

# **EVALUACION EPIDEMIOLOGICA DE RIESGOS CAUSADOS POR AGENTES QUIMICOS AMBIENTALES**

**TOXICOLOGIA V:**

**GENOTOXICIDAD Y DAÑO AL  
SISTEMA REPRODUCTOR**

Sylvia Vega G

1985



**CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD  
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD  
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD**

TOXICOLOGIA V  
CONTENIDO

- Introducción	1
- Pruebas de genotoxicidad	3
- Daño reproductivo provocado por agentes xenobióticos	4
- Teratogénesis	6
- Daño reproductivo de los metales	11
- Daño reproductivo de los plaguicidas	14
- Daño reproductivo de los contaminantes de la atmósfera	18
- Ejercicio 1	20
- Ejercicio 2	21
- Referencias bibliográficas	46

## 1 INTRODUCCION

El aumento en la frecuencia de las enfermedades y malformaciones congénitas ha motivado el estudio de los posibles factores ambientales asociados a la etiología de dichas alteraciones.

Entre estos factores ambientales se han considerado sustancias con capacidad mutagénica y teratogénica, además de aquéllas que tienen un efecto tóxico, mutagénico o no, cuya acción se manifiesta como infertilidad, aborto espontáneo, muertes fetales, etc. A este tipo de manifestaciones en forma genérica se les denomina "daño reproductivo"

Una sustancia mutagénica es aquélla que produce cambios genéticos que se manifiestan en la descendencia como alteraciones hereditarias. Una sustancia teratogénica es aquélla que actúa a nivel de las células de los tejidos en desarrollo, principalmente durante la organogénesis, y que provoca alteraciones que se manifiestan como malformaciones congénitas, alteración en el desarrollo, etc. (Ver figura 1).

Se considera que el 20% de los embarazos humanos terminan en abortos espontáneos. En muestras hospitalarias de poblaciones con aborto espontáneo se ha visto que en el 50% de ellos las células presentan anomalías cromosómicas y se infiere que en el 50% restante existen mutaciones de genes dominantes (1),

FIGURA 1

ALTERACIONES QUE PUEDEN ESTAR ASOCIADAS CON LA  
EXPOSICION DE LOS PROGENITORES A AGENTES AMBIENTALES\*

INFERTILIDAD  
ABORTO ESPONTANEO  
INVERSION EN LA POBLACION DE LA  
RELACION NORMAL DE SEXOS AL NACER.  
MUERTE FETAL TARDIA  
MUERTE NEONATAL  
BAJO PESO AL NACIMIENTO  
PROBLEMAS EN EL DESARROLLO  
MUERTE EN MENORES DE 1 AÑO  
CANCER TRANSPLACENTARIO

\* Incluye contaminantes químicos, medicamentos  
y agentes físicos, como las radiaciones, etc.

Actualmente el 0,6% de los nacidos vivos presentan anomalías congénitas asociadas a aberraciones cromosómicas, en tanto que el 10% de los nacidos vivos presenta o desarrolla a lo largo de su vida enfermedades de origen genético (1).

La información epidemiológica respecto de los teratógenos es a la fecha en general muy limitada. La información disponible se refiere a escasas exposiciones accidentales de algunas comunidades, lo que ha permitido contar con algunas perspectivas epidemiológicas sobre la materia.

## 2 PRUEBAS DE GENOTOXICIDAD

En los países industrializados se utilizan alrededor de 60 000 sustancias diferentes y cada año se introducen al mercado una 1 000 sustancias nuevas. De todas las sustancias se deben seleccionar, en relación a su distribución y probabilidad de interacción con el humano, aquéllas cuya genotoxicidad debe ser probada. La gran producción y variedad de las sustancias a las que diariamente se expone el hombre aumenta la posibilidad de que éstas puedan contribuir a aumentar las mutaciones de la carga génica humana.

Existen dos tipos de pruebas de genotoxicidad. Las pruebas de larga duración que apuntan a evaluar la carcinogenicidad y teratogenicidad en períodos que van de meses a años; se efectúan fundamentalmente in vivo, en mamíferos. Las pruebas mutagénicas de corta duración son diseñadas para demostrar, en un término de horas o hasta meses, según la prueba, la capacidad mutagénica de una sustancia estudiada.

Las pruebas más utilizadas se muestran en la figura 2; en ésta se clasifican las pruebas según el organismo, tipo de célula, metodología y expresión del cambio.

El hecho de que una sustancia sea mutagénica en células somáticas, evidencia su potencialidad genotóxica. La positividad de las pruebas en células germinales in vivo, es predictiva de un riesgo genético; además se considera que los resultados de las pruebas de corta duración tienen un valor predictivo de la capacidad carcinogénica.

### 3 DAÑO REPRODUCTIVO PROVOCADO POR AGENTES XENOBIOTICOS

Los sistemas reproductores femenino y masculino están expuestos a la acción tóxica de los xenobióticos. Esta acción, dependiendo de la intensidad del daño, puede:

- a) Provocar la muerte de los gametos, la cual se manifestaría como infertilidad. En el caso de los oocitos este efecto es irreversible ya que en el ovario no existe la repoblación, en tanto que el efecto letal sobre las espermatogonias sí puede ser reversible una vez que ha cesado la exposición al tóxico (Ver parte 6.1 de este capítulo).
- b) Provocar una mutación. Si la mutación es letal dominante, el desarrollo del embrión se detiene y se provoca un aborto espontáneo. En caso de que la mutación no sea letal, se manifestará según sea dominante o recesiva, en las siguientes generaciones y puede estar asociada a malformaciones y enfermedades congénitas (Ver figura 3,4, 5 y 6).

FIGURA 2

PRUEBAS DE GENOTOXICIDAD

TIPO DE DAÑO INVESTIGADO	EN CELULAS SOMATICAS IN VITRO	EN CELULAS GERMINALES IN VIVO
ALTERACIONES CROMOSOMICAS.	<p>1) Pruebas en cultivos de células de mamífero:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-aberraciones cromosómicas</li> <li>2) Análisis citogenético de las células de la médula ósea:               <ul style="list-style-type: none"> <li>-aberraciones cromosómicas.</li> </ul> </li> <li>-intercambio de cromátidas hermanas</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pruebas de letales y de translocaciones heredables en <u>Drosophila</u>.</li> <li>2) Prueba de letales en ratón</li> <li>3) Prueba de translocaciones heredables en ratón.</li> <li>4) Análisis citogenético de células germinales.</li> <li>5) Prueba de la no disyunción cromosómica.</li> </ol>
MUTACION GENICA	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pruebas bacterianas</li> <li>2) Pruebas de levaduras</li> <li>3) Pruebas en hongos</li> <li>4) Pruebas en cultivos de células de mamíferos.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pruebas de letales, ligados al sexo, en <u>Drosophila</u>.</li> <li>2) Pruebas de mutaciones en un locus específico en ratón: mutaciones esqueleticas, morfológicas, electroforéticas, etc.</li> <li>3) Anomalías del espermatzoide en la descendencia (ratón).</li> </ol>

## 4 TERATOGENESIS

Se considera que de 5 a 10% de las malformaciones congénitas son provocadas por la acción de teratógenos conocidos, entre los que se encuentran las radiaciones ionizantes, algunos virus (rubeola) y alrededor de 25 sustancias (2).

### 4.1 Teratogénesis química.

No se conocen los mecanismos de la teratogénesis química. En general se ha observado que no existe una especificidad de los teratógenos para interaccionar con un tejido en particular. El tipo y número de tejidos afectados por el teratógeno depende de la etapa del desarrollo en la cual se expone el embrión.

Durante el embarazo se distinguen tres etapas según las cuales las consecuencias de la acción de un teratógeno son diferentes; así tenemos:

- a) La etapa de la fertilización e implantación que comprende alrededor de 17 días después de la fecundación. En esta etapa apenas se inicia la diferenciación celular y si un agente externo interfiere con este mecanismo se puede provocar un daño masivo que se evidencia como un aborto espontáneo.
- b) La etapa del desarrollo embrionario, que comprende del día 18 hasta el 55 después de la fecundación. En este período se lleva a cabo la organogénesis y se ha demostrado experimentalmente que para cada órgano o sistema existe en esta etapa

F I G U R A 3

CARACTERISTICAS DE LOS CARCINOGENOS, MUTAGENOS Y TERATOGENOS

Agente	CELULAS SUSCEPTIBLES	PERIODO SUSCEPTIBLE A LA EXPOSICION	DURACION DE LA EXPOSICION Y DOSIS
Mutágeno	Germinales	Todos los estadfos de la gametogénesis.	Aguda o prolongada, todas las dosis.
Carcinógeno	Somáticas	Incierto, probablemente todos los estadfos del ciclo celular.	Prolongada, todas las dosis.
Teratógeno	De tejidos inmaduros.	Mayor durante los períodos de diferenciación temprana en el embrión.	Aguda, dosis por arriba de la dosis máxima no efectiva.

F I G U R A 4

ESQUEMA DEL EFECTO DE UNA MUTACION EN CELULAS SOMATICAS Y EN CELULAS GERMINALES

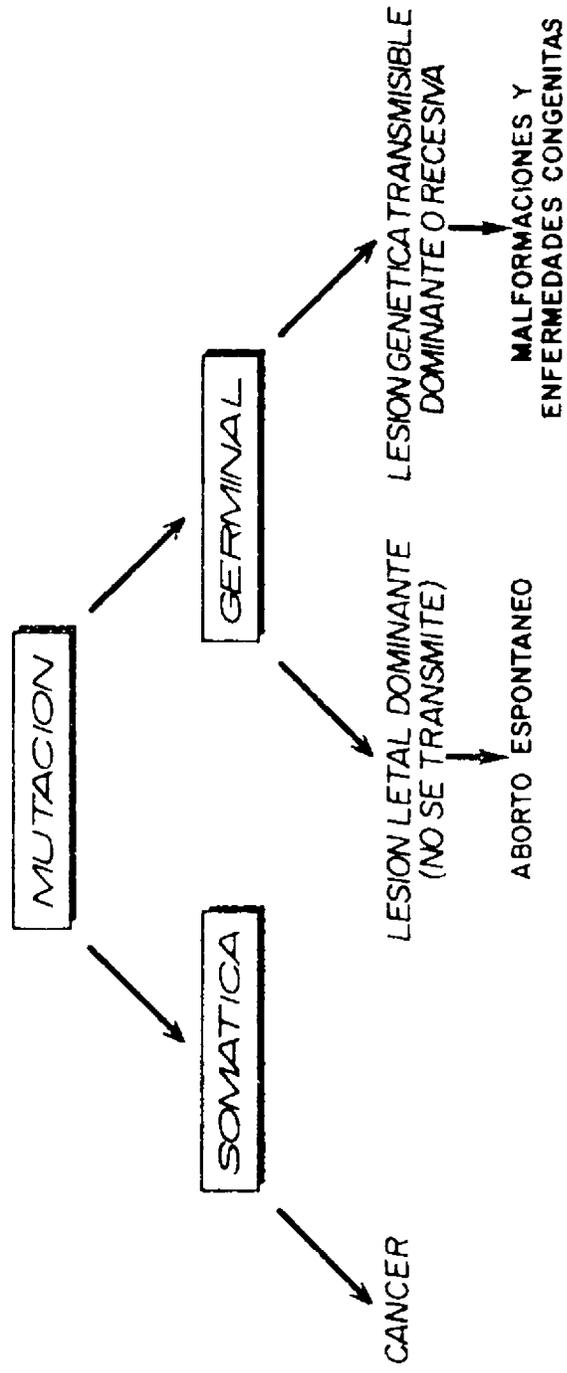


FIGURA 5  
ALTERACIONES RELACIONADAS CON LA EXPOSICION  
DE LA MADRE A DIFERENTES AGENTES

MOMENTO DE LA EXPOSICION	AGENTE	E F E C T O
ANTES DE LA CONCEPCION	Anticonceptivos	* Aborto espontáneo ** Modificación de la relación de sexos al nacer.
	Radiaciones (dosis baja)	* Problemas en el desarrollo
DURANTE LA CONCEPCION Y/O DURANTE EL EMBARAZO.	Estimulantes ovulatorios	** Problemas en el desarrollo
	Hormonas sexuales (Diethylstilbestrol)	* Problemas en el desarrollo * Problemas en el desarrollo y cáncer en el producto)
	Anticonvulsivantes	** Muerte neonatal * Problemas en el desarrollo
	Antimetabolitos	* Aborto espontáneo * Problemas en el desarrollo
	Tranquilizantes	** Aborto espontáneo * Problemas en el desarrollo
	Anticoagulantes orales	* Muerte fetal tardía
	Alcohol	Muerte neonatal * Bajo peso al nacer Problemas en el desarrollo
	Radiaciones (dosis altas)	Aborto espontáneo Muerte fetal tardía * Muerte neonatal Bajo peso al nacer Problemas en desarrollo Muerte antes del año de vida
	Radiaciones (dosis bajas)	* Modificación en la relación de sexos al nacer * Muerte fetal tardía ** Problemas en el desarrollo
	Plomo	* Aborto espontáneo
	Mercurio	* Problemas en el desarrollo
	Dioxina	** Problemas en el desarrollo
	Bifenilos policlorados	** Problemas en el desarrollo
Humo de tabaco	* Aborto espontáneo ** Muerte fetal tardía ** Muerte neonatal * Bajo peso al Nacer * Problemas en el desarrollo	

\* Estudios epidemiológicos.  
\*\* Casos aislados reportados.

F I G U R A 6

ALTERACIONES RELACIONADAS CON LA EXPOSICION  
DEL PADRE A DIVERSOS AGENTES

<u>A G E N T E</u>	<u>E F E C T O</u>
Anticonvulsivantes	* Problemas en el desarrollo
Antineoplásicos	* Infertilidad
Radiaciones: (dosis altas)	* Infertilidad
(dosis bajas)	** Problemas en el desarrollo
Anestésicos	* Aborto espontáneo
	* Bajo peso al nacer
	* Problemas en el desarrollo
Cloropreno	* Aborto espontáneo
Dibromocloropropano	* Infertilidad.
Hidrocarburos	** Cáncer en la descendencia
Clordecona	* Infertilidad
Disulfuro de carbono	* Impotencia
Cloruro de Vinilo	* Aborto espontáneo

\* Estudios epidemiológicos.

\*\* Casos aislados reportados

un período específico de mayor sensibilidad a la acción de los teratógenos. Es la etapa más sensible a la acción de los teratógenos.

- c) Etapa del desarrollo fetal, comprende desde el día 56 después de la fecundación hasta el final del embarazo. En este último período el daño causado por un agente teratogénico, puede no ser aparente a nivel morfológico, salvo una reducción del tamaño y del número de células; sin embargo, el tóxico puede provocar alteraciones bioquímicas que más tarde se pueden manifestar.

Se debe señalar además que los teratógenos en altas concentraciones pueden ser también fetotóxicos.

## 5 DAÑO REPRODUCTIVO DE LOS METALES

### 5.1 Plomo.

En los trabajadores de varias industrias, la exposición prolongada de hombres a concentraciones altas de plomo, provoca disminución en el número y motilidad de los espermatozoides, así como un aumento en la proporción de espermatozoides anormales (3). Estas alteraciones son reversibles una vez que ha cesado la exposición. En las mujeres expuestas al plomo se provocan disfunciones menstruales (4).

La intoxicación aguda y severa por plomo durante el primer trimestre del embarazo provoca el aborto, probablemente por una acción directa sobre el epitelio

coriónico y la musculatura uterina.

La intoxicación aguda por el plomo en el 2° y 3° trimestre del embarazo, puede provocar daños físicos y neurológicos en el feto. Sin embargo se supone que las intoxicaciones crónicas por plomo pueden causar daños más severos, debido a que el plomo pasa la barrera placentaria, y se acumula en el tejido óseo y en el hígado del feto. En las embarazadas el nivel máximo permisible de plomo en sangre es de 30  $\mu\text{g}/100$  ml (5).

## 5.2 Mercurio

En relación al daño reproductivo por exposición al mercurio se debe distinguir la especie físicoquímica del mercurio al cual se exponen los individuos.

El mercurio inorgánico no atraviesa la barrera placentaria y se acumula en la placenta, en tanto que los compuestos orgánicos de mercurio principalmente el metilmercurio, atraviesan fácilmente la barrera placentaria y se acumulan en los tejidos fetales. Las concentraciones de mercurio en la sangre fetal son 28% más altas que la concentración sanguínea materna, en tanto que la concentración de mercurio en el cerebro fetal es 4 veces mayor que la de concentración materna (6).

El metilmercurio y otros derivados alquilados del mercurio son aquellos teratógenos humanos que más han estado involucrados en las intoxicaciones masivas por exposiciones accidentales. El metilmercurio se utiliza como fungicida y desde 1952 se han notificado

intoxicaciones en poblaciones de Suecia, Guatemala, Pakistán e Irak (7). Las intoxicaciones de todos estos casos se produjeron por la ingestión de productos elaborados con cereales contaminados por el fungicida. Ya fueron descritos también en este texto los casos que se produjeron en Japón por la ingestión de pescado contaminado por metilmercurio.

En los hijos de las mujeres que durante su embarazo estuvieron expuestos al metilmercurio, se manifestaron según el grado de intoxicación de la madre, uno a varios signos de daño cerebral, como son retardo mental, espasticidad generalizada, convulsiones tónico-clónicas y ceguera (parte 2.5.2. de Toxicología III). En los casos extremos se observaron síndromes de parálisis cerebral.

No se ha informado de la presencia de malformaciones congénitas ni del aumento en la incidencia de abortos espontáneos en las poblaciones expuestas al metilmercurio, por lo que se considera que el daño provocado por esta substancia se establece durante la etapa del desarrollo fetal (Ver parte 4.1 c) de este capítulo).

En el Caso de Irak se demostró que a través de la leche materna contaminada con metilmercurio, los lactantes se intoxicaban y presentaban retardo en el desarrollo de la coordinación motora y del lenguaje (8).

### 5.3 Otros Metales.

En la figura 7 se muestran los efectos en diferentes especies de algunos otros metales, además de lo ya señalado para el plomo y el mercurio

## 6 DAÑO REPRODUCTIVO DE LOS PLAGUICIDAS

### 6.1 Plaguicidas organoclorados

Se han registrado diferentes concentraciones de plaguicidas organoclorados, principalmente DDT y su principal metabolito el DDE, en la placenta, el cordón umbilical, la grasa y la sangre de los niños recién nacidos de madres que no habían tenido una exposición conocida a los plaguicidas (9).

En los niños prematuros los niveles sanguíneos de DDE son 3 a 4 veces más altos que en los niños nacidos a término; esta diferencia se puede explicar por el menor contenido de grasa corporal en los prematuros lo que causa que el DDE se distribuya preferentemente en la sangre (10).

En la leche materna, se encuentran concentraciones varias de DDT, DDE, dieldrin, lindano, hexaclorobenceno.etc. En Turquía en 1957 (11), cuando la población ingirió semillas contaminadas por hexaclorobenceno, la tasa de mortalidad en los niños lactantes aumentó en un 95%.

FIGURA 7

METALES QUE CAUSAN DAÑO REPRODUCTIVO

M E T A L	E F E C T O S	E S P E C I E
Mercurio	Fetotoxicidad Infertilidad Aborto espontáneo Problemas en el desarrollo Neurotoxicidad fetal Teratogenicidad	Humano, rata, ratón, hamster, aves
Plomo	Fetotoxicidad Teratogenicidad Aborto espontáneo Infertilidad	Humano, rata, ratón, hamster, aves
Arsénico	Fetotoxicidad	¿Humano?, ratón, hamster, aves
Cobre	Aborto espontáneo	Ratón
Selenio	Aborto espontáneo Teratogenicidad	¿Humano?, rata, ratón hamster, aves
Cadmio	Aborto espontáneo Teratogenicidad	Ratón, rata, hamster
Níquel	Aborto espontáneo Teratogenicidad	Rata, hamster, aves
Litio	Anomalías cardíacas	Primates

Un perfil internacional reciente sobre plaguicidas en leche materna se muestra en figura 8.

En cuanto a otros plaguicidas organoclorados se ha demostrado que los obreros expuestos al clordecona (parte 2 de Toxicología II) y los expuestos al dibromocloropropano (DBCP), presentan daño testicular que se manifiesta como infertilidad. En exposiciones de corta duración este efecto es reversible, no es así cuando los individuos se exponen prolongadamente a altas concentraciones de los plaguicidas mencionados (12 y 13).

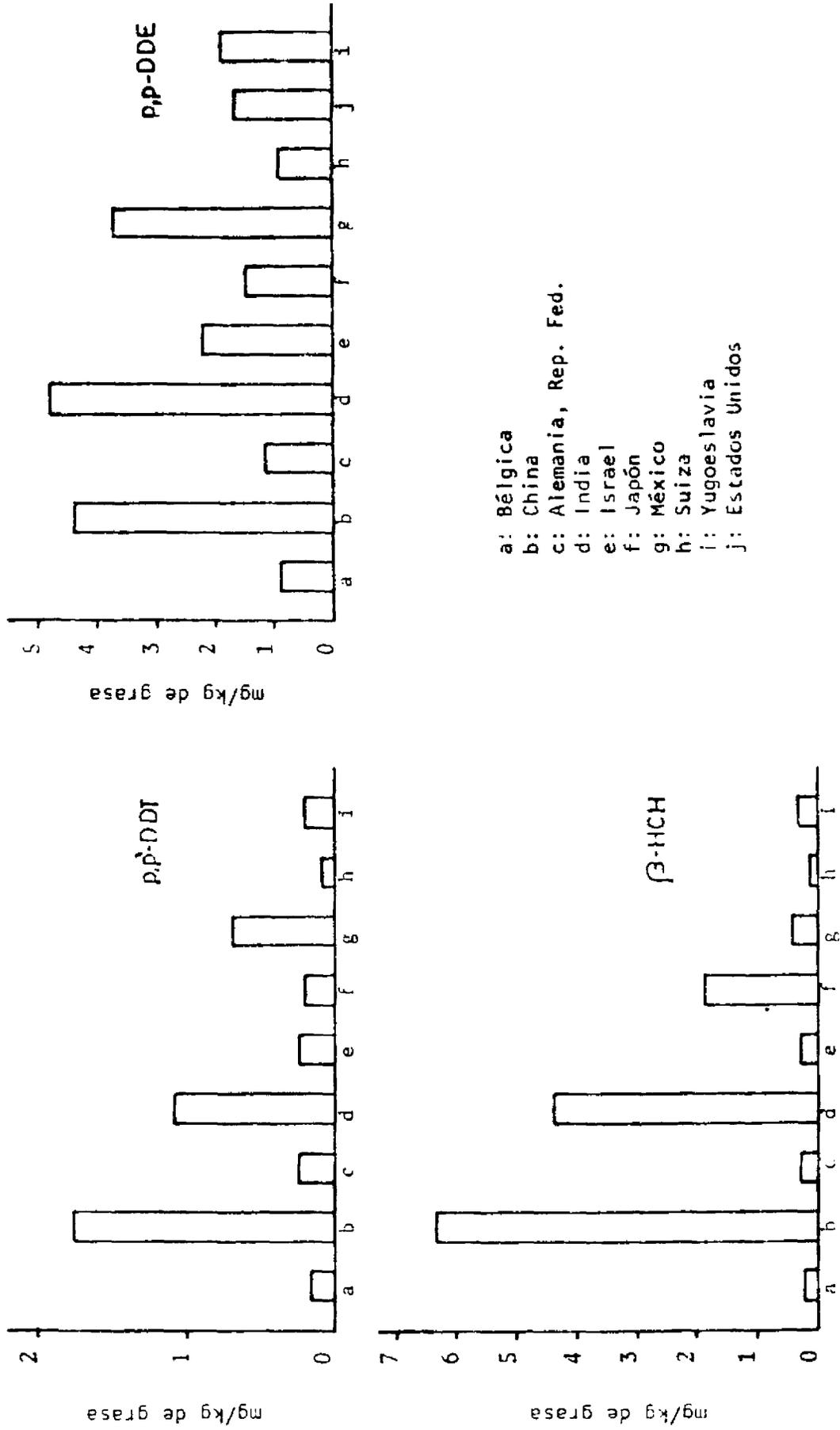
Después que en Vietman se usó masivamente el defoliarador llamado "Agente Naranja" se registró un incremento en la frecuencia de malformaciones congénitas en los recién nacidos (14). Este agente es una mezcla de n-butil ésteres del ácido 2, 4, 5 - triclorofenoxiacético (2,4,5-T) y del ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), además contiene cantidades pequeñas de 2,3,7,8 tetraclorobibenzodioxina (TCDD).

Los estudios experimentales demuestran que el TCDD es un potente fetotóxico y teratógeno (dosis mínima efectiva 1 µg/kg) en tanto que el 2,4,5,-T es teratógeno sólo a dosis altas y el 2,4 - D no es teratógeno (15)

No obstante lo expuesto, actualmente se tiene una idea relativamente vaga acerca de la naturaleza y la magnitud del riesgo mutagénico y teratogénico de los plaguicidas para el hombre; sin embargo, las experiencias en animales obtenidas con DDT, aldrin, clordecona, 2,4,5-T, paratión y otros, recomiendan ser

FIGURA 8

NIVELES MEDIOS DE PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS EN LECHE MATERNA (MATERIA GRASA)  
 DIVERSOS PAISES 1979-1982



FUENTE: "Assessment of human exposure to Selected Organochlorine Compounds Through Biological Monitoring", GEMS, PNIMA/OMS, 1981.

cautelosos respecto de su eventual efecto en el hombre; especialmente cuando ellos han sido reconocidos como mutagénicos en animales. Similar precaución cabe hacer para aquellos plaguicidas identificados como fetotóxicos en animales (aldrín, DDT, dieldrín).

## 7 DAÑO REPRODUCTIVO DE LOS CONTAMINANTES DE LA ATMOSFERA

### 7.1 Monóxido de carbono

El monóxido de carbono (CO) se encuentra en los gases de combustión de diversos procesos industriales, en los gases de escape de los automóviles y en el humo del tabaco. El monóxido de carbono absorbido en la sangre se combina con la hemoglobina formando carboxihemoglobina, lo cual produce una disminución en la concentración de oxihemoglobina y por ende una reducción en el transporte de oxígeno hacia los tejidos (hipoxia). La afinidad de la hemoglobina por el monóxido de carbono es 200 a 250 veces mayor que su afinidad por el oxígeno (17)

La concentración normal de carboxihemoglobina en la sangre es de 0,4 a 2,7% del total de hemoglobina. La carboxihemoglobina se puede elevar al 4-6% en un ambiente donde la concentración del monóxido de carbono sea de 50-100 ppm o cuando se fuma el equivalente a una cajetilla diaria (18).

Durante el embarazo el consumo de oxígeno aumenta en un 15 a 25% sobre el valor normal, la producción endógena de monóxido de carbono aumenta en un 50% sobre lo normal. El monóxido de carbono de la sangre materna atraviesa la barrera placentaria y la concentra-

ción del monóxido de carbono fetal aumenta en un 10 a un 15% de la concentración materna. Si la embarazada sufriera una intoxicación aguda por monóxido de carbono no fatal para ella, el feto podría morir por anoxia (19).

En la intoxicación crónica por monóxido de carbono, por ejemplo en la aspiración del humo del tabaco, los niveles de carboxihemoglobina en el feto pueden alcanzar valores del 2,4, al 7,6% del total de hemoglobina. Esta situación puede interferir prolongadamente con la oxigenación normal de los tejidos y provocar un menor desarrollo de los mismos, lo cual explicaría el bajo peso al nacer de los niños de madres fumadoras.

Experimentalmente la exposición a monóxido de carbono produce disminución en el peso fetal y aumento en las frecuencias de muertes perinatales\* y de abortos. La hipoxia a nivel del sistema nervioso provoca daño cerebral (20). En humanos se registró una intoxicación masiva por monóxido de carbono: cuando la concentración de carboxihemoglobina en mujeres embarazadas fue de 20 a 40%, se observó un aumento en la frecuencia de muertes fetales, las autopsias de los fetos mostraron atrofia cerebral y los sobrevivientes tuvieron secuelas neurológicas, (21).

\* Muertes perinatales: el conjunto o suma de defunciones fetales tardías (ocurridas después de la semana 28 de gestación) más defunciones de recién nacidos menores de 7 días de edad.