., Levin, B., You, S., Lu, S., Wu, M.-H., Wu, W.-P., Wang, L. L.-Y., Wang, Q., Huang, G.-T., Yang, P.-M., Lee, H.-S. and Santella, R. M. (1996) 'Aflatoxin exposure and risk of hepatocellular carcinoma in Taiwan', *International Journal of Cancer*, 67(5), pp. 620–625. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960904)67:5<620::AID-IJC5>3.0.CO;2-W.

Wang, X., Zhao, G., Liang, J., Jiang, J., Chen, N., Yu, J., Wang, Q., Xu, A., Chen, S. and Wu, L. (2013) 'PFOS-induced apoptosis through mitochondrion-dependent pathway in human-hamster hybrid cells', *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 754(1–2), pp. 51–57. doi: 10.1016/j.mrgentox.2013.04.004.

Wang, Y., Zhang, X., Wang, M., Cao, Y., Wang, X., Liu, Y., Wang, J., Wang, J., Wu, L., Hei, T. K., Luan, Y. and Xu, A. (2015) 'Mutagenic effects of perfluorooctanesulfonic acid in gpt delta transgenic system are mediated by hydrogen peroxide', *Environmental Science and Technology*, 49(10), pp. 6294–6303. doi: 10.1021/acs.est.5b00530.

Wang, Z., Cousins, I. T., Scheringer, M., Buck, R. C. and Hungerbühler, K. (2014) 'Global emission inventories for C4-C14 perfluoroalkyl carboxylic acid (PFCA) homologues

from 1951 to 2030, Part I: Production and emissions from quantifiable sources', *Environment International*. Elsevier Ltd, 70, pp. 62–75. doi: 10.1016/j.envint.2014.04.013.

Ward, J. K. (2004) 'DuPont's C8 contamination widespread, EPA says', *The Charleston Gazette*, 20 July. Available at: <https://www.highbeam.com/doc/1P2-13861582.html>.

Ward, J. K. (2005) 'Wood residents oppose DuPont permits.', *The Charleston Gazette*, 25 October. Available at: <http://fluoridealert.org/news/wood-residents-oppose-dupont-permits/>.

Wilbourn, J. D., Haroun, L., Vainio, H. and Montesano, R. (1984) 'Identification of chemicals carcinogenic to man', *Toxicologic Pathology*, 12(4), pp. 397–399.

Yamagiwa, K. and Ichikawa, K. (1918) 'Experimental study of the pathogenesis of carcinoma', *Journal of cancer research*, 27, pp. 123–81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/406018>.

Yarto, M., Ize, I. and Gavilán, A. (2003) 'El Universo de las sustancias químicas peligrosas y su regulación para un manejo adecuado', *Gaceta Ecológica. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales.*, (69), pp. 57–66.

Yeung, L. W. Y., Guruge, K. S., Taniyasu, S., Yamashita, N., Angus, P. W. and Herath, C. B. (2013) 'Profiles of perfluoroalkyl substances in the liver and serum of patients with liver cancer and cirrhosis in Australia', *Ecotoxicology and Environmental Safety*. Elsevier, 96, pp. 139–146. doi: 10.1016/j.ecoenv.2013.06.006.

York, K. (2004) 'Group to help spread word about C8 project', *The Marietta Times*, 12 February. Available at: <http://www.fluoridealert.org/wp-content/pesticides/effect.pfos.class.news.29.htm>.

ANEXOS

RESPUESTA A SOLICITUD 0001000110515

Estimado Solicitante,

Me refiero a la solicitud de información número **0001000110515** mediante la cual requiere lo siguiente:

"Cantidad de PFOS (Perfluoro-Octan-Sulfonato) que se produce, importa y/o exporta en México desde 1990 a la fecha (2015), en toneladas por mes de ser posible."

Al respecto, y con fundamento en los artículos 2, Apartado B, fracción XVI, y 26 del Reglamento Interior de la Secretaría de Economía, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 22 de noviembre de 2012 y sus posteriores reformas; 1, 2, 3 fracción III, 4 fracciones I, II y V, 40 y 42 de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental me permito comentarte lo siguiente:

I.- Se pone a disposición la información que obra en archivos:

En el archivo en formato Excel denominado "Volumen 1997-2002" encontrará dos libros con el nombre "Perfluoro 1997-2002 importación" y "Perfluoro 1997-2002 exportación", el primero contienen la cantidad de mercancía importada bajo la fracción arancelaria 3824.71.01 y el segundo contiene la cantidad de mercancía exportada al amparo de la fracción arancelaria 3824.71.01.

Asimismo, le comento que la información solicitada a partir del año 2003 es de carácter público y podrá consultarla en el Sistema de Información Arancelaria Vía Internet (SIAVI), el SIAVI condensa información de diversas fuentes y su finalidad es apoyar a los exportadores e importadores, a los servidores públicos y a cualquier persona interesada en el comercio exterior, mediante un portal de fácil acceso y con los requerimientos informativos que estos pudieran necesitar.

El SIAVI se encuentra disponible en la página de internet: <http://www.economia-snci.gob.mx/>



Por medio del SIAVI se puede conocer la siguiente información:

1. Aranceles y Normatividad: El SIAVI brinda información sobre los aranceles e impuestos por fracción arancelaria que México aplica a otros países. Asimismo, permite conocer detalles sobre la normatividad específica aplicable a la fracción arancelaria solicitada, así como el arancel que México cobra a cada uno de los socios comerciales con quienes ha celebrado un TLC o acuerdo comercial. En seguida se muestra gráficamente la opción que se requiere seleccionar:

CONSIDERACIONES IMPORTANTES: El SIAVI le proporciona la evolución de la fracción(es) arancelaria(s) de su interés a lo largo del tiempo la Tarifa de Impuesto General de Importación y Exportación a sufrido importantes cambios

2. Estadísticas Anuales: Antes de la obtención de las estadísticas como tal, la presente herramienta nos permite conocer la evolución o modificaciones que ha tenido la fracción arancelaria. Posteriormente, se presentan las estadísticas anuales de las exportaciones de México al mundo, desglosado en total y por país, así como las importaciones de la fracción arancelaria seleccionada, también en total y por país de origen. La información se pone a disposición por valor (dólares americanos) y por volumen (unidad de medida correspondiente, kilogramos, por ejemplo), también podrá obtener sugerencias de páginas donde se puede obtener las estadísticas y aranceles que algunos países aplican a México. La opción a elegir es la que se muestra a continuación:

3. Estadísticas Mensuales: Es similar a la anterior, sólo con la diferencia de que abajo del menú "Estadísticas Mensuales" se pone a disposición del usuario la información desde 2003 al último año transcurrido (en este caso, 2015), y el sistema desglosará la información por mes, en valor y volumen, por país o total, tanto de importaciones, como de exportaciones.



SE SECRETARÍA DE ECONOMÍA

SIAMI SISTEMA DE INFORMACIÓN ARANCELARIA VÍA INTERNET

SIAMI 4

Capítulo 4

Partida

Subpartida

Fracción

08 Frutas comestibles: cortezas de agrós o de melones.
0811 Frutas y otros frutos, sin cocer o cocidos en agua o vapor, congelados, incluso con adición de azúcar u otro edulcorante.
0811.10 - Frutas (frutillas).
0811.10.01 - Frutas (frutillas).

SE/CEX

SIEM

B2B

SIC-AGRO

Aranceles y normatividad

Estadísticas Anuales

Estadísticas Mensuales

Empresas

Fracción - Estadísticas Anuales (08111001)

Reportar a Bases | Impresión

CONSIDERACIONES IMPORTANTES: El SIAMI le proporciona la evolución de la fracción(es) arancelaria(s) de su interés, como apoyo al análisis de la información estadística y dado que a lo largo del tiempo la Tarifa de Impuesto General de Importación y Exportación a sufrido importantes cambios, en especial 2007 y 2012.

Una característica a resaltar del sistema en general es que permite imprimir la información de los criterios que se desean consultar, o bien, exportar a Excel, permitiéndole a los usuarios procesar la información de acuerdo a sus necesidades.

SE SECRETARÍA DE ECONOMÍA

SIAMI SISTEMA DE INFORMACIÓN ARANCELARIA VÍA INTERNET

SIAMI 4

Capítulo 4

Partida

Subpartida

Fracción

08 Frutas comestibles: cortezas de agrós o de melones.
0811 Frutas y otros frutos, sin cocer o cocidos en agua o vapor, congelados, incluso con adición de azúcar u otro edulcorante.
0811.10 - Frutas (frutillas).
0811.10.01 - Frutas (frutillas).

SE/CEX

SIEM

B2B

SIC-AGRO

Aranceles y normatividad

Estadísticas Anuales

Estadísticas Mensuales

Empresas

Fracción - Estadísticas Anuales (08111001)

Reportar a Bases | Impresión

Dicha información estadística es con la que se cuenta en esta Unidad Administrativa, la cual no se encuentra individualizada o personalizada a casos o situaciones específicos que pudieran llegar a justificar su clasificación.

Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.



INECC
INSTITUTO NACIONAL
DE ECOLOGÍA
Y CAMBIO CLIMÁTICO

COORDINACIÓN GENERAL
DE CONTAMINACIÓN Y SALUD AMBIENTAL

RJJ.200.0220

Ciudad de México a 17 de mayo de 2016



LIC. GERARDO ISRAEL GORDOA MÁRQUEZ
TITULAR DE LA UNIDAD EJECUTIVA DE ASUNTOS
JURÍDICOS, INFORMACIÓN Y TRANSPARENCIA
PRESENTE

Se hace referencia a la solicitud 1612100004516 del INFOMEX, en la cual el solicitante requiere que le sea suministrada información sobre la cantidad de PFOS (perfluoro-octan-sulfonato) y productos relacionados que se importa, manufactura y exporta en México, desde 1995 hasta la fecha (2016), en toneladas por año. El solicitante indica que, de acuerdo a las páginas 169 y 170 del libro *Las sustancias tóxicas persistentes*, publicado por el Instituto Nacional de Ecología en 2004, en las cuales se señala que "el INE ha iniciado la obtención de datos concernientes a la importación, manufactura y exportación de productos relacionados con PFOS con el fin de cumplir con los acuerdos tomados en noviembre de 2002 en la 34ª reunión de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE)", son facultades y atribuciones del INECC la presentación y/o publicación de los datos solicitados.

Al respecto, aclaramos que de acuerdo al artículo 22 del Estatuto Orgánico del Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de octubre de 2013, la Coordinación General de Contaminación y Salud Ambiental carece de facultades concerniente a la presentación y/o publicación de datos sobre importación, manufactura o exportación de sustancias químicas, incluido los PFOS y compuestos relacionados. Para consultar la disponibilidad de datos sobre importación y exportación se recomienda contactar a la Secretaría de Economía, quien opera el Sistema de Información Arancelaria Vía Internet (SIAVI), o a la Dirección General de Aduanas del Servicio de Administración Tributaria, que cuenta con una base de datos sobre los pedimentos aduanales de los productos que se importan o exportan en México.

Con respecto a la información de manufactura, le comentamos que hasta la fecha no existe en nuestro país ninguna dependencia que tenga la atribución de reunir los datos sobre las sustancias químicas producidas en México. Considerando este vacío en la regulación, el INECC, desde 2007 ha impulsado la construcción y actualización del Inventario Nacional de Sustancias Químicas, así como una propuesta para crear el Registro Nacional de Sustancias Químicas, con el objetivo de controlar las sustancias industriales en comercio en el país. Una descripción más amplia sobre



INECC
INSTITUTO NACIONAL
DE ECOLOGÍA
Y CAMBIO CLIMÁTICO

COORDINACIÓN GENERAL
DE CONTAMINACIÓN Y SALUD AMBIENTAL

RJJ.200. 0220

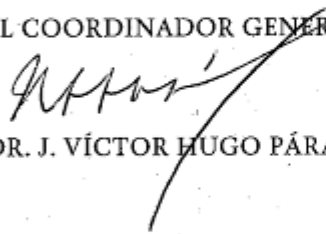
Ciudad de México a 17 de mayo de 2016

estos instrumentos se puede consultar en la siguiente liga:
http://inecc.gob.mx/descargas/sqre/2014_actualizacion_insq.pdf.

Finalmente, adjuntamos al presente las consultas realizadas al Sistema del Inventario Nacional de Sustancias Químicas, operado por el INECC, para las siguientes identificaciones CAS, indicados en la citada solicitud: ácido perfluoro-octan-sulfonato 1763-23-1, sal de amonio del ácido perfluoro-octan-sulfonato 29081-56-9, sal de potasio del ácido perfluoro-octan-sulfonato 2795-39-3 y sal de litio del ácido perfluoro-octan-sulfonato 29457-72-5

Aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

EL COORDINADOR GENERAL


DR. J. VÍCTOR HUGO PÁRAMO FIGUEROA

C.c.e.p. Dra. María Amparo Martínez Arroyo, Directora General del Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático.

Dr. Arturo Gavilán García, Director de Investigación para el Manejo Sustentable de Sustancias Químicas, Productos y Residuos.

RJJ.700.-226/16
AGG/MAMC/AMC

Sistema de Inventario Nacional de Sustancias Químicas

CAS: 29081-56-9

Resultado de la búsqueda:

No hay resultados para la búsqueda

- Introducción
- Identidad Química
 - » Número CAS
 - » Número ONU
 - » Nombre Químico
 - » Símbolo o Nombre Comercial
- Datos Económico-logísticos
 - » Biodegradabilidad
 - » Persistencia
 - » Toxicidad
 - » Solubilidad

4 Actualizar Actualiza

Última Actualización: Viernes, 06 de Febrero de 2015 12:14



AGENCIA DEL INECC ÁREAS DEL INSTITUTO PUBLICACIONES ESTUDIOS Y ASesorÍAS CENTRO DOCUMENTAL TRANSPARENCIA

Inicio » Síntesis » Sistema Inventario Nacional de Sustancias Químicas

Sistema de Inventario Nacional de Sustancias Químicas

CAS: 2795-39-3

Resultado de la búsqueda:

No hay resultados para la búsqueda

- Introducción
- Identidad Química
 - Número CAS
 - Número ONU
 - Nombres Químicos
 - Etiquetas o Nombres Comerciales
- Datos Económico-logísticos
 - Biodegradabilidad
 - Persistencia
 - Toxicidad
 - Solubilidad

Inicio » Arriba

Última Actualización: Veracruz, 06 de Febrero de 2017 12:14

Sistema de Inventario Nacional de Sustancias Químicas

CAS: 29457-72-5

Resultado de la búsqueda:

Sustancias Químicas	
No. CAS:	29457-72-5
Nombre Químico:	Ácido 1-octanosulfónico, 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-heptadecafluoro-, sal de litio (1:1)
Fórmula Química:	C ₈ H ₁₁ FO ₁₁ SLi
Trazabilidad:	Litado TEC y ANIQ
Inventario Estados Unidos (TSCA):	Incluido
Sustancias Vinculadas con Emergencias Químicas (De la PROFEPA):	No incluido
Nombre Comercial:	- Sulfonite (sulfonato de perfluorooctano de litio) perfluoro de litio-1-octanosulfonato Fluorsol FC 94 - <i>Ref. Chemical Abstracts Service</i> FT 208 - <i>Ref. Chemical Abstracts Service</i> Lithium (perfluorooctanesulfonate) - <i>Ref. Chemical Abstracts Service</i> Lithium (perfluorooctyl)sulfonate - <i>Ref. Chemical Abstracts Service</i> Lithium perfluoro-1-octanesulfonate - <i>Ref. Chemical Abstracts Service</i>
Sinónimos:	Perfluorooctanesulfonic acid lithium salt - <i>Ref. Chemical Abstracts Service</i> 1-Octanesulfonic acid 11223344556677888-heptadecafluoro- lithium salt (BCNCL) - <i>Ref. Chemical Abstracts Service</i> Ácido 1-octanosulfónico, 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-heptadecafluoro-, sal de litio
	Ver CAS Bases
	Estructura Molecular
	<chem>HO3S-(CF2)7-CF3</chem>
	Li

[Descargar consulta](#)

» [Introducción](#)

[Identidad Química](#)

» [Número CAS](#)

» [Número ONU](#)

» [Nombre Químico](#)

» [Sinónimo o Nombre Comercial](#)

[Datos Ecotoxicológicos](#)

» [Biodegradación](#)

[Persistencia](#)

[Toxicidad](#)

[Solubilidad](#)

Sistema de Inventario Nacional de Sustancias Químicas

CAS: 1763-23-1

Resultado de la búsqueda:

Sustancias Químicas	
No. CAS:	1763-23-1
Nombre Químico:	Ácido 1-octanosulfónico, 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-
Fórmula Química:	C ₈ H ₁₇ FO ₈ S
Traxabilidad:	listado DGGCARETC
Inventario Estados Unidos (TSCA):	Incluido
Sustancias Vinculadas con Emergencias Químicas (De la PROFEPA):	No incluido
Nombre Comercial:	- ÁCIDO SULFÓNICO ácido Perfluoro-octilsulfónico perfluoro-n-octanosulfónico 1-ácido perfluoro-octanosulfónico 1-Perfluoro-octanosulfonic acid - Ref. Chemical Abstracts Service 1122344556677888-Heptafluoro-1-octanosulfonic acid - Ref. Chemical Abstracts Service EP 101 - Ref. Chemical Abstracts Service Ehog EF 101 - Ref. Chemical Abstracts Service Heptafluoro-1-octanosulfonic acid - Ref. Chemical Abstracts Service Heptafluoro-octanosulfonic acid - Ref. Chemical Abstracts Service Perfluoro-n-octanosulfonic acid - Ref. Chemical Abstracts Service Perfluoro-octanosulfonic acid - Ref. Chemical Abstracts Service Perfluoro-octylsulfonic acid - Ref. Chemical Abstracts Service 1-Octanosulfonic acid heptafluoro- (6CI) - Ref. Chemical Abstracts Service Ácido 1-octanosulfónico, heptafluoro-
Sinónimos:	Ver CAS Homótopos
	Estructura Molecular
	HO 3S - (CF 2) 7 - CF 3

[Descargar consulta](#)

» [Introducción](#)

» [Identidad Química](#)

» [Número CAS](#)

» [Número ONU](#)

» [Nombre Químico](#)

» [Sinónimo o Nombre Comercial](#)

» [Datos Ecotoxicológicos](#)

» [Biodegradación](#)

» [Persistencia](#)

» [Toxicidad](#)

» [Solubilidad](#)