
REVISION DE TEMAS

AGENTES QUIMICOS Y TERATOGENESIS

J. D. Maya A. *, C.J. Trujillo B. **

PALABRAS CLAVES: *Teratogénesis, Agentes químicos no farmacológicos, Efecto teratológico.*

RESUMEN

Se presenta una exposición de las tendencias ocupacionales de la mujer en la actualidad; se especifican los criterios necesarios para considerar a una sustancia química como teratogena y finalmente se exponen los agentes químicos más importantes en el campo de la teratología como el plomo, mercurio, bifenilos policlorinados, los pesticidas, el denominado agente naranja y la dioxina. Se recalca la tendencia a una teratología postnatal del desarrollo mental de los fetos expuestos.

SUMMARY

This paper presents the occupational trends of women today and the teratologic risks. We expose the criteria needed to include any substance as a teratogen. The substances treated here are lead, mercury, polichlorinated biphenyls, pesticides, Orange Agent and dioxin. It is emphasized the development and postnatal effects of teratogens.

KEY WORDS: Teratogenesis, Non pharmaceutical, Agents, Teratologic effect.

INTRODUCCION

En los últimos años las mujeres han entrado a formar parte de la fuerza laboral, en cantidades cada vez más grandes; consecuentemente cada vez más mujeres están expuestas, por razón de su oficio, a diversos y numerosos agentes químicos. La mayoría de ellas, llegado el momento de percatarse de un embarazo, ya han tenido una exposición a diferentes agentes no farmacológicos, por un tiempo considerablemente largo durante la embriogénesis, período en el cual, se es susceptible al desarrollo de anomalías.

En 1978 las mujeres constituían el 41% de la fuerza laboral total, aunque un tercio ocupaban todavía empleos considerados tradicionalmente como femeninos (1). En la ex-Unión Soviética, el porcentaje (por razones del sistema), es particularmente alto. Y en Colombia, también se ha observado una tendencia ascendente similar, durante los últimos 20 años. Adicionalmente, en parte debido al aumento de sustancias químicas, ha surgido cierta "conciencia ecológica" acerca de los efectos de exposición a químicos y tóxicos en el hogar.

Desde 1942 el Ministerio de Trabajo de los Estados Unidos ha sugerido que las mujeres en embarazo deben evitar la exposición ocupacional a un número determinado de sustancias tóxicas o potencialmente tóxicas. Desde 1970 la ex-URSS ha ordenado la práctica de investigaciones especiales para determi-

* Dr. Juan Diego Maya A.
Profesor Asociado de Toxicología y Farmacología

** Dr. Carlos José Trujillo B.
Médico Genetista. Profesor Asociado

Instituto de Ciencias de la Salud CES
Medellín, Colombia

nar los efectos de la industria y los factores ocupacionales sobre la morbilidad y mortalidad perinatal (2).

En Holanda se ha definido el MAC (Maximal Accepted Concentration) como: la máxima concentración aceptada de un gas, vapor, aerosol, o polvo en el lugar de trabajo, que sobre períodos largos de trabajo, incluso durante toda la vida laboral no afecte la salud de los trabajadores o de sus generaciones futuras" (3).

La industria química moderna, libera al ambiente varios cientos de miles de toneladas de sustancias no farmacológicas, ninguna puede ser considerada como segura cien por ciento, bien sea desde el punto de vista ambiental o toxicológico. La exposición puede presentarse por diferentes vías: ingestión, inhalación, o contacto directo y, la distribución en el organismo puede ser total (modelo unicompartmental) o concentrarse en diversos tejidos; en algunos casos incluso, la sustancia puede concentrarse en el feto o en algunos de sus órganos. Obviamente, los efectos sobre el producto de la concepción dependen del momento en el cual se produce el contacto y de cómo se lleva a cabo dicho contacto.

Los criterios para implicar algún agente como teratogénico son los siguientes:

1. Exposición probada a determinado agente en un período crítico del desarrollo embrionario (v.g. historia clínica, fórmulas médicas, etc.).
2. Hallazgos consistentes en estudios epidemiológicos de alta calidad, que controlen variables de confusión, que excluyan factores positivos y negativos de sesgo, que tengan suficiente número de pacientes, que sean prospectivos en lo posible y que den un riesgo relativo en la mayoría de los casos superior a 6.
3. Que exista una delineación clínica clara de los casos. Si se puede delinear un Síndrome específico, o una anomalía específica, será de gran utilidad.
4. La exposición a agentes ambientales "raros" que produzcan anomalías raras, pueden considerarse como teratogénicos. (v.g. metimazol y defectos del cuero cabelludo).
5. Que se demuestre teratogenicidad en animales es importante, pero no esencial, pues los hallazgos en animales no son extrapolables a los seres humanos en la mayoría de los casos.

6. La asociación debe tener cierta lógica embriológica y biológica. Los criterios 1, 2 y 3 ó el 1, 2 y 4 son esenciales. Los criterios 5 y 6 ayudan a definir el teratogéno, pero no son esenciales.

Los agentes químicos no farmacológicos explican menos del uno por ciento (<1%) de todas las malformaciones congénitas. La diversidad y abundancia de agentes químicos hace que desconozcamos los efectos teratogénicos de muchos de ellos. Incluso, en la actualidad, muchos de estos defectos pueden ser considerados de etiología idiopática.

A continuación mencionaremos algunos defectos en los cuales se ha demostrado una clara asociación y otros con los que se ha especulado su acción teratogénica.

PLOMO:

La exposición industrial, ambiental o accidental a altas dosis, aumenta la incidencia de abortos y muertes perinatales. Sin embargo la afección más importante se da durante el desarrollo cerebral en la vida postnatal, manifestándose como retardo mental, alteraciones del aprendizaje o de la atención e inclusive, alteraciones cognitivas menores. (4,5)

Este elemento cruza la barrera placentaria y se acumula en el feto, específicamente en el cerebro. Adicionalmente, se excreta por la leche, aumentando los depósitos cerebrales, potenciando el efecto del plomo adquirido durante la vida intrauterina y por ende, los efectos sobre el desarrollo postnatal.

Las principales fuentes de contaminación son: combustión de hidrocarburos plomados, la industria del barniz, esmaltes y pinturas y, en nuestro medio, la reutilización doméstica de cascos de baterías para carro.

Hasta el momento cualquier intento de tratamiento con agentes quelantes como el dimercaprol o la penicilamina han sido infructuosos y no se vislumbra un futuro prometedor en este campo.

METILMERCURIO:

Es tal vez el único teratogéno comprobado, (aparentemente el mercurio orgánico, pues es altamente liposoluble y se acumula con gran avidéz en el tejido cerebral) resultado de los accidentes industriales en la bahía de Minamata en Japón y los accidentes agrícolas en Irak, donde se produjo la contaminación

del pan de trigo con plaguicidas derivados del mercurio. Muchos de los casos fueron fatales (8).

Este metal también cruza fácilmente la barrera placentaria y como en el caso del plomo, (especialmente el metil y etilmercurio), se acumula en el tejido fetal (5).

Los efectos son muy variados, pero se destaca el aumento franco en la incidencia de abortos, partos prematuros y mortinatos; defectos del cierre del tubo neural y alteraciones graves del desarrollo cerebral en la vida postnatal, principalmente parálisis cerebral con retardo mental severo (6,7). De acuerdo con lo anterior, cabe anotar que el concepto de alteraciones del desarrollo como efecto teratogénico postnatal cobra cada vez más fuerza.

El manejo con penicilamina, exanguino-transfusión o hemoperfusión es altamente insatisfactorio (8).

Las principales fuentes de contaminación son el refinamiento artesanal del oro, con alta producción de vapor de mercurio y, desechos de mercurio metálico que van a parar a los ríos y mares. Plantas de producción de álcalis; contaminación de productos agrícolas; en el personal odontológico y aparentemente, en pacientes con abundantes superficies dentales con amalgamas. En estos dos casos no se ha podido comprobar con certeza cuál es el riesgo real, pues la literatura al respecto es contradictoria; sin embargo es posible suponer que en un medio donde se trabaje con grandes cantidades de mercurio metálico, la producción de vapor es alta y también la exposición subsecuente (7,8,9).

BIFENILOS POLICLORINADOS:

Son contaminantes ambientales ubicuos y en algunas series (7,10) inicuos. La mayor parte de los datos provienen de accidentes industriales en Japón y en Taiwan.

La intoxicación fetal y el efecto teratológico, se manifiesta por una hiperpigmentación (como "cocacola"), difusa y generalizada de piel, encías, uñas, pliegues genitales y en general un cuadro semejante a una displasia ectodérmica asociada a retardo mental y del crecimiento intrauterino y postnatal (9, 11).

Se acumula en el tejido graso, con una vida media de varios años. Por esta razón puede afectar al segundo hijo aun cuatro años después de producido el contacto (9).

Este grupo heterogéneo de químicos tiene efectos citotóxicos, teratogénos y cancerígenos; sin embargo, es poco frecuente la observación de dichos efectos en el ser humano. (4,7).

PESTICIDAS:

En general son letales contra la madre y feto a dosis relativamente grandes, excepto para los organofosforados y biperidilos (paracuat y dicuat), que lo pueden hacer a dosis bajas. Los organoclorados como el DDT y los hexaclorobencenos se acumulan en grasas y se amplifican en la cadena alimentaria (es decir, que la concentración en tejido animal aumenta a medida que avanza en dicha cadena, siendo los niveles en mamíferos, los mayores de todos); pero, sólo se ha observado un ligero aumento en la incidencia de abortos y muertes perinatales en personas expuestas (4).

En general no se ha comprobado teratogenesis directa en la mayoría de pesticidas (10,12,14).

ACIDO TRICLOROFENOXIACETICO (AGENTE NARANJA):

Es un agente defoliante, que fue utilizado masivamente como arma química durante la guerra de Vietnam. Por sí solo tiene un bajo potencial mutagénico, teratogénico o carcinogénico. Estudios en Seveso, Italia y en Nueva Zelanda, demostraron un ligero aumento en la incidencia de abortos, pero el índice de malformaciones congénitas fue idéntico al de la población general no expuesta. Los estudios en vietnamitas y veteranos de la guerra de Vietnam han intentado demostrar principalmente efectos mutagénicos pero sin resultados satisfactorios, además, dichos estudios han sido invalidados por errores metodológicos graves (4,8,9).

POLICLORO-DIBENZO-P-DIOXINA (DIOXINA):

Es un agente contaminante que se produce durante la elaboración del Agente Naranja. Es ubicuo, pero existe legislación que controla y garantiza la pureza de dicho agente, disminuyendo la concentración en el medio ambiente; sin embargo, el producto viene contaminando el ambiente desde que se empezó a producir en 1938.

La dioxina es una sustancia altamente tóxica para el feto y en general para todas las células. Su acción

citotóxica es mediada, aparentemente, por receptores intracelulares que funcionan de manera similar a los esteroides, pero sin ninguna relación entre sí. Sus efectos teratogénicos cubren una alta gama de malformaciones dependiendo del período gestacional durante la exposición y la severidad de la misma. Incluso se ha relacionado con la etiología de algunos carcinomas, aun cuando no hay información concluyente hasta el momento. (4,8,9).

N-FOSFONOMETIL-GLICINA. (GLIFOSATO)

Es un agente defoliante y herbicida, de amplio uso, pero muy discutido entre nosotros, (para algunos casos) por sus efectos secundarios sobre el medio ambiente, el ganado y las personas. Se ha observado una disminución en el crecimiento de algunos vertebrados ante exposiciones altas, pero no hay nada concluyente en el ser humano (11,13).

La dosis letal media (DL50) es de 4.5 gramos por kilogramo de peso en ratones, cuando el defoliante es suministrado por vía oral; la exposición ambiental

mayor de 6600 partes por millón (ppm) es tóxica. En humanos, la exposición aguda produce un cuadro similar a los irritantes primarios (es decir, una dermatitis por contacto o en el peor de los casos, alteraciones respiratorias).

No se ha demostrado hasta el momento una relación causa-efecto o dosis-efecto con algunas malformaciones mencionadas en algunos medios de comunicación, tales como las ectrodactilias ni otras malformaciones.

SOLVENTES ORGANICOS:

La exposición puede ser ocupacional durante la elaboración de pegantes y disolventes entre otros productos industriales o por inhalación en pacientes dependientes del benceno o del tolueno. Hay series que informan un aumento significativo en los defectos de cierre del tubo neural y otros de anencefalia. El tolueno provoca un cuadro similar al síndrome de feto alcohólico: microcefalia, disfunción del sistema nervioso central y alteraciones menores craneofaciales y de extremidades (4,10,14).

BIBLIOGRAFIA

1. Stellman SD, Stellman JM. Women's occupations, smoking and cancer and other diseases. *CA*: 31, 29-43. 1981.
2. Sullivan FM, Barlow SM. Congenital malformations and other reproductive hazards from environmental chemicals. *Proc R Soc Lond (Biol)*. 205: 91-110. 1979.
3. Zielhuis RL, Notten WRF. Permissible levels for occupational exposures basic concepts. *Int Arch Occup Environ Health* 42: 269-281. 1979.
4. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 6th ed. Baltimore: the Johns Hopkins University Press; 1990.
5. Rose FW. Fetal effects of lead in: Buyse ML, Birth Defects Encyclopedia. Dover: Blackwell scientific publications. 1990.
6. Elhassami SD. Fetal effects of mercury. In: Birth Defects Encyclopedia. Dover: Blackwell Scientific Publications. 1990.
7. Brent RL, Sever JL. Teratogen update: Environmental induced birth defects risks. Alan R Liss inc. 1986.
8. Cordero Jf. Effect of environmental agentes on pregnancy outcomes: disturbances of prenatal growth and development in: Upton Ac, environmental medicine. *Med Clin North AM*. March 74 (2): 279-290. 1990.
9. Brent RL, Beckman Da. Mechanisms of known environmental teratogens: drugs and chemicals in: Brent RL, Beckman DA. *Teratology. Clin Perinatal*. 13 (3): 649-688. 1986.
10. Zielhuis RI, Stielkel A, Verber MM, Van de Poel-Bot M. Health risks to female workers in occupational exposure to chemical agents. New York: Springer Verlag; 22-40. 1984.
11. Rogan WJ. Fetal effects of PCBs in: Buyse ML. *Birth defects encyclopedia*. Dover: Blackwell Scientific publications. 1990.
12. Nazakawa T. Chronic organophosphorus intoxication in women. *JPN Assoc Med*. 22:756-758. 1974 (Engl. Abstract).
13. Batt BD et al. The effects of glyphosate herbicide on chicken egg hatchability. *Can J Zool*. Oct 58 (10): 1940-422.
14. Zielhuis RL, Stijkel A, Verberk MM and M van de Poel-Bot. Health risks to female workers in occupational Exposure to chemical agents. Springer-Verlag. Berlin-New York. 1984.