



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: LINDANO I. IMPACTO EN LA SALUD
Y EL MEDIO AMBIENTE**

Autor: Miguel López García

Fecha: Junio 2020

Tutor: María Inmaculada Valverde Asenjo

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT/PALABRAS CLAVES/KEY WORDS	3
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS.....	4
MATERIALES Y MÉTODOS	4
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
1. ¿QUÉ ES EL LINDANO?	5
2. SÍNTESIS, PRODUCCIÓN, USO Y APLICACIONES	6
3. PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS	8
4. MEDIO AMBIENTE: TRANSPORTE, DISTRIBUCIÓN, TRANSFORMACIÓN	10
5. EFECTOS EN LA SALUD HUMANA.....	14
5.1 TOXOCINÉTICAS	14
5.2. EFECTOS SISTÉMICOS.....	16
5.3. CÁNCER	17
CONCLUSIÓN	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20

RESUMEN/ABSTRACT/PALABRAS CLAVES/KEY WORDS

RESUMEN:

El lindano es un plaguicida organoclorado fabricado y utilizado extensamente en numerosos países durante muchos años por su eficacia como insecticida, cuyos efectos nocivos tanto para la salud humana como para en el medio ambiente no se descubrieron hasta tiempo después cuando el problema ya estaba instaurado. Causante de muchos problemas de salud, desde afecciones neurológicas hasta cáncer, debido, no solo a su toxicidad, si no a sus propiedades fisicoquímicas que le permiten permanecer largo tiempo en los organismos y medio ambiente, le convierten no solamente en un problema local, sino en un problema global por su capacidad de transporte a grandes distancias. La exposición humana, vinculada inicialmente al trabajo en las fábricas de producción y en áreas de cultivo, aparece hoy día asociada al depósito incontrolado de los residuos de fabricación, actualmente sometido a estricta normativa, prohibiendo su producción, uso y comercio. En esta revisión bibliográfica se realiza un estudio sobre el lindano con el objetivo de poner de manifiesto los problemas que puede ocasionar tanto en los ecosistemas como la salud humana.

ABSTRACT:

Lindane is an organochlorine pesticide manufactured in large quantities for many years in , which secondary effects in humans and environment were not discovered until the problem were established. Source of many health problems, from neurological diseases to cancer, associated not only to the toxicity, also associated to his own chemical characteristics, which conferred lindane the possibility to remain in organism and environment for a very long time turning into a global issue due to its extreme mobility. Human exposure principally caused by working in factory and in crops appears associated to uncontrolled manufacturing waste, under severe regulation, forbidding its production, use and trade. In this bibliographic review a study about lindane will be done to demonstrate the issues caused in environment and human health.

PALABRAS CLAVE: Lindano, isómeros de HCH, HCH grado técnico, plaguicida organoclorado, persistencia, vertedero, bioacumulación, toxicidad.

KEY WORDS: Lindane, HCH isomers, technical HCH, organochlorine pesticide, persistence, dumping site, bioaccumulation, toxicity.

INTRODUCCIÓN

El lindano es un plaguicida de síntesis muy utilizado durante la segunda mitad del siglo XX (Vijgen 2006). Pertenece a los denominados Contaminantes Orgánicos Persistentes COP (en inglés *Persistent Organic Pollutants*, POPs) que incluyen sustancias de uso industrial como los bifenilos policlorados (BPC), conocidos plaguicidas como el DDT (dicloro difenil tricloroetano) o el propio lindano y subproductos generados de forma no intencionada en los procesos de combustión natural y/o antropogénica como las dioxinas, los furanos y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (MAGRAMA, 2012).

Los COP han sido muy utilizados por su valor como plaguicidas con el fin de evitar la pérdida de cultivos. Su producción entró en auge en parte impulsada por su bajo coste económico y en parte impulsada por la efectividad en su cometido ya que permanecen durante mucho tiempo en el ambiente (MAGRAMA, 2012). En particular, para el HCH técnico se ha estimado un uso mundial de unos 10 millones de toneladas entre 1948 y 1997 excediendo, con mucho, el uso de cualquier otro plaguicida (Vijgen, 2006).

Sin embargo, en los años 50 comienzan a percibirse los efectos nocivos de los COP sobre el medio ambiente primero y, después, en los 60 sobre la salud humana (Calvelo, 2008). Su peligrosidad está asociada a su carácter tóxico tanto para el hombre como para otros organismos vivos, bioacumulándose y biomagnificándose a través de la cadena trófica, debido a su persistencia ambiental que dificulta su degradación y su capacidad para ser transportados largas distancias, lejos de los lugares donde se han producido o utilizado (Calvelo, 2008).

En respuesta a esta situación, en la década de los 70 surgen diversas regulaciones y acuerdos nacionales e internacionales sobre los COP, que culminan en el 2004 con la entrada en vigor del Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes del PNUMA, Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (Calvelo, 2008; MAGRAMA, 2012).

Desde 2008 están prohibidos todos los usos y la producción del lindano en la Unión Europea (MAGRAMA, 2012).

Los residuos de la producción industrial de HCH técnico y lindano se consideraban inocuos por lo que su vertido no necesitaba autorización previa, diseminándose sin control desde las zonas de producción, contaminando suelos y aguas subterráneas, e imposibilitando conocer con precisión la composición de los residuos, cantidad y distribución espacial (Calvelo, 2008).

OBJETIVOS

Con esta revisión bibliográfica se realiza un estudio sobre el lindano con el objetivo general de poner de manifiesto los problemas que puede ocasionar tanto en los ecosistemas, siendo el principal su elevada persistencia, como en la salud humana. Para ello se tratarán los siguientes puntos:

- su identidad
- su síntesis, uso y aplicaciones, con especial referencia a su producción en España y la problemática asociada a la gestión de la producción y los residuos
- sus características químicas y, en particular, el papel de éstas en su comportamiento ambiental
- su dinámica ambiental: transporte, distribución, transformación
- su toxicidad, en particular, sus efectos en la salud humana

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica realizando distintas búsquedas en bases de datos online y literatura científica, como PubMed, Google Scholar, Science Direct, Scopus y Cochrane library.

También se han consultado y obtenido diversos textos de las páginas web de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Por último, se ha recurrido a la búsqueda de artículos en la revista Edafología, de la Sociedad Española de la Ciencia del Suelo (SECS).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. ¿QUÉ ES EL LINDANO?

El lindano es el nombre con el que se designa a un isómero del hexaclorociclohexano (HCH) cuya estructura es la de un ciclohexano, un ciclo de seis carbonos a los que se unen un cloro y un hidrógeno respectivamente, perteneciente al grupo de pesticidas organoclorados (OCPs), una serie de productos fitosanitarios destinados a la prevención y/o al control de las plagas que merman o dañan la producción agrícola (Concha Graña et al, 2008).

El HCH es también un compuesto clasificado como contaminante hidrofóbico orgánico, compuesto poco soluble en agua y bastante resistente a la degradación biológica, química y fotolítica, (Rodríguez Garrido et al, 2008), lo que le confiere características para ser compuesto que persisten durante mucho tiempo en el medio ambiente.

Tiene muchas isoformas o isómeros que se distinguirán entre ellos en la disposición espacial de los cloros, ya sea en axial o ecuatorial.

De entre estos isómeros, el **lindano** (Figura 1) es el isómero γ del hexaclorociclohexano, cuyos cloros están; tres en posición axial y tres en posición ecuatorial.

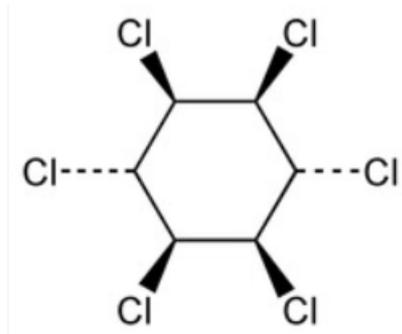


Figura 1. Estructura del HCH (IARC, 2018)

El resto de isómeros del HCH que han podido aislarse son: α -HCH, β -HCH, δ -HCH y ϵ -HCH (Figura 2). La mezcla de estos isómeros en proporciones estipuladas se conoce como HCH técnico utilizado como insecticida desde finales de la década de 1940 y a principios de la década de 1950, algunas compañías empezaron a aislar el lindano, (UNEP, 2006; Vijgen et al., 2011), dado que algunos isómeros del HCH técnico conferían características organolépticas indeseables a los cultivos resultando incomedibles (Vijgen et al., 2011).

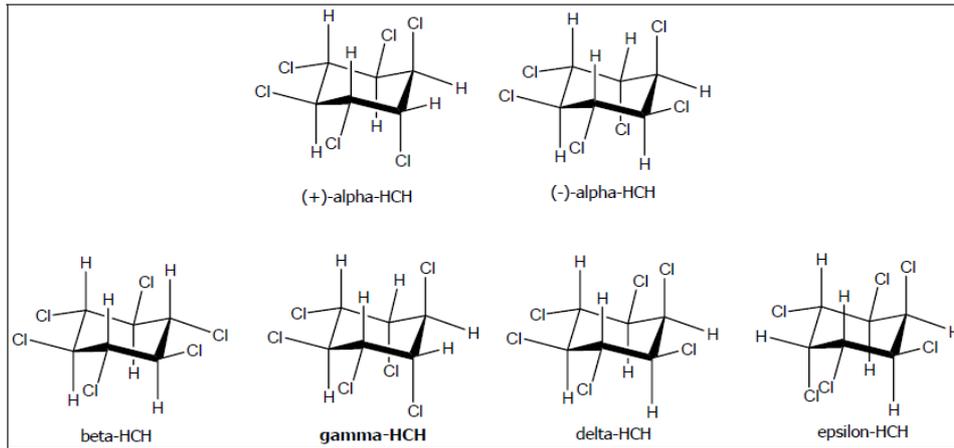


Figura 2. Isómeros de HCH (UNEP, 2006)

2. SÍNTESIS, PRODUCCIÓN, USO Y APLICACIONES

Descubierto por Michael Faraday en 1825, el HCH técnico se sintetiza inicialmente por la fotocloración del benceno, que da lugar a la mezcla de estereoisómeros. De estos isómeros solo el γ -HCH es el que tiene propiedades insecticidas.

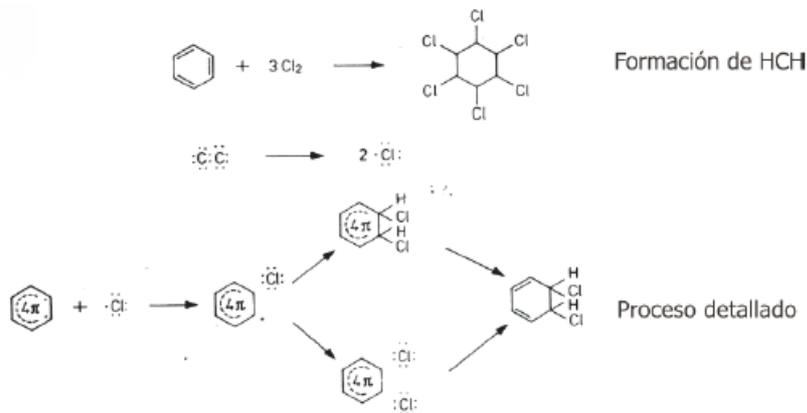


Figura 3. Proceso de formación del HCH (Calvelo, 2008)

En el proceso de formación, la luz ultravioleta y algunos activadores químicos (radicales libres de compuestos inestables como el hipoclorito de sodio), desplazan la reacción de una sustitución a una adición, posibilitando la homólisis de la molécula de cloro, esto permite que se forme el radical clorofenilo que inicia una cadena de reacciones que lleva a la homólisis de otras moléculas de cloro.

Se trata de un proceso exotérmico en el que se tiene que mantener la temperatura. (Calvelo, 2008).

Hay que evitar que la mezcla entre en contacto con algunos materiales, como el hierro, ya que no se produciría la adición (Vijgen, 2006).

La cantidad de lindano que se consigue con la fotocloración del benceno es de un 14%. Las proporciones del resto de isómeros tras este proceso son de un 65-70% para el isómero α -HCH, un 7-10% para el isómero β -HCH, un 7% aproximadamente para el isómero δ -HCH, un 1-2% para el isómero ϵ -HCH y además se consigue un 1-2% de otros componentes no importantes (Vijgen, 2006). El rendimiento de esta reacción es bajo, solo un 14% es lo que interesa, por lo que la producción de lindano conlleva muchos residuos de los otros isómeros. Este 86% isómeros de HCH no insecticidas pueden usarse como intermedios en la producción de triclorobenceno y ácido clorhídrico después en una instalación integrada. El triclorobenceno se usa en la síntesis de otros químicos. (WHO, 1991)

El método de producción puede diseñarse para que parte de los isómeros inactivos sean desechados, por lo que la cantidad de γ -HCH que se consigue es mayor, a esto se le conoce con el término de “HCH enriquecido” (Vijgen, 2006). Este enriquecimiento consiste en la refrigeración de la mezcla de isómeros de HCH, en el que cristalizan parte de los isómeros inactivos, mayormente el α -HCH. Estos cristales se retiran dando lugar a un compuesto con un 40% de γ -HCH (Calvelo, 2008)

Tras el enriquecimiento, el objetivo es seguir purificando la mezcla con el fin de llegar a la máxima concentración de lindano, para ello el HCH-técnico se extrae con metanol a 15-25 °C, el resto de los isómeros no son solubles y se eliminan por filtración, con esto se consigue que solo quede la cantidad de lindano que había en el HCH-técnico. Para eliminar el metanol se requiere de destilación a 80-100 °C. El lindano crudo se termina de purificar mediante una serie de filtraciones y el metanol se recupera para volver a ser usado. Este proceso de obtención de lindano es ineficiente ya que se generan muchos desechos de otro isómeros. Por cada tonelada de lindano se crean entre 6 y 10 toneladas de residuos constituidos por los otros isómeros del HCH además de otros compuestos químicos en los sitios de producción del lindano (Vigen, 2006) (PARAN, 2006).

La producción histórica del HCH técnico y del lindano tuvo lugar en muchos países europeos entre los cuales figuran los siguientes: República Checa, España, Francia, Alemania, Reino Unido, Italia, Rumania, Bulgaria, Polonia y Turquía, desde 1950 o antes, y se suspendió entre 1970 y 1990. También se han producido en otros países como, por ejemplo, Albania, Argentina, Austria, Azerbaiyán, Brasil, China, Ghana, Hungría, India, Japón, Rusia, Eslovaquia y los Estados Unidos y se estima que desde el año 1950 hasta el 2000 el uso mundial del lindano en los campos de la agricultura, la ganadería, la forestación y la salud humana, entre otros, alcanza aproximadamente 600.000 toneladas. (UNEP, 2006).

En España la producción en las zonas de Galicia, País Vasco y Aragón ha tenido mucha repercusión, debido al vertido incontrolado de los residuos de la fabricación de lindano, contaminando amplias zonas y forzando el gasto de millones de euros en la remediación de estas:

-En Galicia la empresa Zeltia realizó vertidos en la localidad de O Porriño, forzando a la construcción de una celda de seguridad para controlar el problema (Calvelo et al, 2008) (Vega, 2016).

-El problema del País Vasco se produjo por el vertido de los desechos de la producción de HCH técnico por parte de dos empresas en distintos emplazamientos, Nexana Celamerck, situada en Asua-Erandio, y Bilbao Chemicals, en Ansio-Barakaldo, entre las dos se calcula que vertieron alrededor de 82.000 toneladas de residuos (Calvelo et al, 2008).

-Por último, en Sabiñánigo (Aragón) la fábrica de Inquinosa realizó vertidos incontrolados sobre el vertedero de Sardas y el vertedero de Bailín, donde fueron necesarias la construcción de infraestructuras de seguridad para controlar el problema. Actualmente se llevan controles exhaustivos en las zonas cercanas gracias a un sistema de vigilancia y alerta (Gobierno de Aragón, 2016).

Se sabe que algunas de las cuencas hidrográficas en España afectadas son las del Tajo, Duero, Guadalquivir, Segura, Júcar, Miño-Sil, Guadiana, Ebro, Cantábrico-Oriental (Gobierno de Aragón).

El lindano ha sido utilizado como plaguicida de amplio espectro, que actúa por contacto, tanto para fines agrícolas como para no agrícolas. El lindano se ha utilizado para el tratamiento de semillas y suelos, aplicaciones foliares, el tratamiento de árboles y madera, y para luchar contra los ectoparásitos tanto en animales como en seres humanos. (Vega, 2016)

Tabla 1. Uso de lindano a nivel mundial solo en agricultura entre los años 1950 y 2000. (UNEP 2006)

Continente	Utilización (toneladas)
Europa	287.160
Asia	73.00
América	63.570
África	28.540
Oceanía	1.032
Total	435.500

Puede presentarse en distintas formulaciones comerciales (líquidas, sólidas, gaseosas) con ingredientes adicionales actuando como agentes humectantes, surfactantes, etc., que ayudan en la actividad insecticida. Se puede encontrar como polvo humedecido (90% del ingrediente activo), emulsión concentrada (20% de ingrediente activo), suspensiones en agua, disoluciones en disolventes orgánicos (50% del ingrediente activo); en polvo (0.5-2% del ingrediente activo), cebos preparados para utilizar, aerosoles, formulaciones especialmente preparadas para su uso en humanos o medicina veterinaria (Calvelo et al, 2008).

3. PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS

El lindano es un sólido blanco cristalino, volátil en aire, poco soluble en agua, muy soluble en disolventes orgánicos como alcohol etílico, éter etílico, benceno o cloroformo.

Las propiedades químicas y físicas de los isómeros más importantes de HCH se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 2. Propiedades físicas y químicas de los distintos isómeros de HCH.

Propiedad	Isómero		
	α -HCH	β -HCH	γ -HCH
Peso molecular	290.8	290.8	290.8
Densidad (Kg L ⁻¹)	1.87	1.89	1.85
Punto de fusión (°C)	157-160	309-310	112-113
Punto de ebullición (°C)	268	60	323
Presión de vapor ¹ (Pa a 20 °C)	5.3 10 ⁻³	4.3 10 ⁻³	2.9 10 ⁻³
Solubilidad en agua (mg L ⁻¹)	10	5	7.3
Solubilidad en metanol (g L ⁻¹)	16	23	74
Constante de la ley de Henry ² (Pa m ³ mol ⁻¹)	0.87	0.12	0.13
FBC ³ en humanos	20±8	527±140	19±9
FBC en animales acuáticos	2,6±0,5	2,9±0,3	2,5±0,4
Log K _{ow} ⁴	3.8	3.78	3.72

¹La presión de vapor se refiere a la presión que ejerce la fase gaseosa sobre la fase líquida en un sistema cerrado cuando ambas fases se encuentran en un equilibrio dinámico. Se utiliza como medida de volatilidad, conocemos la capacidad de cambio de fase en el medio, muy importante en los procesos de dinámica ambiental.

²La Ley de Henry anuncia que la cantidad de gas disuelta en un líquido a temperatura constante es proporcional a la presión parcial del gas sobre el líquido, lo que se traduce; un gas se disuelve en un líquido hasta un límite en el que se alcanza el equilibrio. Esto nos puede dar una idea de cómo se comporta el lindano en fase gaseosa y su solubilidad en distintos medios.

³FCB es el factor de bioconcentración, la capacidad de concentración de una sustancia en los tejidos de los organismos. La acumulación se produce cuando su valor es superior a 1.

⁴Logaritmo del coeficiente de reparto octanol-agua. Este coeficiente nos permite conocer el comportamiento de un soluto en mezclas bifásicas, como puede ser la solución del suelo.

Las propiedades físicas y químicas de los isómeros del HCH difieren entre sí dependiendo de la estructura química de las moléculas. Por ejemplo, el isómero β -HCH tiene una presión de vapor mucho menor y un punto de fusión y un factor de bioconcentración en la grasa humana (FBC) mucho mayor en comparación con los otros isómeros, atribuido a la posición ecuatorial que mantienen todos los cloros de la molécula de β -HCH, lo que le confiere la mayor estabilidad física y metabólica. En general, los isómeros de HCH son estables a la luz, altas temperaturas, agua caliente y ácidos; sin embargo, son declorados por álcalis. (Willet et al, 1998).

4. MEDIO AMBIENTE: TRANSPORTE, DISTRIBUCIÓN, TRANSFORMACIÓN

Tanto el lindano como el HCH técnico durante la segunda mitad del siglo XX fue utilizado indiscriminadamente sobre suelos de cultivo de todo el planeta, lo que ha posibilitado la llegada de estas moléculas a los ecosistemas y su consecuente distribución en los distintos compartimentos ambientales (Figura 4). En un principio los residuos que se creían inofensivos también fueron depositados en el medio ambiente.

En el aire se ha estimado una vida media de 2 a 3 días para el lindano, en ríos la semivida es de 3 a 30 días, mientras que en lagos es de 30 a 300 días, por último, en suelo la persistencia puede durar hasta 3 años (UNEP, 2006), y es en el suelo donde puede manifestar diferentes comportamientos (Calvelo, 2008). La hidrólisis y la fotólisis, no se consideran procesos importantes en la degradación del lindano e isómeros y la degradación se produce más rápidamente en condiciones aeróbicas que anaeróbicas (UNEP, 2006).

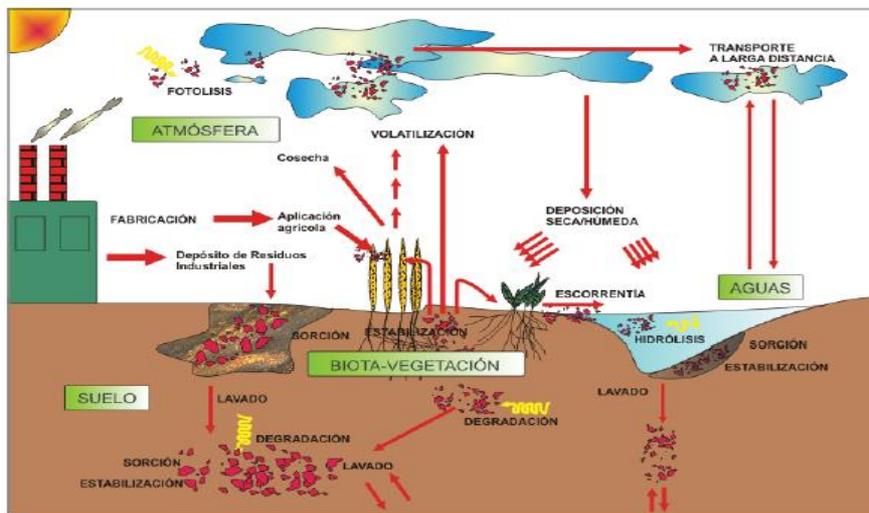


Figura 4. Procesos más importantes que sufren los isómeros de HCH en el medio ambiente (Calvelo, 2008).

En los suelos permanece la fracción más importante del plaguicida, donde puede sufrir distintos procesos, como retención, transporte o degradación. La retención implica una interacción entre el plaguicida y la fase sólida del suelo impidiendo su movimiento fuera de la matriz del suelo, (Rodríguez Garrido, 2009) hay tres procesos que predominan, el proceso de adsorción, definido como la acumulación de pesticida en la interfase suelo-agua e interfase suelo-aire, el proceso de absorción, referido a la entrada de una sustancia en la matriz del suelo (Calvelo, 2008) y la precipitación, donde se forma una nueva fase sólida (Rodríguez Garrido, 2009).

El lindano se queda retenido en los coloides del suelo: arcillas, óxidos y predominantemente materia orgánica (WHO, 1991), aunque en suelos con poca materia orgánica, el contaminante se une a óxidos de hierro y arcillas. La retención tiene lugar por distintos mecanismos que dependen de la naturaleza química y propiedades del plaguicida, del suelo y del medio (pH, contenido en agua, humedad...). Estos mecanismos son: intercambio iónico, enlaces de puente de hidrógeno, enlace catiónico, cambio de ligando, protonación, enlace covalente, retención física e interacciones hidrofóbicas (Calvelo, 2008). Los isómeros de HCH tiene un coeficiente de reparto suelo-agua alto, lo que indica afinidad por la materia orgánica (Calvelo, 2008).

El isómero más retenido en la fracción orgánica del suelo es el β -HCH, esto se debe a que es el más hidrófobo, por lo que es razonable que quede retenido en la fracción de suelo con mayor porcentaje en materia orgánica, que corresponde con los horizontes superficiales (Vega et al, 2008) (Rodríguez Garrido et al, 2008).

El lindano en el suelo se puede ver afectado por los procesos de transformación, por degradación abiótica o química, y por degradación biótica o biodegradación y esta última se lleva a cabo gracias a las enzimas bacterianas, fúngicas y vegetales en reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis. Algunos de los organismos que son capaces de llevar a cabo la degradación de lindano se incluyen en la Tabla 3.

Tabla 3. Especies de microorganismos capaces de degradar lindano. (WHO, 1991)

Bacterias	Hongos	Algas
Arthrobacter sp.	Penicillium sp.	Chlamydomonas sp.
Bacillus spsp.	Rhizopus sp	Chlorella sp.
Citrobacter sp.		
Clostridium sp.		
Enterobacter sp.		
Micromonospora sp		
Pseudomonas sp.		
Thermoactinomyces sp		

Los isómeros de HCH son biodegradados por deshalogenación reductiva o deshalogenación oxidativa, ambas termodinámicamente positivas (Calvelo, 2008).

La deshalogenación aumenta con el número de cloros que estén en posición axial, por lo que el orden de reactividad es β -HCH (ningún Cl en posición axial) < δ -HCH (1 Cl en posición axial) < α -HCH (2 Cl en posición axial) < γ -HCH (3 Cl en posición axial) (Rodríguez Garrido, 2009).

- La deshalogenación oxidativa se produce únicamente por microorganismos, conlleva la mineralización de HCH a CO₂, aunque de forma incompleta, formándose también fenoles en el proceso. Comienza con la formación de pentaclorociclohexeno (PeCCH) (compuesto 1, Figura 5) en una reacción de deshidrohalogenación, seguido de la formación de tetraclorociclohexeno (TeCCH) (compuesto 2, Figura 5) (Calvelo, 2008), que se puede formar por deshalogenación de PeCCH o dihaloeliminación de HCH (Rodríguez Garrido, 2009). A partir del TeCCH se forman bencenos clorados, fenoles clorados y ciclohexenoles clorados que terminan con la mineralización de HCH. Es llevada a cabo en condiciones aerobias.

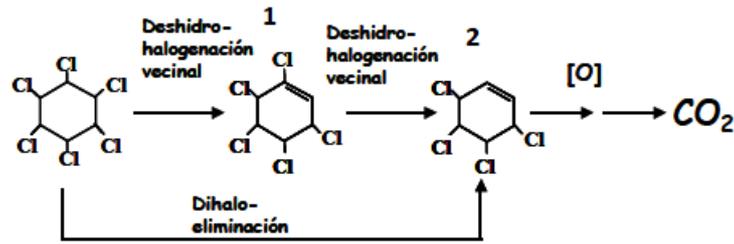


Figura 5. Ruta de degradación oxidativa de HCH, modificada de (Rodríguez Garrido, 2009)

- Por otra parte, la deshidrogenación reductiva puede ser abiótica o biótica. La degradación biótica se da en organismos metanogénicos que tienen un metal de transición coordinado a un tetrapirrol. En medio no celular un tetrapirrol actúa como catalizador y transportador de electrones siempre que haya una fuente de electrones externa. El proceso empieza con una dihaloeliminación vecinal que da lugar a TeCCH (compuesto 1, figura 6), este sufre otra dihaloeliminación para dar diclorohexadieno (DCCH) (compuesto 2, figura 6) que tras una deshidrohalogenación da lugar a monoclorobenceno (MCB) (compuesto 3, figura 6) (Calvelo, 2008). En medio biótico la reacción da lugar a benceno (compuesto 4, figura 6) como producto final (Rodríguez Garrido, 2009).

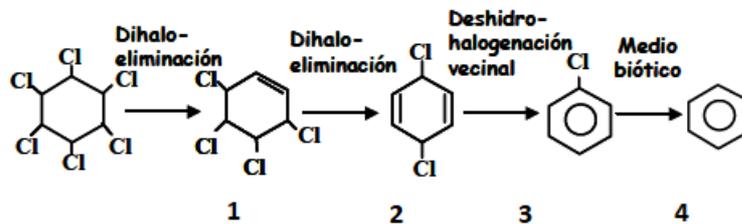


Figura 6. Ruta de degradación reductiva de HCH, modificada de (Rodríguez Garrido, 2009)

En suelos la biodisponibilidad del contaminante cambia, los procesos que favorecen la movilidad aumentan la biodisponibilidad. Cuanto mayor sea el tiempo de contacto con el suelo menor será la biodisponibilidad, esto se conoce como el efecto “aging” o envejecimiento. Hay dos hipótesis que explican este envejecimiento, la difusión de los contaminantes dentro de la fracción de materia orgánica en el suelo, y la absorción en los microporos del suelo. Cuanto más retenido en el suelo quede la eficiencia de las acciones de limpieza aumenta (Rodríguez Garrido, 2009).

En la atmósfera el movimiento de los contaminantes se ve influenciado mayormente por dos procesos, la evaporación o volatilización y la dispersión del contaminante en fase gas. Principalmente influyen en la evaporación la temperatura, la humedad del aire y el suelo. (WHO, 1991). Esta volatilización aumenta con la humedad del suelo, cuanto más agua contenga este, menos espacio queda para la adsorción de las moléculas de contaminante por las partículas del suelo. Del mismo modo si aumenta la temperatura aumenta la volatilización ya que esta influye en la presión de vapor de los compuestos. Es por ello por lo que en las áreas tropicales

donde la humedad y la temperaturas son altas los isómeros de HCH experimentarían mayor volatilización (Calvelo, 2008).

Una vez en la atmósfera el HCH en fase gas puede dispersarse por acción de las corrientes de aire posibilitando que se distribuya y transporte a largas distancias. El HCH en la atmósfera sufre lo que se denomina Destilación Global (UNEP, 2006). La Destilación Global provoca que en los climas cálidos de latitudes bajas se favorezca la evaporación a la atmósfera, ahí se transportan los productos químicos hacia latitudes más altas. En las latitudes medias, la deposición y la evaporación varían con la estación. En latitudes altas, la baja temperatura favorece la deposición. (UNEP, 2006)

Debido a este proceso el lindano se ha encontrado en el Ártico, lugar donde nunca se había utilizado suponiendo un problema para los animales y las personas que habitan en este lugar. Algunos estudios sugieren que el isómero α -HCH viaja una distancia de entre 18,000 y 22,000 km y el lindano entre 2,400 y 12,600 km. (PARAN, 2006) Actualmente esta dinámica se ha visto reducida, lo que se atribuye al descenso en el uso de los isómeros de HCH (Calvelo, 2008).

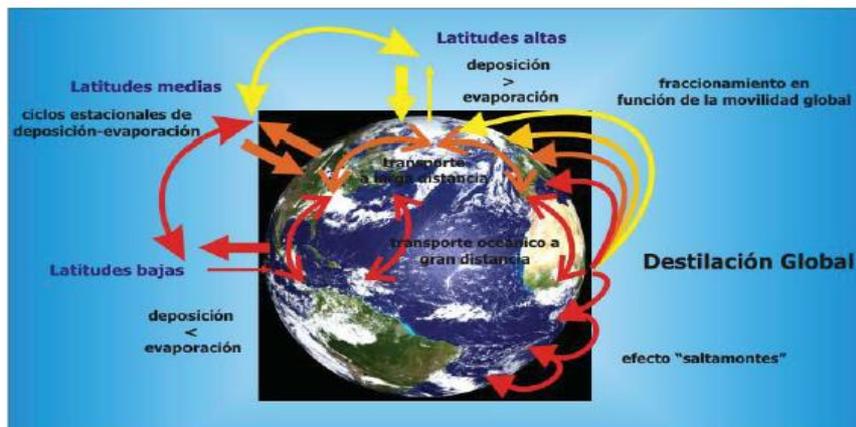


Figura 7. Dinámica de destilación Global (Calvelo, 2008).

Se ha encontrado HCH en aguas oceánicas y en aguas continentales. Generalmente la solubilidad de los isómeros de HCH en agua no es muy alta, aunque se puede ver aumentada por co-solutos. La materia orgánica del suelo puede favorecer la solubilidad del HCH lo que facilita el transporte y contaminación de las aguas por el compuesto, ya sea en agua superficiales por escorrentía o en las aguas en profundidad por lixiviación. La escorrentía es el movimiento de las aguas en superficie, se puede ver influenciado por la pendiente, la humedad, la frecuencia de precipitaciones y la retención del suelo. El plaguicida se arrastra en disolución (Calvelo, 2008) (Rodríguez Garrido, 2009). La lixiviación es el movimiento de debido a la gravedad. En este proceso influyen factores del suelo mayoritariamente. En la lixiviación se contaminan aguas subterráneas y pozos.

Los océanos pueden actuar como sumideros de HCH asimilando grandes cantidades de HCH, esto puede ser reversible y que las cantidades de HCH fluyan hacia la atmósfera (Calvelo, 2008) (Rodríguez Garrido, 2009).

En entornos acuáticos en condiciones de pH neutro la hidrólisis no es uno de los procesos más importantes en su degradación. Algunos de los distintos valores de semidesintegración calculados para el lindano son: 11 años con pH 8 y 20 °C en agua marina, 42 años con pH 7,6 y 5 °C en el lago Huron (Canadá) y 110 años con pH 8 y 0 °C en el océano Ártico (UNEP, 2006).

La bioacumulación del lindano es otro de los grandes problemas de este contaminante. Puede acumularse fácilmente en organismos debido a su alta liposolubilidad, estableciéndose prioritariamente en los tejidos grasos (Calvelo, 2008). El coeficiente de reparto octanol-agua, descrito anteriormente, reafirma este hecho (WHO, 1991). Se ha registrado bioacumulación a todos los niveles de la cadena trófica y en todo tipo de organismos: plantas, algas, microorganismos, invertebrados, peces, aves y mamíferos (UNEP, 2006). A pesar de esto, cuando se elimina la exposición, la eliminación y la biotransformación del contaminante ocurren de forma rápida (PARAN, 2006). La contaminación de los eslabones inferiores de la cadena alimenticia puede provocar un efecto de biomagnificación en las especies superiores.

Los valores de FCB promedio en especies invertebrada es de 2,28 mientras que en especies vertebradas es de 2,87 (UNEP, 2006).

Es el isómero β -HCH el que se ha encontrado en mayor cantidad en los organismos, esto se debe a que es el más liposoluble.

Los ecosistemas fríos son los que mayor riesgo tienen, de hecho, los mayores niveles de concentraciones se registran en el mar de Beaufort y el archipiélago canadiense, por lo que las poblaciones de estos lugares son las más afectadas, debido a que su dieta se basa en animales que habitan en estas latitudes, que son los que más exposición sufren (PARAN, 2006).

El lindano es muy tóxico en organismos acuáticos, los valores de toxicidad aguda y crónica se logran en ordenes de $\mu\text{g/L}$ (Vega,2016), tiene efectos sobre el crecimiento y la reproducción disminuyéndola (PARAN, 2006).

El lindano muestra una toxicidad aguda moderada en aves y mamíferos y se han observado efectos a largo plazo en la reproducción y el desarrollo, también tiene efectos a nivel endocrino sobre aves, ranas y mamíferos. (Vega,2016).

5. EFECTOS EN LA SALUD HUMANA

Los efectos tóxicos del lindano son muy variados, dependerán de la ruta de exposición y la dosis a la que se ha estado expuesto. Las tres vías estudiadas van a ser vía oral, vía inhalada y vía tópica. Las formas de exposición han sido mayoritariamente por ingesta, inhalación en el manejo del plaguicida, ya sea en trabajo de fábrica o trabajo en el campo y por la aplicación de fórmulas antiparasitarias para la piel.

5.1 TOXOCINÉTICAS

5.1.1. ABSORCIÓN

A nivel oral diversos estudios afirman que tras exposición al plaguicida se produjo intoxicación ya que se encontraron concentraciones de γ -HCH en sangre (ATSDR, 2005).

La absorción a través de la piel se debe a la alta solubilidad en lípidos de γ -HCH. Los niveles máximos en suero en voluntarios sanos se encontraron entre las 4-6 horas post aplicación. La mayoría de la absorción ocurre en las primeras 12 horas, pero puede continuar hasta los 5 días (ATSDR, 2005). La absorción por la piel puede ser de hasta un 60%, dependiendo del vehículo de la preparación (WHO, 2003). Otra vía de absorción es a través de inhalación.

5.1.2. DISTRIBUCIÓN.

La distribución es principalmente en tejido adiposo, aunque también se va a encontrar en músculo, cerebro, pulmones, hígado, bazo, riñones y sangre (Baumann, 1981). Se ha demostrado que hay transferencia placentaria.

5.1.3. METABOLISMO

El metabolismo de γ -HCH se lleva a cabo en los microsomas hepáticos, en el intervienen enzimas como el citocromo P-450 o microoxigenasas (WHO, 1991). Los principales metabolitos que se encontraron a nivel urinario corresponden con clorofenoles. El 2,3,5-, el 2,4,6-, y el 2,4,5- triclorofenol son aproximadamente el 57% de estos metabolitos. Es por el pH ácido de la orina que los conjugados con ácido glucurónico y sulfatos se rompen dando lugar a los compuestos ya mencionados. Otros de los metabolitos que se detectan en orina son triclorofenoles, diclorofenoles, tetraclorofenoles, dihidroclorobencenos y por último pentaclorofenol (ASTDR, 2005).

Los procesos que sufre el γ -HCH en el organismo son decloración, deshidrogenación, deshidrocloración e hidroxilación (ASTDR, 2005).

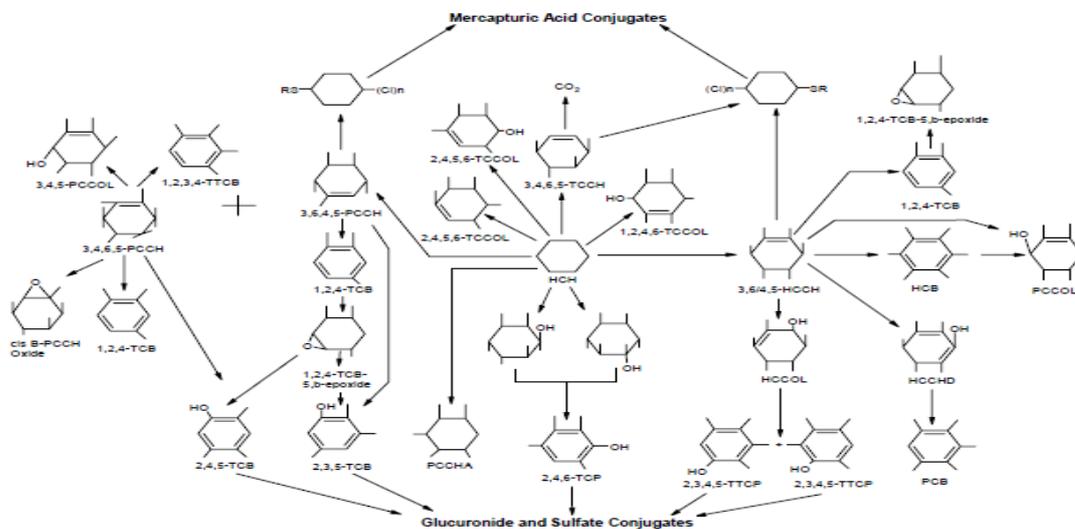


Figura 8. Ruta esquemática del metabolismo del HCH (ASDTR, 2005)

Abreviaciones: HCB: Hexaclorobenceno, HCCHD: Hexaclorociclohexadieno, HCCOL: Hexaclorociclohexenol, HCH: Hexaclorociclohexano, PCCHA: Pentaclorociclohexano PCCOL: Pentaclorociclohexenol, PCCH: Pentaclorociclohexeno PCB: Pentaclorobenceno, TCCOL: Tetraclorociclohexenol TCCH: Tetraclorobenceno TTCP: Tetraclorofenol, TCB: Triclorobenceno TCP: Triclorofenol 3,6/4,5-HCCH: 3,6/4,5-Hexaclorociclohexeno

5.1.4. ELIMINACIÓN

La excreción de los isómeros de HCH se realiza principalmente por la orina, aunque también se han detectado tanto el leche como en semen. Los principales metabolitos urinarios son clorofenoles y epóxidos. 2,3,5-, 2,4,6- y 2,4,5- triclorofenol fueron los mayormente encontrados con un 57%. Se excreta por la leche debido a su alta solubilidad en lípidos (WHO, 2003).

5.2. EFECTOS SISTÉMICOS

En esta reseña bibliográfica solo nos vamos a centrar en los efectos en humanos, pero hay que tener en cuenta que todos los casos van a ser por intoxicación ya que la experimentación en humanos está prohibida.

5.2.1. VÍA INHALADA

Las intoxicaciones agudas que se dan son mayoritariamente por inhalación en hogares, o inhalación del contaminante por trabajadores de fábricas con fertilizantes. En humanos se ha notificado irritación de la membrana mucosa de la nariz y de la garganta después de dosis agudas a γ -HCH en forma de vapor. A nivel cardiaco anormalidades en el electrocardiograma (Kashyap, 1986). A nivel sanguíneo se ha detectado anemia hipocrómica y anemia aplásica. Otros efectos registrados en intoxicaciones crónicas en personas con exposición ocupacional son leucocitosis, leucopenia, granulocitosis, monocitosis, eosinofilia y trombocitopenia (Kashyap, 1986).

A nivel hepático se registró un incremento significativo de las enzimas lactato DHG en un 33%, leucina aminopeptidasa en un 45% y gamma glutamil transpeptidasa en un 174%.

A nivel endocrino, los niveles de hormona luteinizante estaban aumentados. Los cambios hormonales disminuyen la capacidad reproductiva (Kashyap, 1986).

Aumento de la IgM en un 18% en trabajadores de una fábrica de HCH. Probablemente la exposición fuera dérmica e inhalada, este aumento de la IgM únicamente no es un medidor fiable para alteración inmunológica en adultos (Kashyap, 1986).

A nivel neurológico se demostró parestesia de la extremidades y la cara, dolor de cabeza y vértigo (Kashyap, 1986), EEG anormal que se tradujo en una variación de los patrones y amplitud de las ondas cerebrales, cambios respaldados por la concentración de γ -HCH en sangre (Kashyap, 1986).

5.2.2. VÍA ORAL

Los casos de defunción registrados son por intoxicación voluntaria o ingesta de tabletas para volatilizar de γ -HCH, no se sabe la cantidad exacta que se ingirió. Descenso del apetito, náuseas, vómitos y diarrea observados en humanos tras la ingestión de comida contaminada siendo los vómitos y las náuseas los síntomas más comunes (Sunder Ram Rao, 1986).

Se demostró que la coagulación estaba alterada durante el periodo en el que los niveles de lindano estaban altos en suero, a su vez hay un descenso de los glóbulos blancos y los glóbulos rojos además de reducción de la hemoglobina y del hematocrito. (Sunder Ram Rao, 1986).

Convulsiones en las extremidades y debilidad muscular generalizada. Se vio necrosis generalizada del músculo estriado en un hombre que se suicidó por ingesta de una solución de γ -HCH (Sunder Ram Rao, 1986). Problemas a nivel renal, la mioglobina liberada resultado de la lisis muscular provocó fallo renal (Sunder Ram Rao, 1986). Los efectos más comunes reportados respecto a ingesta son los neurológicos. La mayoría de los casos son por ingesta ocasional aguda. Convulsiones y espasmos se vieron en individuos que ingirieron γ -HCH (Davies 1983). También se han registrado vómitos, temblores, y convulsiones tónicas y clónicas (ATSDR, 2005). En los casos que no son mortales las ingestas se notificó el cese de estos síntomas entre 6-48 horas después de la exposición. Mujeres embarazadas diagnosticadas con retraso del crecimiento fetal intrauterino tenían aumentados los niveles de γ -HCH en suero (WHO, 2003).

5.2.3. VÍA TÓPICA

Está limitada. La mayoría de los casos derivan de aplicaciones tópicas de lociones contra piojos. Las cremas y las lociones son eficientemente absorbidas por la piel, no se puede cuantificar la cantidad a la que se está expuesto, porque depende de la extensión y de la zona donde se aplica (ATSDR, 2005). Generalmente los humanos afectados dérmicamente se recuperan sin ningún tipo de efecto adverso. Se han registrado petequias en el epicardio y en los pulmones. Vómitos y diarrea en niños y mujeres (Davies 1983).

Se reportaron varios casos de anemia aplásica e hiperplasia de medula ósea. También se han visto que pueden descender los niveles de hemoglobina y del hematocrito además de un descenso hasta casi la desaparición de los valores de los precursores de glóbulos rojos en la medula ósea (ATSDR, 2005).

En muchos casos de intoxicación, se registraron convulsiones después de una aplicación tópica excesiva. Los síntomas por exposición dérmica a nivel neurológico incluyen temblor incontrolado, sacudidas mioclónicas, y movimientos de las extremidades clónico-tónicas, además de fiebre, taquicardia y alucinaciones. Por último, se ha registrado debilidad de las extremidades, disartria y disfagia (WHO, 2003).

5.3. CÁNCER

El lindano está fuertemente asociado con el cáncer, es por ello que el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC), agencia especializada de la Organización Mundial de la Salud, cataloga al lindano como “cancerígeno para los humanos”, y lo incluye en el grupo 1 (IARC, 2018).

El riesgo de sufrir cáncer asociado al lindano se ha evaluado en muchos estudios, la mayor parte de estos se han realizado para linfoma no-Hodgkin (NHL), el resultado concluyó en que había una asociación entre NHL y el lindano, por lo que se puede decir que hay suficientes evidencias en humanos para mostrar la carcinogenicidad de este, y con ello se puede afirmar que el lindano puede causar linfoma no-Hodgkin. Se pensó que el lindano podía estar implicado en la aparición

de otros tipos de cáncer, como cáncer de próstata y de mama, y tras la realización de múltiples estudios no se pudo relacionar el contaminante con estas patologías (IARC, 2018).

Uno de los mecanismos por los que el lindano es cancerígeno es la inmunotoxicidad, hay fuertes evidencias de que el lindano crea inmunosupresión dosis dependiente, reduce la respuesta humoral, además de suprimir la activación de linfocitos humanos (IARC, 2018).

En células humanas in vitro el γ -HCH inhiben la estimulación del crecimiento linfocitario, además inhibe la activación linfocitaria en sangre periférica a concentraciones de 10^{-4} M y es citotóxico en células precursoras hematopoyéticas (IARC, 2018).

Otro de los mecanismos es la inducción de estrés oxidativo, que conlleva la muerte celular. Los marcadores de estrés oxidativo estaban aumentados en muestras de sangre en personas contaminadas por lindano.

En células in vitro los linfocitos de sangre periférica incrementaron la formación de especies reactivas de oxígeno y descendió el potencial mitocondrial transmembrana, efectos que son responsables de activar la caspasa-3, proteína que participa en el proceso de apoptosis (IARC, 2018).

A niveles no citotóxicos el lindano incrementa el peróxido de hidrogeno que induce daño en el DNA de los fibroblastos humanos (IARC, 2018).

El lindano también es cancerígeno por que actúa sobre el DNA, en leucocitos tras la exposición al lindano se probó que la cadena de DNA había sufrido una ruptura en el extremo 5'. Por otro lado, se sabe que el mecanismo que utiliza el DNA para corregir este daño es el de escisión de nucleótidos.

En un ensayo se vio un incremento de cromosomas aberrantes, con intercambio de cromátidas hermanas después de 72 horas de tratamiento con γ -HCH en linfocitos (IARC, 2018).

Además de estos mecanismos mencionados, el lindano es cancerígeno debido a otras formas de acción, como son la inflamación, la alteración de la proliferación celular y efectos mediados por distintos receptores (IARC, 2018).

CONCLUSIÓN

En base a lo expuesto varias son las conclusiones deducidas:

- La toxicidad del lindano, y demás isómeros del HCH, lo convierten en una sustancia peligrosa en última instancia para el ser humano, derivando en la aplicación de una normativa muy restrictiva en cuanto a su producción y uso.
- Sin embargo, una vez ha cesado el problema de la utilización del lindano, el depósito incontrolado de los residuos generados en su producción, de composición, cantidad y distribución espacial desconocida en muchos casos y agravado cuando su ubicación es cercana a los cursos de agua, representa hoy la mayor amenaza para un medio ambiente de compleja recuperación y lo convierten en un problema de salud pública.
- Los residuos generados, constituidos por los isómeros del HCH junto con otros compuestos químicos resultantes del proceso de producción del lindano, amplían el riesgo de exposición a una mezcla compleja de contaminantes de características no bien conocidas.
- Además, debido a la elevada persistencia del lindano y los demás isómeros del HCH, su degradación en sustancias menos peligrosas puede prolongarse en el tiempo de forma desmedida, que podrían ser décadas e incluso siglos.
- El cambio hacia sistemas menos dependientes de productos que contengan sustancias químicas peligrosas y la práctica de alternativas más sostenibles de los sistemas de producción puede ser la base del éxito en la lucha contra este tipo de sustancias.

BIBLIOGRAFÍA

ATSDR. 2005. Toxicological Profile for Alpha-, Beta-, Gamma-, and Delta-Hexachlorocyclohexane. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp43.pdf>. Consulta: Junio 2020

Baumann K, Behling K, Brassow H-L, et al. 1981. Occupational exposure to hexachlorocyclohexane: III. Neurophysiological findings and neuromuscular function in chronically exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 48:165-172.

B. Rodríguez-Garrido, P. Santos Ucha, F. Macías Vázquez, C. Monterroso Martínez, Estimación de la fracción total y biodisponible de isómeros de hexaclorociclohexano en un suelo contaminado. *Edafología* [Internet] vol. 15 (1, 2, 3), pp. 143-154. Disponible en: <https://www.secs.com.es/data/Revista%20edafo/Documento%209-15.pdf> Consulta: junio 2020.

Calvelo Pereira, R. (2008): Estudio del comportamiento del hexaclorociclohexano en el sistema suelo-planta para su aplicación en técnicas de fitocorrección. Tesis, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España. Consulta: junio 2020.

Davies JE, Dedhia H, Morgade C, et al. 1983. Lindane poisonings. *Arch Dermatol* 119:142-144. Consulta: junio 2020

E. Concha Graña E; M. Barriada Pereira; I. Tunes Carou; M.J. González Castro; D. Muniategui Lorenzo; P. López Mahía et al. Metodologías de análisis y caracterización de hexaclorociclohexano en el polígono industrial de Torneiros (Porriño-Pontevedra) *Edafología* [Internet] 2020. Volumen 15 Disponible en: <http://edafologia.ugr.es/revista/tomo15/articulo169.pdf> Consulta: junio 2020.

F.A. Vega; M.L. Andrade; E.F. Covelo. CONTENIDO, DISTRIBUCIÓN Y TRANSPORTE DE α , β , γ Y δ - HEXACLOROCICLOHEXANO EN SUELOS AFECTADOS POR VERTIDOS DE PRODUCTOS FITOSANITARIOS. *Edafología* [Internet] vol 15. (1, 2, 3), pp. 117-128, Consulta: junio 2020. Disponible: <http://150.214.61.135/revista/tomo15/articulo117.pdf>

Gobierno de Aragón. [Internet] Plan estratégico de lucha integral contra la contaminación de los residuos generados por la fabricación de lindano en Aragón 2016 [Citado en 2020]. Consulta: junio 2020. Disponible en: http://www.stoplindano.es/app/uploads/2017/10/PLAN_ESTRATEGICO_LUCHA_LINDANO_201612_v1.pdf

IARC working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2018. DDT, lindane, and 2,4-D. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; volume 113. Lyon. <https://publications.iarc.fr/550>. Consulta: junio 2020.

Kashyap SK. 1986. Health surveillance and biological monitoring of pesticide formulators in India. *Toxicol Lett* 33:107-114 Consulta: junio 2020

Lindano (WHO, 1991) [Internet]. Inchem.org. 2020. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc124.htm>

MAGRAMA (Ministerio De Agricultura, Alimentación Y Medio Ambiente). 2012. Introducción al conocimiento y prevención de los Contaminantes Orgánicos Persistentes. Secretaría General Técnica. Centro de Publicaciones. Madrid. 63p.

PARÁN. 2006. Plan de Acción Regional de América del Norte (PARAN) sobre lindano y otros isómeros del hexaclorociclohexano (HCH). Comisión para la Cooperación Ambiental de América del Norte (Canadá, Estados Unidos y México). <http://www.cec.org/islandora/es/item/11602-north-american-regional-action-plan-narap-lindane-and-other-es.pdf>. Consulta: Junio 2020.

Pereira, M. C. Monterroso Martínez, F. Macías. El hexaclorociclohexano (HCH) El hexaclorociclohexano en Galicia. Algunos datos sobre producción, uso y contaminación. Edafología [Internet] vol. 15 (1, 2, 3), pp. 3-24, 2008. Disponible en: <http://edafologia.ugr.es/revista/tomo15/articulo3.pdf> Consulta: junio 2020.

Rodríguez Garrido B (2009) Movilidad, biodisponibilidad y degradación inducida de isómeros de hexaclorociclohexano (HCH) en suelos contaminados. Departamento de Edafología e Química Agrícola, Santiago de Compostela (USC) Consulta: junio 2020.

Sunder Ram Rao CV, Shreenivas R, Singh V, et al. 1988. Disseminated intravascular coagulation in a case of fatal lindane poisoning. Vet Hum Toxicol 30:132-134. Consulta: junio 2020.

UNEP. 2006. Perfil de riesgos del lindano. Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente UNEP/POPS/POPRC.2/17/Add.4. <http://chm.pops.int/Portals/0/Repository/poprc2/UNEP-POPS-POPRC.2-17-Add.4.Spanish.PDF>. Consulta: Junio 2020

Vega M, Romano D, Uotila E. 2016. El lindano (contaminante orgánico persistente) en la UE. Departamento Temático de Derechos de los Ciudadanos y Asuntos Constitucionales, Parlamento Europeo. Consulta: Junio 2020 <http://www.europarl.europa.eu/committees/es/supporting-analyses-search.html>.

Vijgen J, Abhilash PC, Li YF, Lal R, Forter M, Torres J, Singh N, Yunus M, Tian C, Schäffer A, Weber R. 2011. Hexachlorocyclohexane (HCH) as new Stockholm Convention POPs—a global perspective on the management of Lindane and its waste isomers. Environ Sci Pollut Res, 18:152–162.. Consulta: junio 2020.

Vijgen J. 2006 The Legacy of Lindane HCH Isomer Production. A Global Overview of Residue Management, Formulation and Disposal. International HCH & Pesticides Association, IHPA. <http://www.ihpa.info/docs/library/reports/lindane%20annexesdef20jan06.pdf>. Consulta: Junio 2020

World Health Organization [Internet] HEALTH RISKS OF PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS FROM LONG-RANGE TRANSBOUNDARY AIR POLLUTION 2003[Consulta junio 2020] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107471/e78963.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Willet KL, Ulrich EM, Hites RA. 1998. Differential Toxicity and Environmental Fates of Hexachlorocyclohexane Isomers. Environmental Science & Technology 32(15): 2197-2207.