

# Efectos en la reproducción y el desarrollo de lo seres humanos de los productos químicos asociados con operaciones de gas y petróleo no convencional

Traducción de:

## **Developmental and reproductive effects of chemicals associated with unconventional oil and natural gas operations**

Informe publicado por *Reviews on Environmental Health* 2014; 29(4); 307-318

<http://www.degruyter.com/view/j/reveh.2014.29.issue-4/reveh-2014-0057/reveh-2014-0057.xml?format=INT>

Ellen Webb, Sheila Bushkin-Bedient\*, Amanda Cheng, Christopher D. Kassotis, Victoria Balise and Susan C. Nagel\*

*\*Corresponding authors:*

*Sheila Bushkin-Bedient, Institute for Health and the Environment 5 University Place Suite A 217, Rensselaer, New York, USA, E-mail: sbushkin@nycap.rr.com*

*Susan C. Nagel: University of Missouri – Obstetrics, Gynecology and Women’s Health Missouri, Illinois, USA, E-mail: nagels@health.missouri.edu*

*Ellen Webb: Center for Environmental Health, New York, USA*

*Amanda Cheng: Center for Environmental Health, New York, USA*

*Christopher D. Kassotis and Victoria Balise: University of Missouri – Biological Sciences, Columbia, Missouri, USA*

DOI 10.1515/reveh-2014-0057 - Received August 1, 2014; accepted November 5, 2014

Traducción libre de Roberto Ochandío, Septiembre 2015

## Resumen:

Las operaciones de petróleo y gas no convencional (PGNC) tienen el potencial de aumentar la contaminación del aire y el agua en comunidades ubicadas cerca de operaciones PGNC. Cada etapa de las operaciones PGNC, desde la construcción del pozo hasta las operaciones de extracción, transporte y distribución, pueden terminar contaminando el aire y el agua. Cientos de productos químicos están asociados a los procesos de extracción de petróleo y gas no convencional. En este trabajo revisamos la literatura científica que provee evidencia que la exposición de adultos y niños a los productos químicos asociados a operaciones de PGNC pueden resultar en efectos adversos sobre el desarrollo y salud reproductiva en seres humanos. Los compuestos volátiles orgánicos (VOC) (incluyendo benceno, tolueno, etil benceno y xileno (BTEX) y formaldehído) y metales pesados (incluyendo arsénico, cadmio, y plomo) son sólo algunos de los compuestos conocidos por reducir la calidad del agua y del aire y que presentan una amenaza a la salud reproductiva y el desarrollo. El feto en desarrollo es particularmente sensible a factores ambientales, los cuales incluyen contaminación del aire y del agua. Las investigaciones demuestran que existen ventanas de vulnerabilidad crítica durante el período prenatal y postnatal temprano, durante los cuales la exposición a productos químicos pueden causar un daño potencial permanente al embrión en crecimiento y al feto. Muchos de los contaminantes del aire y el agua que se encuentran cerca de los sitios de operaciones de PGNC están reconocidos como tóxicos para el desarrollo y la reproducción; por lo tanto hay una necesidad imperiosa de aumentar nuestro conocimiento de las consecuencias potenciales en la salud de adultos, infantes y niños por la exposición a estos productos químicos por medio de una investigación sanitaria completa y rápida.

## Productos químicos y aguas de desecho asociados a operaciones de petróleo y gas no convencional (PGNC)

El rápido aumento de operaciones de petróleo y gas no convencional (PGNC) que combinan perforación direccional y fractura hidráulica (fracking) aumenta las oportunidades de contaminación del aire y el agua a partir de estos procesos, en momentos que hay más de 15 millones de habitantes de los EEUU viviendo en un radio de 1,6 km de operaciones PGNC. Las operaciones de PGNC implican la inyección de millones de litros de agua y miles de litros de productos químicos en el subsuelo bajo una gran presión para liberar el petróleo y el gas. Se agregan más de 750 productos químicos a través del proceso de PGNC (1). Un grupo de productos químicos se usa típicamente en plataformas individuales a fin de maximizar la producción dependiendo de condiciones geológicas y otros factores. Estos productos químicos se agregan por una serie de razones incluyendo las siguientes: aumentar la viscosidad para mantener el *proppant* (arenas) en suspensión, prevenir la corrosión y su acumulación dentro de las cañerías, ayudar a disolver los productos químicos en los fluidos de fracturación que facilitan la formación de fracturas subterráneas, preservar la viabilidad de fluidos durante el almacenamiento, y prevenir el desarrollo de bacterias en los fluidos de

fractura y cañerías (1-3). Algunos fluidos regresan a la superficie inmediatamente después de la fractura mientras que otros regresan durante la vida productiva del pozo; estos fluidos incluyen a los productos químicos usados durante la fractura y también varios compuestos que ocurren naturalmente, tales como materiales radiactivos, sales, y metales pesados que se liberan de las formaciones de esquistos (2, 4-7). La industria informa el uso de aproximadamente 13 cancerígenos conocidos o sospechosos (incluyendo benceno y acrilamida), algunos reconocidos como neurotóxicos, y muchos compuestos volátiles orgánicos (VOC) incluyendo a los productos químicos BTEX (benceno, tolueno, etil benceno, y xileno), los cuales tienen numerosos efectos adversos asociados con la salud de los seres humanos (1).

Las operaciones de PGNC liberan al medio ambiente grandes cantidades de productos tóxicos que afectan la reproducción, inmunológicos y neurológicos, productos químicos cancerígenos tanto como alteradores del sistema endocrino (EDC), los cuales pueden afectar negativamente la salud humana (8). Los productos químicos usados o producidos por operaciones PGNC han sido relacionados a efectos negativos en la salud humana, incluyendo efectos adversos en el desarrollo y la reproducción de hombres, mujeres, infantes y niños. Este artículo revisará evidencia que la exposición de adultos y recién nacidos a los productos químicos asociados a operaciones PGNC pueden tener efectos adversos en la salud reproductiva y el desarrollo de seres humanos, incluyendo infertilidad, abortos, crecimiento anormal del feto, bajo peso en el nacimiento, nacimiento prematuros, y defectos de nacimiento (9-14). Muchos de estos mismos efectos en la salud reproductiva han sido observados en animales de granja y mascotas viviendo en áreas perforadas intensivamente en los EEUU (15).

### **Productos químicos alteradores endocrinos (Endocrine Disrupting Chemicals - EDCs)**

Las hormonas son esenciales para una salud y desarrollo normal. La Sociedad de endocrinología define a los EDCs como “cualquier producto químico o mezcla de ellos que interfiere con algún aspecto de la funciones hormonales” (16). Los EDCs pueden interferir con la acción de las hormonas de varios modos, pero las dos más comunes son por medio de ligaduras con receptores hormonales endógenos, o alterando las concentraciones hormonales endógenas. Los EDCs pueden ligarse a receptores hormonales endógenos y activar o reprimir las respuestas normales; estos también pueden modificar las concentraciones hormonales endógenas alterando la síntesis de hormonas o metabolismo y limpieza. Los EDCs son a menudo pequeñas moléculas lipofílicas que se pueden disolver en la membrana de plasma y ligarse a receptores intracelulares. Por lo tanto, los objetivos comunes son factores de transcripción activados por ligandos en la superfamilia de receptores nucleares, incluyendo estrógeno, andrógeno, glucocorticoide, progesterona, y receptores de hormona tiroidal. Las hormonas trabajan con muy pequeñas concentraciones, por ejemplo, los estrógenos estimulan la proliferación de células en concentraciones de una parte por trillón; más aún, mientras que son típicamente menos potentes, los EDCs están a menudo presentes a concentraciones mucho mas altas que las hormonas endógenas (17). Los EDCs

también pueden estimular respuestas a dosis no monotónicas, es decir, los efectos observados a altas dosis no necesariamente predicen los efectos cuantitativos y/o cualitativos observados a bajas dosis (18).

Una fuente potencial de exposición a los EDCs es por medio de su uso en operaciones de PGNC. Se han identificado más de 130 productos químicos de fractura como EDCs potenciales o reconocidos, y muchos otros todavía deben ser evaluados debido a la falta del número del Chemical Abstract Service (CAS) y/o protección de información patentada (1, 8, 19). Kassotis y otros estimaron las actividades alteradoras endocrinas de 24 productos químicos de fractura sobre 5 receptores hormonales, informando sobre actividades antagonistas de la mayoría de los productos químicos investigados (19,20), siendo en muchos casos el primer informe sobre actividad receptora directa (21, 26). Un trabajo adicional encontró que el agua subterránea y superficial de lugares donde hubieron derrames de fluidos de fractura en Garfield County, Colorado, exhibía actividades EDC más altas que las muestras de agua recogidas fuera del área de perforación activa (19). Están bien documentados los efectos adversos en la salud reproductiva asociados con la exposición a EDCs, con efectos reportados sobre los órganos reproductivos, peso del cuerpo, pubertad, fertilidad, e incidencia de cáncer en el sistema reproductivo (27-31).

### **Fluidos de desecho asociados a operaciones PGNC**

Después de la fase de perforación y fracturación, una porción de los fluidos de fractura retornan inmediatamente a la superficie como fluidos de desecho. Grandes volúmenes de agua, originada dentro de la formación de esquistos, más tarde sale a la superficie durante la vida del pozo y se la llama “agua producida” o “agua de formación”. Productos químicos residuales de la fractura pueden continuar emergiendo arrastrados por el agua de formación además de otros compuestos que ocurren naturalmente en la formación rocosa. Algunos componentes de los productos químicos de fractura permanecen bajo tierra y se desconoce qué pasa con ellos. Después de separar el petróleo y gas natural, los fluidos de desecho remanentes son considerados como “desperdicio”, el cual ahora contiene los productos químicos industriales de fractura más sustancias que ocurren naturalmente en las formaciones de esquistos o carbonosas. Estas incluyen metales pesados, sales, minerales y sustancias radiactivas, las cuales escapan de su lugar natural bajo tierra juntamente con el petróleo y gas natural. A menudo se emplea el reciclado de fluidos de PGNC, sin embargo la frecuencia de esta práctica está limitada por la concentración de productos químicos en estos fluidos. Eventualmente se generará una gran cantidad de desperdicios, dado que el tratamiento tradicional de fluidos de desecho no elimina adecuadamente todos los componentes químicos.

Actualmente existen muchas estrategias para deshacerse de los millones de litros de desperdicios generados por operaciones PGNC, pero ninguna está exenta de riesgos de contaminación ambiental. El agua de desecho de operaciones PGNC se abandona en

pozos inyectores, basurales, piletas de evaporación, plantas municipales de tratamiento de fluidos contaminados, se descarga directamente en cursos de agua superficiales, y otros usos misceláneos como el rociado para reducir el polvo de los caminos o para derretir el hielo de las rutas (32). La mayoría de estas prácticas pueden convertir directa o indirectamente a los productos químicos en un aerosol o contaminar aguas superficiales o subterráneas. Se ha demostrado que la práctica actual de inyectar bajo tierra grandes volúmenes de fluidos de desecho, bajo grandes presiones hidráulicas, produce un aumento en la actividad sísmica y terremotos (33, 34). Se sabe que la separación de algunos elementos radiactivos naturales ocurre en plantas de tratamiento de aguas de desecho, por medio de la co-precipitación del radio con sulfatos de bario y estroncio, aunque el radio todavía persiste en el medio ambiente ya sea debido a una remoción incompleta desde el agua de desperdicio o como desperdicio sólido producto de la co-precipitación (35, 36). De esta manera, elementos radiactivos como el radio (identificado como cancerígeno) persistirán en el agua de desperdicio, en el sedimento de los ríos, y en los basurales donde se abandonen los precipitados y barros residuales. Aún cuando se los abandone en basurales u otras plantas de procesamiento de residuos, todavía puede ocurrir que las aguas superficiales o subterráneas se contaminen debido a migraciones eventuales o escapes de filtrados provenientes de estos basurales (37), creando así otro mecanismo potencial de contaminación ambiental con estos compuestos (35, 36).

## **Vías potenciales de exposición a los productos químicos de PGNC**

La exposición de seres humanos y animales a los productos químicos de PGNC puede ocurrir vía oral - al comer o beber - por vías dérmicas al limpiarse o bañarse, o por inhalación de los contaminantes en el aire que se emiten en todas las etapas del ciclo PGNC incluyendo la etapa de de producción de los pozos (38, 39).

### **Agua**

Las operaciones de PGNC pueden contaminar tanto el agua superficial como subterránea (5, 7, 35, 38, 40-47). Las vías de contaminación incluyen derrames durante el transporte desde y hacia las plataformas petroleras, inyección de fluidos, fallas en la cementación de las cañerías de entubación, y por medio de tratamientos inapropiados y abandono de fluidos de desecho (38, 41, 48-50). Los derrames son informados comúnmente, ocurriendo en aproximadamente 1% de los pozos de Colorado, EEUU, en el 2013 (51,52), con el consiguiente filtrado dentro de los acuíferos subterráneos en algunas de estas locaciones (45, 53). Las concentraciones de gas y metales pesados aumentan en el agua potable cuanto más cerca se encuentra de pozos de gas natural (7, 42, 43, 54). De hecho, un trabajo reciente sugiere que la fuente primaria de contaminación puede encontrarse en fallas en las cañerías de entubación (55). El transporte de productos químicos y fluidos de desecho desde y hacia el pozo también contribuye a la contaminación por medio de accidentes de tránsito y fallas en los camiones tanque (56, 57). Aún cuando los fluidos de desecho han sido tratados, éstos

son comúnmente enviados a plantas de tratamiento que no están capacitadas para remover muchos de los productos antropogénicos y naturales (56, 58-60), lo cual resulta en concentraciones elevadas de radio, bario, estroncio, benceno, y otros compuestos aguas abajo (35, 47). Muy relevante es el hecho que el agua superficial constituye dos tercios de toda el agua potable (61).

## Aire

El procesamiento del petróleo y el gas natural contribuye numerosos contaminantes al aire, lo cual resulta en elevadas concentraciones de hidrocarburos, metano, ozono, óxidos de nitrógeno (NOx), y compuestos volátiles orgánicos (VOCs) como los gases BTEX, alcalenos, alcanos, compuestos aromáticos, y aldehídos (39, 62-75). Los VOCs con productos químicos basados en el carbón que se evaporan fácilmente a temperatura ambiente debido a su alta presión de vapor. Muchos de ellos pueden ser peligrosos si se los inhala en grandes cantidades junto con el aire. Los productos químicos BTEX y el formaldehído son sólo algunos de los muchos VOCs asociados con las varias etapas de producción de PGNC. Los gases de escape de motores diesel, emisiones de los equipos de perforación y de las bombas usadas para extraer los productos químicos liberados de los pozos de gas natural también producen VOCs (76). El escape de VOCs de algunas de estas fuentes puede incluir BTEX, y esto puede ocurrir durante venteos, quemas de gases, producción de gas, y escapes debido a cañerías de entubación defectuosas (77). Una aglomeración de pozos ubicados en un área reducida puede resultar en una acumulación significativa de VOCs en el aire circundante (76). Se encontró formaldehído en muestras de aire una zona residencial en un área de perforación intensiva en Garfield County en un área rural al Oeste de Colorado, EEUU (78); también se puede producir durante la combustión del gas natural (79). Formaldehído y acetaldehído también se pueden formar a partir de la reacción química causada por interacción entre la luz solar y NOx y VOCs (78). Se ha informado que las emisiones en el aire alrededor de equipos de perforación y estaciones compresoras contenían concentraciones elevadas de benceno, formaldehído, hexano, y sulfuro de hidrogeno. En algunos casos, las concentraciones excedían significativamente el Nivel de Riesgo Mínimo de Substancias Peligrosas (MRL) fijado por la Agencia para el Registro de Substancias Tóxicas y Enfermedades (ATSDR) de los EEUU, y fueron asociadas con impactos en la salud de los residentes cercanos (80). La Tabla 1 muestra una lista seleccionada de substancias peligrosas definidas en la lista ATSDR MRL, la cual coincide con algunos de los contaminantes del aire más comunes.

**Table 1** Selected chemicals from ATSDR Minimal Risk Levels for Hazardous Substances.

Chemical	Exposure Route	A*/I*/C*	MRL	Toxic endpoint
Benzene	Inhalational	A	0.009 ppm <sup>d</sup>	Immuno
	Inhalational	I	0.006 ppm	Immuno
	Inhalational	C	0.003 ppm	Immuno
	Oral	C	0.0005 mg/kg/day	Immuno
Formaldehyde	Inhalational	A	0.04 ppm	Resp
	Inhalational	I	0.03 ppm	Resp
	Inhalational	C	0.008 ppm	Resp
	Oral	I	0.3 mg/kg/day	Gastro
	Oral	C	0.2 mg/kg/day	Gastro
Hexane	Inhalational	C	0.6 ppm	Neuro
Hydrogen sulfide	Inhalational	A	0.07 ppm	Resp
	Inhalational	I	0.02 ppm	Resp
Ethylbenzene	Inhalational	A	5 ppm	Neuro
	Inhalational	I	2 ppm	Neuro
	Inhalational	C	0.06 ppm	Renal
	Oral	I	0.4 mg/kg/day	Hepatic
Toluene	Inhalational	A	1 ppm	Neuro
	Inhalational	C	0.08 ppm	Neuro
	Oral	A	0.8 mg/kg/day	Neuro
	Oral	I	0.02 mg.kg.day	Neuro
Xylenes (mixed)	Inhalational	A	2 ppm	Neuro
	Inhalational	I	0.6 ppm	Neuro
	Inhalational	C	0.05 ppm	Neuro
	Oral	A	1 mg/kg/day	Neuro
	Oral	I	0.4 mg/kg/day	Neuro
	Oral	C	0.2 mg/kg/day	Neuro

\*A, Acute; I, Intermediate; C, Chronic; <sup>d</sup>ppm, parts per million. These data were last updated on July 12, 2013.

Source: Agency for Toxic Substance and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/mrlolist.asp>.

El ozono de superficie está relacionado con operaciones de PGNC y es un motivo de preocupación para la salud humana. El ozono de superficie es un contaminante que se forma cuando los NO<sub>x</sub> reaccionan con los VOCs en presencia de luz solar (81). Los escapes de NO<sub>x</sub> y VOCs comienzan con el uso de motores diesel durante la preparación de la plataforma del pozo y la emisiones de estos motores, y continúan a través de los procesos de perforación y extracción por medio de fractura hidráulica, cuando millones de litros de agua, productos químicos, y arena son transportados desde y hacia la plataforma del pozo (46). Estudios de laboratorio en los yacimientos de esquistos de Haynesville y Barnett sugieren un aumento de NO<sub>x</sub> y niveles de ozono en regiones PGNC (82, 83), mientras que estos aumentos han sido efectivamente medidos en áreas en producción activas en Nueva México y Wyoming (84, 85).

## Efectos en la salud asociados a los productos químicos usados en operaciones PGNC

### Calidad del semen

La exposición a productos químicos asociados a operaciones de PGNC ha sido relacionada a un semen de menor calidad en hombres y animales de laboratorio. Específicamente, la exposición a compuestos BTEX ha sido asociada a impactos negativos en la calidad y cantidad de semen. La exposición de obreros en fábricas de gomas está asociada con un bajo número de espermatozoides, movilidad reducida de espermatozoides, morfología anormal de espermatozoides, y viscosidad anormal de esperma (OR > 14, 9, 27, y 4 respectivamente). Trabajadores expuestos a tolueno, xileno, y benceno mostraron una reducida vitalidad y actividad de esperma (87). Los metabolitos del tolueno pueden tener capacidad de dirigirse directamente a los órganos reproductivos masculinos al iniciar mecanismos de estrés oxidativos que resultan en daños al ADN en los testículos (88). Anormalidades en cromosomas en esperma han sido asociadas a la exposición al benceno (89, 90). El formaldehído ha sido asociado a una reducción en la cuenta de espermatozoides, movilidad, viabilidad y morfología en ratones (91). Eteres de etilenglicol también han sido asociados con una menor cuenta de espermatozoides de los hombres (92, 93), lo cual puede estar relacionado, en parte, a una reducción de testosteronas (94, 95). El ozono ambiental ha sido asociado negativamente con la concentración de esperma en los hombres (96) y en ratas (97). Considerados todos juntos, los productos químicos asociados a las operaciones de PGNC (ej, benceno, tolueno, formaldehído, etilenglicol y ozono) están relacionados a un impacto negativo en la calidad del semen, particularmente con cantidades reducidas en la cuenta de espermatozoides.

### Ciclo menstrual y fecundidad

Los productos químicos usados en operaciones PGNC están asociados con efectos adversos en los ciclos menstruales y fecundidad general de las mujeres. Un estudio en la industria manufacturera sugiere que los etilenglicoles pueden ser un factor contribuyente a períodos menstruales más largos en las mujeres (98). La exposición al benceno y tolueno ha sido relacionada a ciclos menstruales anormalmente largos en trabajadoras de la industria petroquímica de Beijing (99).

Las mujeres expuestas al tolueno en la industria gráfica tuvieron menor fecundidad (100). La reducción en fecundidad se ha duplicado en mujeres trabajando en áreas expuestas al tolueno, tal como se encontró en un estudio transversal de tiempo para el embarazo (100).

El tolueno ha sido asociado con dificultades para la concepción, inhabilidad para concebir, tanto como menopausia prematura en mujeres. Las mujeres expuestas al tolueno en el trabajo tienen más dificultades para quedar embarazadas que sus



compañeras que no están expuestas (9), mientras que los niveles de benceno y tolueno medidos en el aliento han sido asociados con el perfil hormonal de ciclos menstruales no conceptivos (101). En el laboratorio se han observado efectos adversos directos de los productos BTEX en la apoptosis de células ováricas, su proliferación, y emisión de hormonas en células ováricas de animales (102).

### **Abortos espontáneos y nacimientos sin vida**

No se conocen bien las etiologías endocrinas de los abortos espontáneos y nacimientos sin vida, aunque éstas están asociadas a la exposición a agentes ambientales. Los abortos espontáneos y nacimientos sin vida son desórdenes comunes que ocurren en el 15% al 20% de embarazos humanos (103, 104). Estos pueden ser originados por estrés oxidativo de la placenta, degeneración y deterioro de la función de la placenta conocido como insuficiencia placental (105), todos los cuales llevan a una insuficiencia en el transporte de oxígeno y nutrientes al feto (106). La exposición a metales pesados está relacionada a un riesgo creciente de abortos espontáneos y/o nacimientos sin vida. Los metales pesados pueden ser movidos en forma rutinaria durante operaciones de fractura hidráulica y se ha demostrado que pueden contaminar aguas superficiales y subterráneas (7, 35, 107); en algunos casos (por ejemplo, plomo) éstos son contaminantes inadvertidos dentro de los fluidos de fractura (1).

Específicamente, la exposición al plomo está asociada a un riesgo creciente de abortos espontáneos y/o nacimientos sin vida (108-112), debidos potencialmente a una ruptura de la placenta (113). Se ha demostrado que la exposición al cadmio también a resultado en abortos espontáneos y/o nacimientos sin vida para las madres expuestas (114-116), potencialmente debido a los niveles decrecientes de antioxidantes o un aumento en la peroxidación de los lípidos resultando en estrés oxidativo (115, 116). El arsénico también ha sido relacionado con un mayor riesgo de abortos espontáneos (117). Se han usado ejemplos animales para modelar el transporte de arsénico a través de la placenta y la subsecuente distribución y acumulación en el hígado y cerebro del feto (118). El arsénico puede causar insuficiencia placental por medio de mecanismos múltiples tales como dismorfogénesis placental (119), inhibición de enzimas y estrés oxidativo (117, 120) lo cual lleva a inflamaciones (121, 122), e interrupción de neovásculo-génesis lo cual lleva a una formación anormal de la placenta (117, 119). Se necesita más investigación para evaluar los efectos reproductivos y del desarrollo asociados con la exposición a metales pesados movilizados durante las operaciones de PGNC.

Mientras tanto, la exposición al benceno y tolueno, los cuales son producidos y usados comúnmente en operaciones de PGNC, ha sido asociada a riesgos crecientes de abortos espontáneos (9, 101). Las mujeres con alta exposición al tolueno tienen tres a cinco veces más abortos que aquellas con una baja exposición (123), mientras que se demostró que las mujeres con exposición laboral al benceno sufren más abortos espontáneos, basándose en el recuerdo de experiencias anteriores (124). La exposición laboral de los

padres al tolueno y formaldehído también ha sido asociada a abortos en sus parejas (125, 126).

Aún falta una asociación epidemiológica directa entre el desarrollo de PGNC y abortos espontáneos, aunque informes recientes han elevado las preocupaciones sobre sus efectos potenciales. El primer informe cuenta de un índice de abortos espontáneos y nacimientos sin vida inusualmente alto en Glenwood Springs, Colorado, EEUU, en Enero de 2014 (127). La mayoría de estos casos se presentó en la Cuenca Piceance Shale, una región densamente perforada de PGNC en el Oeste de Colorado, aunque el Departamento de Salud Pública de Colorado llegó a la conclusión que no existe un factor ambiental que por sí solo pueda explicar esas anomalías (127). El segundo informe reporta anecdóticamente un índice elevado de abortos espontáneos y nacimientos sin vida en Vernal, Utah, EEUU. Esta región ha visto un desarrollo activo de PGNC desde el 2005 y también recibe una cantidad substancial de aguas de desecho de otros Estados, y hay trabajos recientes que informan sobre concentraciones elevadas de ozono debido a actividades de PGNC (128). Los investigadores están actualmente estudiando conexiones potenciales entre estas consecuencias adversas y los procesos de PGNC que ocurren en la vecindad.

### **Nacimientos prematuros y bajo peso al nacer**

La exposición a los productos químicos asociados a operaciones PGNC está relacionado con riesgos crecientes de bajo peso al nacer (LBW por sus siglas en inglés) y nacimientos prematuros. El LBW está definido como el peso de un infante al nacer menor a 2,5 kg (5,5 lb), y nacimientos prematuros son aquellos nacimientos que ocurren antes de las 37 semanas de embarazo. En los EEUU los nacimientos prematuros ocurren en 12 a 13% de embarazos, y es una de las causas principales de morbosidad y mortalidad perinatal (129, 130). Una restricción al crecimiento intrauterino (IUGR) se refiere al escaso crecimiento de un infante en la matriz, y está definido como un peso al nacer en el 10% más bajo que los pesos normales para la edad de gestación (131). De los cuatro millones de muertes neonatales que ocurren cada año, por lo menos el 60% se deben a LBW asociado con IUGR y/o nacimiento prematuro (132).

Varios productos químicos asociados a operaciones de PGNC han sido relacionados a consecuencias negativas en el nacimiento. El LBW y nacimiento prematuro se puede relacionar mecánicamente con una reducción del estrógeno en el feto o una acción reducida del estrógeno. Los fumadores tienen más probabilidades de tener niños con menor peso al nacer (133) debido, en parte, a una reducción en estrógenos como consecuencia de los inhibidores de aromatase en el humo del cigarrillo (134, 135). LBW también fueron relacionados con la exposición a bifenilos policlorinados (PCBs) anti-estrogénicos (136-139).

Materia particulada (partículas finas menores a 10 micrones) es el contaminante del aire más comúnmente relacionado a problemas de nacimiento. Materia particulada fina ha

sido relacionada a nacimientos prematuros (140-142), IUGR y LBW (11, 143, 144). Materia particulada (PM) es también comúnmente liberada en el aire durante operaciones de petróleo y gas de esquistos, especialmente donde existen emisiones de motores diesel (66). Se observó una relación entre NOx y nacimientos prematuros (12), mientras que la exposición a NOx ha sido asociada a reducciones en el peso al nacer (145, 146) y IUGR (147). El ozono, otro subproducto de operaciones PGNC, también ha sido relacionado en una variedad de estudios a bajo peso al nacer y nacimientos prematuros (140, 144, 148, 149).

Existe una asociación entre contaminación del aire y operaciones PGNC, así como también entre contaminación del aire y bajo peso al nacer, IUGR, y nacimientos prematuros. Los estudios han comenzado a establecer una conexión más directa entre PGNC y resultados adversos en el feto. Un estudio preliminar de la región de Marcellus Shale informa de un aumento en el número de infantes con menor peso al nacer provenientes de madres que vivían a menos de 2,5 km de pozos de gas natural (150). En contraste, un trabajo reciente ha reportado una ligera asociación negativa entre la residencia materna próxima a pozos de gas natural y nacimientos prematuros y LBW (14). Las observaciones hechas por éstos y otros estudios indican que la exposición a productos químicos de operaciones PGNC (incluyendo BTEX, formaldehído, y etilenglicoles) tienen el potencial de impactar adversamente la fertilidad de hombres y mujeres, tanto como aumentar los índices de abortos espontáneos, nacimientos prematuros, y bajo peso al nacer.

### **Defectos de nacimiento y orígenes de salud y enfermedad relacionados a la etapa de desarrollo de la persona**

La exposición materna a productos químicos vía la inhalación o ingestión de aire, agua, o alimentos contaminados puede afectar negativamente el desarrollo del feto (151, 152). La mayoría de estos productos pasan de la madre al feto a través de la placenta exponiendo al embrión en desarrollo y el feto, y muchos productos químicos pasan de la leche materna al bebé (152-154). Esto incluye metales pesados, muchos contaminantes persistentes orgánicos (POPs), y productos lipofílicos incluyendo hidrocarburos aromáticos como BTEX. Los POPs están caracterizados por una larga vida media e inhabilidad para ser metabolizados o eliminados del cuerpo. Estas características conducen a una bioacumulación en el tejido adiposo y contribuyen al “peso corporal” de cientos de productos químicos. Cambios en absorción y metabolismo durante el embarazo y lactancia pueden liberar productos químicos de las grasas y huesos de la madre por medio de movilización de grasas y desmineralización exponiendo al feto y al infante (155, 156).

McKenzie y otros examinaron la proximidad materna a pozos de gas natural en locaciones rurales de Colorado, EEUU, y la incidencia de tres defectos de nacimiento registrados por el estado de Colorado. Vivir a menos de 16 kilómetros de un pozo de gas natural esta asociado a un riesgo mayor de defectos congénitos en el corazón y tubo

neural (14). Existe una asociación potencial mecánica bien definida entre productos químicos usados en PGNC y estos defectos de nacimiento porque la exposición materna a productos químicos usados en PGNC ha sido relacionada a defectos de nacimiento específicos. Por ejemplo, la exposición materna al benceno ha sido relacionada a defectos del tubo neural en sus hijos (13, 157). Exposición a BTEX durante el primer trimestre de embarazo está asociado negativamente con diámetro biparietal del cerebro durante las semanas 20 y 32 del embarazo (158). La exposición materna a alteradores endocrinos químicos (EDCs) ha sido relacionada a defectos congénitos del corazón, con riesgos crecientes para aquellos con polimorfismos en el gen de resistencia multidroga ABCB1 (159).

Además de defectos de nacimiento, los fetos y niños pequeños son especialmente sensibles a los efectos adversos de larga duración resultantes de la exposición a productos químicos y factores ambientales y nutricionales que no siempre son aparentes al momento de nacer. Alteraciones en el medio ambiente pre y post natal pueden tener consecuencias negativas a largo plazo, llamadas “orígenes en el desarrollo de salud y enfermedad.” El desarrollo normal está altamente controlado por hormonas, y las alteraciones causadas por productos químicos antropogénicos pueden cambiar permanentemente el curso del desarrollo. Un ejemplo a usar como centinela del desarrollo programado en seres humanos es el uso de dietilstilbestrol (DES) por mujeres embarazadas para impedir abortos espontáneos. Más tarde se encontró que el uso materno de DES aumentaba los riesgos de anomalías en el tracto reproductivo, cáncer vaginal y de pecho, abortos espontáneos, y nacimientos sin vida en las hijas de las personas que usaron DES durante el embarazo (160, 161). Los hijos también experimentaron impactos negativos en su salud a largo plazo. Esto pone en relieve el hecho que algunos efectos resultantes del desarrollo programado por los EDCs pueden no expresarse completamente hasta la madurez sexual o aún una edad media.

El desarrollo del sistema reproductivo de los seres humanos comienza durante su vida fetal con la diferenciación sexual y el desarrollo de órganos reproductivos. Muchos productos químicos asociados con procesos PGNC son EDCs que pueden bloquear o antagonizar receptores hormonales, particularmente receptores de andrógeno y estrógeno, llamados antiestrógenos y antiandrógenos, respectivamente (19). La exposición prenatal a EDCs antiandrogénicos como los etilenglicoles pueden llevar a un desarrollo sexual demorado, hipospadias, criptorquidia, disminución de distancia anogenital, la cual está asociada con semen de baja calidad, y otros problemas (10, 162). Muchos pesticidas tienen actividad antiandrogénica, y se encontró una fuerte asociación entre pesticidas e hipospadias (10, 25). La exposición prenatal al etilenglicol metil celosolve puede llevar a daños reproductivos, defectos de nacimiento congénitos, restricciones al crecimiento intrauterino y muerte (163). La exposición perinatal al tolueno puede reducir la testosterona pre y post pubertad en ratas (164). La exposición prenatal a EDCs antiestrogénicos ha sido asociada a una reducción en la testosterona y elevada hormona de estimulación de folículos (FSH) en niños de Taiwan cuyas madres han sido expuestas a bifenilos policlorinados (PCBs) y dibenzofuranos (PCDFs) durante

el embarazo (165). Una menstruación anormal y elevado suero FSH en niñas adolescentes han sido asociadas con la exposición a PCBs y PCDEs (éter bifenil policlorinado) durante el desarrollo prenatal [examinado en (166)].

El tracto reproductivo no es el único destino de los EDCs durante el desarrollo. Se ha demostrado que la exposición perinatal a los EDCs causan cambios permanentes en el cerebro, conducta, obesidad, fertilidad, cáncer, y otros efectos adversos en la salud de animales de laboratorio [examinado en (18, 167, 168)]. Estos efectos dependen del tiempo de exposición; éstos son también posiblemente heredados y pasados por medio de cambios epigenéticos que pueden estar silenciados por años y aparecer más tarde (169). En el futuro se deberá evaluar cuidadosamente mediante trabajo adicional las consecuencias de la exposición a productos químicos de PGNC y el desarrollo programado, a medida que la población expuesta envejece, particularmente en regiones tales como Texas y Colorado, las cuales han experimentado producción de PGNC por períodos de tiempo más prolongados.

## Conclusiones

La exposición a contaminación química puede estar relacionada a impactos en la salud reproductiva y el desarrollo incluyendo infertilidad, abortos espontáneos, crecimiento defectuoso del feto, y bajo peso al nacer. Considerando que muchos de los contaminantes del aire y el agua encontrados cerca de operaciones PGNC están reconocidos como tóxicos para el desarrollo y la reproducción, existe una necesidad imperiosa de aumentar nuestro conocimiento de las consecuencias potenciales de estos productos químicos en la salud de infantes, niños, y adultos, por medio de una investigación rápida y completa. Los productos químicos usados y producidos en operaciones de PGNC están asociados con efectos en la salud humana y se ha demostrado que causan daños reproductivos y en el desarrollo de animales de laboratorio. Mientras que el medio ambiente de animales y humanos necesita ser monitoreado para medir la exposición real (170), sabemos lo suficiente para entender lo siguiente:

- Han habido y continúa habiendo una expansión dramática de operaciones de PGNC.
- Son comunes las pérdidas, derrames, y descargas de fluidos de desecho de PGNC.
- Productos químicos de PGNC han sido medidos en el aire y el agua cerca de operaciones de PGNC.
- De acuerdo a estudios de laboratorio, los productos químicos de PGNC han sido asociados directamente a efectos negativos en la salud reproductiva y el desarrollo.
- Estudios epidemiológicos han asociado los productos químicos de PGNC con efectos adversos en la salud reproductiva y el desarrollo de seres humanos.

Tomado en conjunto, hay una necesidad urgente para lo siguiente:

1. Biomonitorio de estos productos químicos en seres humanos, animales domésticos y salvajes;
2. Un estudio epidemiológico sistemático y comprensivo para determinar el potencial de daño a los seres humanos.

## **Literatura usada**

Se usaron los siguientes bancos de datos bibliográficos arbitrados: PubMed, Web of Science, y citas de Science Direct, Physicians, Scientists and Engineers for Healthy Energy (PSE), y NYU Erhman Medical Library.

Los autores declaran que no tienen relaciones financieras relevantes ni conflictos de interés.

## REFERENCIAS

1. Committee on Energy and Commerce, Chemicals Used in Hydraulic Fracturing, U.S.H.o. Representatives, Editor. 2011.
2. The Shale Gas Subcommittee of the Secretary of Energy Advisory Board, The SEAB Shale Gas Production Subcommittee Ninety-Day Report. 2011.
3. Riedl J, Rotter S, Faetsch S, Schmitt-Jansen M, Altenburger R. Proposal for applying a component-based mixture approach for ecotoxicological assessment of fracturing fluids. *Environ Earth Sci* 2013;1–14.
4. Maule AL, Makey CM, Benson EB, Burrows IJ, Scammell MK. Disclosure of hydraulic fracturing fluid chemical additives: analysis of regulations. *New Solut* 2013;23(1):167–87.
5. Warner NR, Jackson RB, Darrah T, Osborn SG, Down A, et al. Geochemical evidence for possible natural migration of Marcellus Formation brine to shallow aquifers in Pennsylvania. *Proc Natl Acad Sci* 2012;109(30):11961–6.
6. Orem W, Tatu C, Varonka M, Lerch H, Bates A, et al. Organic substances in produced and formation water from unconventional natural gas extraction in coal and shale. *Int J Coal Geol* 2014;126:20–31.
7. Fontenot BE, Hunt LR, Hildenbrand ZL, Carlton Jr DD, Oka H, et al. An evaluation of water quality in private drinking water wells near natural gas extraction sites in the barnett shale formation. *Environ Sci Technol* 2013;47:10032–40.
8. Colborn T, Kwiatkowski C, Schultz K, Bachran M. Natural gas operations from a public health perspective. *Hum Ecol Risk Assess* 2011;17(5):1039–56.
9. Attarchi MS, Ashouri M, Labbafinejad Y, Mohammadi S. Assessment of time to pregnancy and spontaneous abortion status following occupational exposure to organic solvents mixture. *Int Arch Occup Environ Health* 2012;85(3):295–303.
10. Christiansen S, Scholze M, Axelstad M, Boberg J, Kortenkamp A, et al. Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat. *Int J Androl* 2008;31(2):241–8.
11. Davdand P, Parker J, Bell ML, Bonzini M, Brauer M, et al. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environ Health Perspect* 2013;121(3):267–373.
12. Llop S, Ballester F, Estarlich M, Esplugues A, Rebagliato M, et al. Preterm birth and exposure to air pollutants during pregnancy. *Environ Res* 2010;110(8):778–85.
13. Lupo PJ, Symanski E, Waller DK, Chan W, Langlois PH, et al. Maternal exposure to ambient levels of benzene and neural tube defects among offspring: Texas, 1999–2004. *Environ Health Perspect* 2011;119(3):397–402.
14. McKenzie LM, Guo R, Witter RZ, Savitz DA, Newman LS, et al. Birth outcomes and maternal residential proximity to natural gas development in rural Colorado. *Environ Health Perspect* 2014;122(4):412–7.
15. Bamberger M, Oswald RE. Impacts of gas drilling on human and animal health. *New Solut* 2012;22(1):51–77.
16. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society *endocrinology*. 2012;153(9):4097–110.
17. Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, et al. Large effects from small exposures I: mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ Health Perspect* 2003;111(8):994–1006.
18. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev*. 2012;33(3):378–455.
19. Kassotis CD, Tillitt DE, Davis JW, Hormann AM, Nagel SC. Estrogen and androgen receptor activities of hydraulic fracturing chemicals and surface and ground water in a drilling-dense region. *endocrinology* 2014;155(3):11.
20. Kassotis CD, Lin C-H, Tillitt D, Nagel SC. Endocrine disrupting activity of hydraulic fracturing chemicals and in vivo adverse health outcomes, in *Impacts of Endocrine Disrupting Chemicals on Physiological Functions*. MON-0365-MON-0365.
21. Thomas P, Budiantara L. Reproductive life history stages sensitive to oil and naphthalene in atlantic croaker. *Marine Environ Res* 1995;39:4.

22. Chang H-Y, Shih T-S, Guo YL, Tsai, C-Y, Hsu P-C. Sperm function in workers exposed to N,N-dimethylformamide in the synthetic leather industry. *Fertil Steril* 2004;81(6):1589–94.
23. Creasy D. A quantitative study of stage-specific spermatocyte damage following administration of ethylene glycol monomethyl ether in the rat. *Exp Mol Pathol* 1985;43(3):312–36.
24. Devillers J, Chezeau A, Thybaud E, Poulsen V, Porcher J-M, et al. Ecotoxicity of ethylene glycol monobutyl ether and its acetate. *Toxicol Mech Method* 2002;12:9.
25. Sohoni P, Sumpter JP. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *J endocrinol* 1998;158:13.
26. Thayer KA, Belcher SM. Mechanisms of action of bisphenol a and other biochemical/molecular interactions. World Health Organization, 2011.
27. Miao M, Yuan W, Zhu G, He X, Li DK. In utero exposure to bisphenol-A and its effect on birth weight of offspring. *Reprod Toxicol* 2011;32(1):64–8.
28. Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell endocrinol* 2006;254–255:179–86.
29. Pflieger-Bruss S, Schuppe HC, Schill WB. The male reproductive system and its susceptibility to endocrine disrupting chemicals. *Andrologia* 2004;36(6):337–45.
30. Jacobson-Dickman E, Lee MM. The influence of endocrine disruptors on pubertal timing. *Curr Opin endocrinol Diabetes Obes* 2009;16(1):25–30.
31. Eertmans F, Dhooge W, Stuyvaert S, Comhaire F. Endocrine disruptors: effects on male fertility and screening tools for their assessment. *Toxicol In Vitro* 2003;17(5-6):515–24.
32. Vidic RD, Brantley SL, Vandenbossche JM, Yoxtheimer D, Abad JD. Impact of shale gas development on regional water quality. *Science* 2013;340(6134):1235009.
33. Ellsworth WL. Injection-induced earthquakes. *Science* 2013;341(6142):1225942.
34. Holland A. Earthquakes triggered by hydraulic fracturing in South-Central Oklahoma. *B Seismol Soc Am* 2013;103(3): 1784–92.
35. Alley B, Beebe A, Rodgers Jr J, Castle JW. Chemical and physical characterization of produced waters from conventional and unconventional fossil fuel resources. *Chemosphere* 2011;85(1):74–82.
36. Zhang T, Gregory K, Hammack RW, Vidic RD. Co-precipitation of radium with barium and strontium sulfate and its impact on the fate of radium during treatment of produced water from unconventional gas extraction. *Environ Sci Technol* 2014;48(8):4596–603.
37. Masoner JR, Kolpin DW, Furlong ET, Cozzarelli IM, Gray JL, et al. Contaminants of emerging concern in fresh leachate from landfills in the conterminous United States. *Environ Sci Process Impacts* 2014;16(10):2335–54.
38. Rozell DJ, Reaven SJ. Water pollution risk associated with 54. natural gas extraction from the Marcellus shale. *Risk Anal* 2012;32(8):1382–93.
39. McKenzie LM, Witter RZ, Newman LS, Adgate JL. Human 55. health risk assessment of air emissions from development of unconventional natural gas resources. *Sci Total Environ* 2012;424(1):9.
40. DiGiulio DC, Wilkin RT, Miller C, Oberley G. Investigation of ground water contamination near Pavillion. Wyoming, Ada, OK: 56. US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. Report nr EPA 600/R-00/000.
41. Kell S. State oil and gas agency groundwater investigations and their role in advancing regulatory reforms. In: Groundwater Protection Council, editor. A two-state review. Ohio and Texas: Groundwater Protection Council, 2011:165. Available at: [http://fracfocus.org/sites/default/files/publications/state\\_oil\\_gas\\_agency\\_groundwater\\_investigations\\_optimized.pdf](http://fracfocus.org/sites/default/files/publications/state_oil_gas_agency_groundwater_investigations_optimized.pdf).
42. Osborn SG, Vengosh A, Warner NR, Jackson RB. Methane contamination of drinking water accompanying gas-well drilling and hydraulic fracturing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(20):5.
43. Jackson RB, Vengosh A, Darrah TH, Warner NR, Down A, et al. Increased stray gas abundance in a subset of drinking water wells near Marcellus shale gas extraction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(28):11250–5.



44. Brantley SL, Yoxtheimer D, Arjmand S, Grieve P, Vidic R, et al. Water resource impacts during unconventional shale gas development: The Pennsylvania experience. *Int J Coal Geol* 2014;126(1):140–56.
45. Gross SA, Avens HJ, Banducci AM, Sahmel J, Panko JM, et al. Analysis of BTEX groundwater concentrations from surface spills associated with hydraulic fracturing operations. *J Air Waste Manag Assoc* 2013;63(4):424–32.
46. Vengosh A, Jackson RB, Warner N, Darrah TH, Kondash A. A critical review of the risks to water resources from unconventional shale gas development and hydraulic fracturing in the United States. *Environ Sci Technol* 2014;48(15):8334–48.
47. Ferrar KJ, Michanowicz DR, Christen CL, Mulcahy N, Malone SL, et al. Assessment of effluent contaminants from three facilities discharging Marcellus Shale wastewater to surface waters in Pennsylvania. *Environ Sci Technol* 2013;47(7):3472–81.
48. Korfmacher KS, Jones WA, Malone SL, Vinci LF. Public health and high volume hydraulic fracturing. *New Solut* 2013;23(1):13–31.
49. Mauter MS, Alvarez PJ, Burton A, Cafaro DC, Chen W, et al. Regional variation in water-related impacts of shale gas development and implications for emerging international plays. *Environ Sci Technol* 2014;48(15):8298–306.
50. Ingraffea AR, Wells MT, Santoro RL, Shonkoff SB. Assessment and risk analysis of casing and cement impairment in oil and gas wells in Pennsylvania, 2000–2012. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(30):10955–60. 68.
51. Colorado Oil & Gas Conservation Commission, Colorado Oil and Gas Information System (COGIS). 2014. Available at: <http://cogcc.state.co.us/>.
52. Colorado Oil & Gas Conservation Commission. Conservation Commission Colorado Weekly and Monthly Oil & Gas Statistics. 2012. (cited 2012 May 15, 2012); 5/7/12: Available at: <http://www.colorado.gov/cogcc>.
53. Ziemkiewicz PF, Quaranta JD, Darnell A, Wise R. Exposure pathways related to shale gas development and procedures for reducing environmental and public risk. *J Nat Gas Sci Eng* 2014;16:8.
54. Li H, Carlson KH. Distribution and origin of groundwater methane in the wattenberg oil and gas field of Northern Colorado. *Environ Sci Technol* 2014;48(3):1484–91.
55. Darrah TH, Vengosh A, Jackson RB, Warner NR, Poreda RJ. Noble gases identify the mechanisms of fugitive gas contamination in drinking-water wells overlying the Marcellus and Barnett Shales. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(39):14076–81.
56. Gilmore KR, Hupp RL, Glathar J. Transport of hydraulic fracturing water and wastes in the Susquehanna River Basin, Pennsylvania. *J Environ Eng* 2014;140(5):10.
57. Burton Jr GA, Basu N, Ellis BR, Kapo KE, Entekin S, et al. Hydraulic “fracking”: are surface water impacts an ecological concern? *Environ Toxicol Chem* 2014;33(8):1679–89.
58. Braga O, Smythe GA, Schafer AI, Feitz AJ. Steroid estrogens in primary and tertiary wastewater treatment plants. *Water Sci Technol* 2005;52(8):273–8.
59. Westerhoff P, Yoon Y, Snyder S, Wert E. Fate of endocrine- disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes. *Environ Sci Technol* 2005;39:15.
60. Campbell C, Borglin S, Green F, Grayson A, Wozel E, et al. Biologically directed environmental monitoring, fate, and transport of estrogenic endocrine disrupting compounds in water: a review. *Chemosphere* 2006;65(8):1265–80.
61. US Environmental Protection Agency Office of Water, Drinking Water and Ground Water Statistics for 2008, in Report nr EPA 816-K-08-004. 2008: Available at: [http://www.epa.gov/ogwdw/databases/pdfs/data\\_factoids\\_2008.pdf](http://www.epa.gov/ogwdw/databases/pdfs/data_factoids_2008.pdf).
62. Roy AA, Adams PJ, Robinson AL. Air pollutant emissions from the development, production, and processing of Marcellus Shale natural gas. *J Air Waste Manag Assoc* 2014;64(1):20.
63. Colborn T, Schultz K, Herrick L, Kwiatkowski C. An exploratory study of air quality near natural gas operations. *Hum Ecol Risk Assess* 2014;20(1):20.
64. Pétron G, Frost G, Miller BR, Hirsch AI, Montzka SA, et al. Hydrocarbon emissions characterization in the Colorado Front Range: a pilot study. *J Geophys Res* 2012;117:19.
65. Steinzor N, Subra W, Sumi L. Investigating links between shale gas development and health impacts through a community

survey project in Pennsylvania. *New Solut* 2013;23(1):29.

66. Moore CW, Zielinska B, Petron G, Jackson RB. Air impacts of increased natural gas acquisition, processing and use: a critical review. *Environ Sci Technol* 2014;48(15):8349–59. Available at: <http://sites.biology.duke.edu/jackson/est2014a.pdf>.

67. Brown D, Weinberger B, Lewis C, Bonaparte H. Understanding exposure from natural gas drilling puts current air standards to the test. *Rev Environ Health* 2014;29:277–92.

68. Helmig D, Thompson C, Evans J, Park JH. Highly elevated atmospheric levels of volatile organic compounds in the Uintah Basin, Utah. *Environ Sci Technol* 2014;48(9):4707–15.

69. Sommariva R, Blake RS, Cuss RJ, Cordell RL, Harrington JF, et al. Observations of the release of non-methane hydrocarbons from fractured shale. *Environ Sci Technol* 2014;48(15):8891–6.

70. Miller SM, Wofsy SC, Michalak AM, Kort EA, Andrews AE, et al. Anthropogenic emissions of methane in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(50):20018–22.

71. Howarth RW, Santoro R, Ingraffea A. Methane and the greenhouse-gas footprint of natural gas from shale formations. *Climatic Change* 2011;106:12.

72. Allen DT, Torres VM, Thomas J, Sullivan DW, Harrison M, et al. Measurements of methane emissions at natural gas production sites in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(44):17768–73.

73. Howarth RW. A bridge to nowhere: methane emissions and the greenhouse gas footprint of natural gas. *Energy Sci Eng* 2014;1:14.

74. Karion A, Sweeney C, Petron G, Frost G, Hardesty RM, et al. Methane emissions estimate from airborne measurements over a western United States natural gas field. *Geophys Res Lett* 2013;40:1–5.

75. Jackson RB, Down A, Phillips NG, Ackley RC, Cook CW, et al. Natural gas pipeline leaks across Washington, DC. *Environ Sci Technol* 2014;48(3):2051–8.

76. Gilman JB, Lerner BM, Kuster WC, de Gouw JA. Source signature of volatile organic compounds from oil and natural gas operations in northeastern Colorado. *Environ Sci Technol* 2013;47(3):1297–305.

77. Bar-Ilan A, Friesen R, Grant J, Pollack A, Henderer D, et al. Development of Baseline 2006 Emissions from Oil and Gas Activity in Denver-Julesburg Basin. Prepared for the Western Governors' Association by ENVIRON International Corp Novato, CA, 2008,. Available at: <http://www.epa.gov/ttnchie1/conference/ei17/session2/amnon.pdf>.

78. Colborn T, Schultz K, Herrick L, Kwiatkowski C. An exploratory study of air quality near natural gas operations. *Hum Ecol Risk Assess* 2013;20(1):86–105.

79. Zhang H, Li J, Ying Q, Guven B, Olaguer E. Source apportionment of Formaldehyde during Texas AQS 2006 using a source-oriented chemical transport model. *J GeophysRes Atmos* 2006;118(3):1525–35.

80. Macey GP, Breech R, Chernaik M, Cox C, Larson D, et al. Air concentrations of volatile compounds near oil and gas production: a community-based exploratory study. *Environ Health* 2014;13:82.

81. Pleijel H, Danielsson H, Karlsson GP, Gelang J, Karlsson PE, et al. An ozone flux-response relationship for wheat. *Environ Pollut* 2000;109(3):453–62.

82. Kembball-Cook S, Bar-Ilan A, Grant J, Parker L, Jung J, et al. Ozone impacts of natural gas development in the Haynesville Shale. *Environ Sci Technol* 2010;44(24):9357–63.

83. Olaguer EP. The potential near-source ozone impacts of upstream oil and gas industry emissions. *J Air Waste Manag Assoc* 2012;62(8):966–77.

84. Rodriguez MA, Barna MG, Moore T. Regional impacts of oil and gas development on ozone formation in the western United States. *J Air Waste Manag Assoc* 2009;59(9):1111–8.

85. Schnell RC, Oltmans SJ, Neely RR, Endres MS, Molenaar JV, et al. Rapid photochemical production of ozone at high concentrations in a rural site during winter. *Nat Geosci* 2009;2:120–2.

86. De Celis R, Feria-Velasco A, Gonzalez-Unzaga M, Torres-Calleja J, Pedron-Nuevo N. Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. *Fertil Steril* 2000;73(2):221–8.

87. Xiao G, Pan C, Cai Y, Lin H, Fu Z. Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. *Ind Health* 2001;39(2):206–10.
88. Nakai N, Murata M, Nagahama M, Hirase T, Tanaka M, et al. Oxidative DNA damage induced by toluene is involved in its male reproductive toxicity. *Free Radic Res* 2003;37(1):69–76.
89. Xing C, Marchetti F, Li G, Weldon RH, Kurtovich E, et al. Benzene exposure near the U.S. permissible limit is associated with sperm aneuploidy. *Environ Health Perspect* 2010;118(6):833–9.
90. Marchetti F, Eskenazi B, Weldon RH, Li G, Zhang L, et al. Occupational exposure to benzene and chromosomal structural aberrations in the sperm of Chinese men. *Environ Health Perspect* 2012;120(2):229–34.
91. Vosoughi S, Khavanin A, Salehnia M, Asilian Mahabadi H, Shahverdi A, et al. Adverse effects of formaldehyde vapor on mouse sperm parameters and testicular tissue. *Int J Fertil Steril* 2013;6(4):250–67.
92. Veulemans H, Steeno O, Masschelein R, Groeseneken D. Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. *Br J Ind Med* 1993;50(1):71–8.
93. Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *Am J Ind Med* 1988;14(5):509–26.
94. Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Nilsson A, Skerfving S. Hormone status in occupational toluene exposure. *Am J Ind Med* 1992;22(1):99–107.
95. Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Olsson H. Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. *Br J Ind Med* 1992;49(6):402–8.
96. Bonde JP. Ozone and semen quality. *Environ Health Perspect* 2007;115(4):A185; author reply A185–6.
97. Jedlinska-Krakowska M, Gizejewski Z, Dietrich GJ, Jakubowski K, Glogowski J, et al. The effect of increased ozone concentrations in the air on selected aspects of rat reproduction. *Pol J Vet Sci* 2006;9(1):11–6.
98. Hsieh GY, Wang JD, Cheng TJ, Chen PC. Prolonged menstrual cycles in female workers exposed to ethylene glycol ethers in the semiconductor manufacturing industry. *Occup Environ Med* 2005;62(8):510–6.
99. Ekpenyong CE, Davies K, Daniel N. Effects of gasoline inhalation on menstrual characteristics and the hormonal profile of female petrol pump workers. *J Environ Prot* 2013;4:65–73.
100. Plenge-Bonig A, Karmaus W. Exposure to toluene in the printing industry is associated with subfecundity in women but not in men. *Occup Environ Med* 1999;56(7):443–8.
101. Reutman SR, LeMasters GK, Knecht EA, Shukla R, Lockey JE, et al. Evidence of reproductive endocrine effects in women with occupational fuel and solvent exposures. *Environ Health Perspect* 2002;110(8):805–11.
102. Sirotkin AV, Kádasi A, Baláži A, Baková Z, Harrath AH, et al. Influence of petrochemical industry environmental contaminants on animal ovarian cells. *J Microb Biotech Food Sci* 2012;2(2):517–25.
103. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):747–55.
104. Reddy UM, Laughon SK, Sun L, Troendle J, Willinger M, et al. Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States. *Obstet Gynecol* 2010;116(5):1119–26.
105. Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110(Suppl 1):S99–107.
106. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *Br J Obstet Gynecol* 2004;111(10):1031–41.
107. Stringfellow WT, Domen JK, Camarillo MK, Sandelin WL, Borglin S. Physical, chemical, and biological characteristics of compounds used in hydraulic fracturing. *J Hazard Mater* 2014;275:37–54.
108. Baghurst PA, Robertson EF, Oldfield RK, King BM, McMichael AJ, et al. Lead in the placenta, membranes, and umbilical cord in relation to pregnancy outcome in a lead-smelter community. *Environ Health Perspect* 1991;90:315–20.
109. Bellinger DC. Teratogen update: lead and pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73(6):409–20.

110. Chalupka S, Chalupka AN. The impact of environmental and occupational exposures on reproductive health. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2010;39(1):84–100; quiz 100-2.

111. Gundacker C, Frohlich S, Graf-Rohrmeister K, Eibenberger B, Jessenig V, et al. Perinatal lead and mercury exposure in Austria. *Sci Total Environ* 2010;408(23):5744–9.

112. Flora S, Pachauri V, Saxena G. *Arsenic, cadmium and lead. Reproductive and developmental toxicology*. London: Academic Press, 2011:416–38.

113. Fahim MS, Fahim Z, Hall DG. Effects of subtoxic lead levels on pregnant women in the state of Missouri. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1976;13(2):309–31.

114. Godt J, Scheidig F, Grosse-Siestrup C, Esche V, Brandenburg P, et al. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *J Occup Med Toxicol* 2006;1:22.

115. Saad AA, Hegazy NM, Amer N, Gaber K, Youssef AI, et al. The role of cadmium exposure on spontaneous abortion. *World J Med Sci* 2012;7(4):6.

116. Thompson J, Bannigan J. Cadmium: toxic effects on the reproductive system and the embryo. *Reprod Toxicol* 2008;25(3):304–15.

117. Vahter M. Effects of arsenic on maternal and fetal health. *Annu Rev Nutr* 2009;29:381–99.

118. Jin Y, Xi S, Li X, Lu C, Li G, et al. Arsenic speciation transported through the placenta from mother mice to their newborn pups. *Environ Res* 2006;101(3):349–55.

119. He W, Greenwell RJ, Brooks DM, Calderon-Garciduenas L, Beall HD, et al. Arsenic exposure in pregnant mice disrupts placental vasculogenesis and causes spontaneous abortion. *Toxicol Sci* 2007;99(1):244–53.

120. Kumagai Y, Sumi D. Arsenic: signal transduction, transcription factor, and biotransformation involved in cellular response and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:243–62.

121. van den Hooven EH, de Kluizenaar Y, Pierik FH, Hofman A, van Ratingen SW, et al. Chronic air pollution exposure during pregnancy and maternal and fetal C-reactive protein levels: the Generation R Study. *Environ Health Perspect* 2012;120(5):746–51.

122. Fry RC, Navasumrit P, Valiathan C, Svensson JP, Hogan BJ, et al. Activation of inflammation/NF-kappaB signaling in infants born to arsenic-exposed mothers. *PLoS Genet* 2007;3(11):e207.

123. Bukowski JA. Review of the epidemiological evidence relating toluene to reproductive outcomes. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001;33(2):147–56.

124. Xu X, Cho SI, Sammel M, You L, Cui S, et al. Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion. *Occup Environ Med* 1998;55(1):31–6.

125. Taskinen H, Anttila A, Lindbohm ML, Sallmen M, Hemminki K. Spontaneous abortions and congenital malformations among the wives of men occupationally exposed to organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 1989;15(5):345–52.

126. Wang HX, Zhou DX, Zheng LR, Zhang J, Huo YW, et al. Effects of paternal occupation exposure to formaldehyde on reproductive outcomes. *J Occup Environ Med* 2012;54(5):518–24.

127. Colorado Department of Public Health and Environment. Glenwood Springs Prenatal Report, April 2014. State of Colorado, 2014. Available at: <http://www.colorado.gov/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadername2=Content-Type&blobheadervalue1=inline;+file+name%3D%22Glenwood+Springs+Prenatal+Report.pdf%22&blobheadervalue2=application/pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1251979207926&ssbinary=true>.

128. Edwards PM, Brown SS, Roberts JM, Ahmadov R, Banta RM, et al. High winter ozone pollution from carbonyl photolysis in an oil and gas basin. *Nature* 2014;514(7522):351–4.

129. Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Semin Perinatol* 2010;34(6): 408–15.

130. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75–84.

131. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol endocrinol* 2012;10:49.
132. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. Lancet Neonatal Survival Steering T. 4 million neonatal deaths: when? where? why? *Lancet* 2005;365(9462):891–900.
133. Petridou E, Panagiotopoulou K, Katsouyanni K, Spanos E, Trichopoulos D. Tobacco smoking, pregnancy estrogens, and birth weight. *Epidemiol* 1990;1(3):247–50.
134. Kitawaki J, Inoue S, Tamura T, Yamamoto T, Honjo H, et al. Cigarette smoking during pregnancy lowers aromatase cytochrome P-450 in the human placenta. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;45(6):485–91.
135. Osawa Y, Tochigi B, Tochigi M, Ohnishi S, Watanabe Y, et al. Aromatase inhibitors in cigarette smoke, tobacco leaves and other plants. *J Enzyme Inhib* 1990;4(2):187–200.
136. Baibergenova A, Kudyakov R, Zdeb M, Carpenter DO. Low birth weight and residential proximity to PCB-contaminated waste sites. *Environ Health Perspect* 2003;111(10):1352–7.
137. Rylander L, Stromberg U, Dyremark E, Ostman C, Nilsson-Ehle P, et al. Polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to low birth weight. *Am J Epidemiol* 1998;147(5):10.
138. Calo M, Alberghina D, Bitto A, Lauriano ER, Lo Cascio P. Estrogenic followed by anti-estrogenic effects of PCBs exposure in juvenile fish (*Spaurus aurata*). *Food Chem Toxicol* 2010; 48(8-9):2458–63.
139. Connor K, Ramamoorthy K, Moore M, Mustain M, Chen I, et al. Hydroxylated polychlorinated biphenyls (PCBs) as estrogens and antiestrogens: structure-activity relationships. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;145(1):111–23.
140. Hansen C, Neller A, Williams G, Simpson R. Maternal exposure to low levels of ambient air pollution and preterm birth in Brisbane, Australia. *Br J Obstet Gynecol* 2006;113(8):935–41.
141. Huynh M, Woodruff TJ, Parker JD, Schoendorf KC. Relationships between air pollution and preterm birth in California. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;20(6):454–61.
142. Suh YJ, Kim H, Seo JH, Park H, Kim YJ, et al. Different effects of PM10 exposure on preterm birth by gestational period estimated from time-dependent survival analyses. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82(5):613–21.
143. Fleischer NL, Meriardi M, van Donkelaar A, Vadillo-Ortega F, Martin RV, et al. Outdoor air pollution, preterm birth, and low birth weight: analysis of the world health organization global survey on maternal and perinatal health. *Environ Health Perspect* 2014;122(4):425–30.
144. Morello-Frosch R, Jesdale BM, Sudd JL, Pastor M. Ambient air pollution exposure and full-term birth weight in California. *Environ Health* 2010;9:44.
145. Darrow LA, Klein M, Strickland MJ, Mulholland JA, Tolbert PE. Ambient air pollution and birth weight in full-term infants in Atlanta, 1994–2004. *Environ Health Perspect* 2011;119(5): 731–7.
146. Savitz DA, Bobb JF, Carr JL, Clougherty JE, Dominici F, et al. Ambient fine particulate matter, nitrogen dioxide, and term birth weight in New York, New York. *Am J Epidemiol* 2014;179(4):457–66.
147. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. *Environ Health Perspect* 2003;111(14):1773–8.
148. Olsson D, Mogren I, Forsberg B. Air pollution exposure in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a register-based cohort study. *Br Med J Open* 2013;3(2):1–8.
149. Salam MT, Millstein J, Li YF, Lurmann FW, Margolis HG, et al. Birth outcomes and prenatal exposure to ozone, carbon monoxide, and particulate matter: results from the Children's Health Study. *Environ Health Perspect* 2005;113(11):1638–44.
150. Hill EL. Shale gas development and infant health: evidence from Pennsylvania. Working Paper, 2013, Revision December 2013.
151. Barr DB, Bishop A, Needham LL. Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit. *Reprod Toxicol* 2007;23(3):260–6.

152. Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jorgensen PJ, Nielsen F, et al. Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues. *Environ Sci Technol* 2011;45(3):1121–6.
153. Landrigan PJ, Sonawane B, Mattison D, McCally M, Garg A. Chemical contaminants in breast milk and their impacts on children's health: an overview. *Environ Health Perspect* 2002;110(6):A313–5.
154. Sonawane BR. Chemical contaminants in human milk: an overview. *Environ Health Perspect* 1995;103(5):197–205.
155. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993;101(5):378–84.
156. Hackley B, Feinstein A, Dixon J. Air pollution: impact on maternal and perinatal health. *J Midwifery Womens Health* 2007;52(5):435–43.
157. Ruckart PZ, Bove FJ, Maslia M. Evaluation of exposure to contaminated drinking water and specific birth defects and childhood cancers at Marine Corps Base Camp Lejeune, North Carolina: a case-control study. *Environ Health* 2013;12:104.
158. Aguilera I, Garcia-Esteban R, Iniguez C, Nieuwenhuijsen MJ, Rodriguez A, et al. Prenatal exposure to traffic-related air pollution and ultrasound measures of fetal growth in the INMA Sabadell cohort. *Environ Health Perspect* 2010;118(5):705–11.
159. Wang C, Xie L, Zhou K, Zhan Y, Li Y, et al. Increased risk for congenital heart defects in children carrying the ABCB1 Gene C3435T polymorphism and maternal preconceptional toxicants exposure. *PLoS One* 2013;8(7):e68807.
160. Herbst AL, Hubby MM, Blough RR, Azizi F. A comparison of pregnancy experience in DES-exposed and DES-unexposed daughters. *J Reprod Med* 1980;24(2):62–9.
161. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011;365(14):1304–14.
162. Mendiola J, Stahlhut RW, Jorgensen N, Liu F, Swan SH. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. *Environ Health Perspect* 2011;119(7):958–63.
163. Arteaga-Martínez M, García-Peláez I, Aguirre-Luna O, Saavedra-Ontiveros D. Teratogenic effect of ethylene glycol-methyl cellosolve mixture in rats: i. reproductive damage. *Int J Morphol* 2010;28(4):1173–80.
164. Hansson T, Pettersson BM, Eneroth P, Gustafsson JA. Neonatal exposure to toluene: effects on the development of liver microsomal cytochrome P-450 and serum hormone levels in the rat. *Toxicology* 1985;37(1-2):39–50.
165. Hsu JF, Guo YL, Yang SY, Liao PC. Congener profiles of PCBs and PCDD/Fs in Yucheng victims fifteen years after exposure to toxic rice-bran oils and their implications for epidemiologic studies. *Chemosphere* 2005;61(9):1231–43.
166. Leijds MM, van der Linden LM, Koppe JG, Olie K, van Aalderen WM, et al. The influence of perinatal and current dioxin and PCB exposure on reproductive parameters (sex-ratio, menstrual cycle characteristics, endometriosis, semen quality, and prematurity): a review. *Biomonitoring* 2014;1(1):1–15.
167. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009;30(4):293–342.
168. Vandenberg LN. Low-dose effects of hormones and endocrine disruptors. *Vitam Horm* 2014;94:129–65.
169. Zama AM, Uzumcu M. Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: an ovarian perspective. *Front Neuroendocrinol* 2010;31(4):420–39.
170. Penning TM, Breyse PN, Gray K, Howarth M, Yan B. Environmental health research recommendations from the inter-environmental health sciences core center working group on unconventional natural gas drilling operations. *Environ Health Perspect* 2014;122(11):1155–9.