

RELACION MATERNO-NEONATAL DE LOS NIVELES DE CONTAMINACION SANGUINEA POR RESIDUOS DE INSECTICIDAS ORGANOCOLORADOS.

(b. CONTAMINATION LEVELS FOR ORGANOCHLORINE INSECTICIDE RESIDUES BETWEEN MOTHER-NEWBORN).

por

José Ma. González Rodríguez-Córdoba<sup>\*(\*\*\*)</sup>, Aniceto López Fernández<sup>\*\*(\*\*\*)</sup>  
y Jaime Martínez Hens<sup>\*\*\*</sup>

\* Departamento de farmacología y toxicología. Facultad de veterinaria. Universidad de Córdoba.

\*\* Departamento de ecología. Facultad de Ciencias. Universidad de Córdoba.

\*\*\* Sección de zoología y contaminación ambiental del Instituto de zootecnia del C.S.I.C.

Palabras clave: Toxicología. Lindano. DDTs. Aldrín. Dieldrín. Recién nacidos. Parto. Cromatografía.

Keywords: Toxicology. Lindane. DDTs. Aldrin. Dieldrin. Babies. Delivery. Chromatography.

Summary

The levels of blood contamination of organochlorine insecticide residues in pregnant during labor and babies have been investigated by gas-chromatography.

The alpha, beta, and gamma of the HCH isomers; pp'DDT, pp'DDE and pp'TDE of the DDT group and the aldrine and dieldrine of the ciclodiene group have been studied.

The highest average contamination levels corresponding to the HCH group (0,608 ppm in women and 0,77 ppm in babies) followed by DDT and its metabolites (0,055 and 0,093 ppm) and the ciclodienes with 0,006 and 0,008 ppm.

Recibido para publicación el 15-7-1982.

No significant differences have been found between the blood contamination of women and children.

The possible factors causing blood contamination levels found and their influence as a risk factor for human health have been discussed.

#### Resumen

Se investiga por cromatografía gaseosa los niveles de contaminación sanguínea por residuos de insecticidas organoclorados en mujeres gestantes en el momento del parto y de los recién nacidos.

Se han indagado los isómeros alfa, beta y gamma del hexaclorociclohexano, el pp'DDT, pp'DDE y pp'TDE del grupo de los diclorodifeniletanos; y de los ciclodienos, el aldrín y dieldrín.

Los mayores niveles medios calculados corresponden al grupo de los HCHs (0,608 ppm en las madres y 0,77 ppm en los neonatos), seguidos del DDT y sus metabolitos (0,055 ppm y 0,093 ppm) y de los ciclodienos, con 0,006 y 0,008 ppm, respectivamente. No se encuentran diferencias significativas entre la contaminación sanguínea materna y la del neonato. Se discuten los posibles factores determinantes de los niveles de contaminación sanguínea registrados y su incidencia como factor de riesgo para la salud humana.

---

La primera impresión de que el hombre había encontrado en los insecticidas organoclorados (10) el arma ideal para erradicar algunas enfermedades y preservar sus alimentos, no ha podido ser confirmada.

Las propiedades físico-químicas de los hidrocarburos clorados, su persistencia en el medio (Edwards (11)) y su cinética de dispersión (Ramade (43)), facilitan la acumulación de estos xenobióticos en los distintos organismos de los ecosistemas (Kenaga (22)), Greichus y col. (17, 18) y López e Infante (28, 30)) explican su presencia en la más variada gama de alimentos (Pozo y col. (41), González y col. (16) y López y col. (26)) y ratifican la importancia ecotoxicológica que hoy se les atribuye.

En los organismos superiores, la acción prolongada de los insecticidas clorados produce varios efectos nocivos. Así, cabe citar que, como inductores enzimáticos del sistema oxidativo microsomal hepático, pueden acelerar el metabolismo de las hormonas esteroideas y, en consecuencia,

provocar trastornos de la libido, menstruación, gestación y del parto (O'leary y col. (37), Nakayama y Aoki (34) y D'Ercole y col. (10)). Por este mecanismo también alteran la vida media de varios medicamentos (Cucinell y col. (8), Welch y Harrison (46) y O'leary y col. (38)), por lo cual cabría pensar que abrevian o alteran su acción terapéutica (Conney (6)).

En los trabajadores expuestos al lindano (insecticida muy utilizado en nuestro país) y al DDT, Carlson y Kolmodin-Helman (3) encuentran un acusado aumento de las lipoproteínas plasmáticas, uno de los factores de riesgo de las sociedades desarrolladas. Por otro lado, los animales expuestos a la acción prolongada del DDT se manifiestan más sensibles a la agresión por la endotoxina de E. coli (Gablicks y McLean (14)) y a la acción nociva del virus de la influenza (Gablicks y Utz (13)).

Como efectos útiles directos de estas sustancias, cabe subrayar su acción protectora contra la toxicidad de los fármacos inhibidores de las aliesterasas y colinesterasas (Kinoshita y col. (23), la capacidad potencial de disminución de la incidencia del quernictero (al aumentar el metabolismo de la bilirrubina (Conney y col. (7) y O'leary y col. (38)) y el uso terapéutico del pp'TDE para el tratamiento de las alteraciones hiperfuncionales de las gónadas y de las glándulas adrenales (Hoffmann y Matton (20) y Enger y col. (12)).

En el hombre, la información obtenida de la detección y cuantificación de los residuos de IO en los distintos tejidos, órganos y líquidos emuntorios resulta de especial interés para conocer la cinética de estas sustancias y para calibrar las influencias que la exposición prolongada a ellas pudiera ejercer sobre la salud humana. Por otro lado, el transporte transplacentario de los IO, demostrado por Nebert (35), ha motivado la realización de diversos trabajos para conocer las posibles implicaciones que este hecho pudiera tener en la salud del niño (Polishuk y col. (39, 40)); máxime si se tiene en cuenta que éste sigue contaminándose fuera del claustro materno por medio de la leche y de otros alimentos (Pozo y col. (41), Campos y Olszyna-Marzys (2), Mes y Davies (21) y Krauthacker y col. (24)).

En este trabajo, uno más en la serie de investigaciones que estamos realizando para contribuir al conocimiento ecotoxicológico de estas sustancias, pretendemos determinar la contaminación sanguínea cuali-cuantitativa por IO en la población femenina de Córdoba y en sus hijos, en el momento del parto. Con ello pretendemos evaluar las posibles repercusiones de estos xenobióticos sobre la salud del niño.

### Material y métodos

Para la realización de este estudio hemos empleado veintiún pares de muestras de sangre obtenidas de mujeres gestantes momentos antes del parto, y de la vena umbilical.

Las muestras se recogieron durante el año 1980 de la sala de partos de la Ciudad Sanitaria "Reina Sofía" de Córdoba. A este Centro acuden beneficiarios de todos los municipios de esta provincia, tradicionalmente agrícola y ganadera, donde la aplicación periódica de insecticidas es práctica corriente.

Todas las muestras se congelaron a  $-20^{\circ}$  C hasta el momento de su análisis. La preparación de las muestras para su posterior análisis gas-cromatográfico se ha efectuado siguiendo la técnica descrita por Vioque y Sáez (45).

Se han indagado los siguientes insecticidas: isómeros alfa, beta y gamma del hexaclorociclohexano (HCH); aldrín y dieldrín del grupo de los ciclodienos (CDs), y el pp'DDE, pp'TDE y pp'DDT del grupo de los diclorodifeniletanos (DDTs). La identificación y cuantificación de cada uno de ellos se ha realizado utilizando un cromatógrafo de gases equipado con detector de captura electrónica  $Ni^{63}$ . Las condiciones operativas fueron las mismas que se describen en otra publicación anterior (González y col. (16)). El tratamiento estadístico de los resultados obtenidos se ha efectuado mediante la prueba de los rangos señalados y pares iguales, de Wilcoxon (Siegel (44)).

### Resultados y discusión

Los niveles medios de residuos de insecticidas organoclorados de la sangre materna y del recién nacido, expresados en ppm ( $pp10^6$ ), se presenta en la tabla I, que contiene también otros estadísticos: desviación típica, varianzá, valores máximos y mínimos registrados y porcentaje de incidencia o frecuencia en la aparición de cada uno de los insecticidas.

De los IO investigados, los residuos de HCHs son los de mayor importancia cuantitativa. Representan alrededor del 90 p.100 del total de insecticidas detectados en la sangre de las mujeres gestantes y de los recién nacidos.

Los tres isómeros del HCH se han encontrado en el 100 p.100 de las muestras analizadas. La proporción de cada uno de los isómeros respecto al total de HCHs se representa en la figura 1.

El hecho de que los niveles encontrados de los isómeros alfa y gamma del HCH sean relativamente altos nos sugiere que la población estudiada está actualmente expuesta a una agresión por estas sustancias, ya que, como han demostrado Hayes (19) y Abott y col. (1), estos isómeros son rápidamente eliminados de la sangre (el lindano, mediante la acción de las enzimas oxidativas microsomales y posterior conjugación con el glutatión reducido (Kurihara y col. (25)); mientras que el isómero beta, que no es tan biodegradable, se acumula con relativa rapidez en el tejido adiposo. Este mayor grado de residuos de HCH está de acuerdo con los resultados de nuestras publicaciones (González y col. (16), López y col. (29) y López e Infante (27, 28, 30)), donde se ha puesto de manifiesto que los problemas ambientales de los distintos ecosistemas terrestres y acuáticos de nuestra provincia tienen su mejor exponente en la presencia mayoritaria de dichos residuos.

En los mamíferos, los isómeros alfa y gamma (los de mayor importancia cuantitativa en nuestra investigación) desarrollan un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central (Murphy (33)). Aunque el mecanismo neurotóxico de estos isómeros no está totalmente esclarecido, Muñoz y col. (32), estudiando la toxicodinamia de la intoxicación aguda por lindano, en ratas, han encontrado en encéfalo una disminución acusada en el porcentaje de aminoácidos neurotransmisores inhibidores. De esta forma, también quedaría explicada la sinergia tóxica puesta de manifiesto para la acción del lindano-pentilene tetrazol (Hulth y col. (21)).

No se dispone de la información necesaria para evaluar objetivamente el grado de peligrosidad potencial que, para la especie humana, pudieran representar los niveles sanguíneos de HCH registrados.

Los residuos de DDTs, que representan el 8,2 p.100 en las madres y el 10,8 p.100 en los hijos del total de IO, se han encontrado en todas las muestras objeto de este estudio (tabla I).

Las cifras de los porcentajes relativos de cada uno de los componentes del grupo de los diclorodifeniletanos con respecto al total de DDTs, se representan en la figura 1. Como puede observarse, la importancia relativa de los niveles del pp'DDE es superior a la del pp'DDE, lo cual está de acuerdo con la vía metabólica del DDT en los mamíferos (Pryde (42)).

La ordenación de los valores del grado de contaminación de cada una de las sustancias investigadas se expresa en la secuencia: DDE DDT TDE, la cual coincide con la obtenida por Polishuk y col. (40), lo que tiene sin duda una gran importancia toxicológica, ya que el DDE es menos nocivo que el DDT (Krauthacker y col. (24)).

Como la eliminación del DDT por el organismo humano es un proceso lento que tiene lugar a lo largo de varios años, el hecho de que haya sido detectado en las madres con una frecuencia del 76 p.100, nos sugiere que la población estudiada se ha visto recientemente expuesta a niveles residuales de este producto.

Aunque no podemos juzgar, por falta de referencias, la importancia que para la salud del hombre pudieran tener los niveles de DDT encontrados, sí debemos subrayar que en el 14 p.100 de las madres y en el 33 p.100 de los hijos se han registrado unos niveles máximos de 0,2 ppm; y que en estudios experimentales con ratas (D'Ercole y col. (10)) las concentraciones sanguíneas de DDT que desencadenan los primeros síntomas tóxicos son superiores a las tasas máximas detectadas por nosotros. Los niveles medios encontrados son semejantes a los que señalan D'Ercole y col. (10) en la población del delta del Mississippi. En los niños objeto de dicho estudio no se detectó ningún signo de alteración neurológica imputable a los insecticidas clorados.

De los ciclodienos investigados, sólo el dieldrín ha llegado a ser detectado tanto en las madres como en los recién nacidos, aunque a concentraciones bajas (tabla I y figura 1).

Al igual que otros insecticidas organoclorados, los ciclodienos son reconocidos como inductores del sistema microsomal enzimático del metabolismo de las sustancias xenobióticas (Conney y col. (6)).

La circunstancia de que no se haya detectado aldrín (tabla I y figura 1) puede explicarse por una falta de exposición a este producto o porque, como ocurre con otros ciclodienos, haya sido metabolizado a su correspondiente epóxido (dieldrín); metabolito que por su carácter liposoluble tiende a acantonarse en el tejido adiposo (O'Brien (36)) y mediante su transformación metabólica con nucleótidos endógenos se elimina por la orina, bilis y heces (Cole y col. (5)).

Las variaciones individuales en el grado de contaminación por los insecticidas investigados podría explicarse por la diferente exposición de la población estudiada. Del mismo modo, habría que señalar que el tratamiento con barbitúricos hace disminuir los niveles de estas sustancias en la sangre (Davies (9)).

El estudio estadístico de los niveles de contaminación sanguínea de cada uno de los insecticidas investigados, entre las madres y sus respectivos hijos, no revela ninguna diferencia significativa (tabla II). Esta circunstancia se explica por el hecho de que la placenta es un órgano de baja capacidad metabólica para las sustancias xenobióticas (menos del 5 p.100 de la que se asigna al hígado (Chakraborty y col. (4)) y, en consecuencia, no altera la liposolubilidad de estos hidrocarburos clorados, aunque los transfiere al feto por difusión pasiva (Ginsberg (15), y Nebert (35)). Este dato es de gran importancia toxicológica, porque los neonatos normalmente carecen de depósitos grasos donde se destoxifican estas sustancias por acantonamiento.

#### Bibliografía

1. Abbot, D.C., R. Goulding and J. O'G Tatton. Br. Med. J. 3, 146-149 (1968).
2. Campos, M. and A.E. Olszyna-Marzys. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 8, 43-58 (1979).
3. Carlson, L.A. and B. Kolmodin-Helman. Acta Med. Scand. 192, 29-32 (1972).
4. Chakraborty, J., R. Hopkins and D.V. Parke. Biochem. J. 130, 19 (1972).
5. Cole, J.F., L.M. Klevay and M.R. Zavan. Toxic. Appl. Pharmacol. 16, 547-555 (1970).
6. Conney, A.H. Pharmacol. Rev. 19, 317-366 (1967).
7. Conney, A.H., R.M. Welch, R. Kuntzman, and J.J. Burns. Clin. Pharmacol. Ther. 8, 2-10 (1967).
8. Cucinell, S.A., A.H. Conney, M. Sansur and J.J. Burns. Clin. Pharmacol. Ther. 6, 420 (1965).
9. Davies, J.E. 1973. Cit. por Edwards, 1975.
10. D'Ercole, A.J., R.D. Arthur, J.D. Cain and B.F. Barrentine. Pediatrics. 57, 869-874 (1976).
11. Edwards, C.A. CRC Press (1975).

12. Enger, A., J.M. Brunetaud, Y. Moschetto et H. Choisy. J. Chromatogr. 152, 234-239 (1978).
13. Gabliks, J. and C. Utz. Pestic. Biochem. Physiol. 12, 257-263 (1979).
14. Gabliks, J. and S. Mclean. Pestic. Biochem. Physiol. 12, 264-268 (1979).
15. Ginsberg, J. Pharmac.Rev. 11, 387 (1971).
16. González Rodríguez-Córdoba, J.M.; A. López Fernández, J. Fernández Heager y F. Infante Miranda. Rev. San. Hig. Publ. 53, 1081-1096 (1979).
17. Greichus, Y.A., A. Greichus, B.D. Ammann, D.J. Call, D.C.D. Hamman and R.M. Pott. Arch. Environm. Contam. Toxicol. 6, 371 (1977).
18. Greichus, Y.A., A. Greichus, H.A. Draayer and B. Marshall. Bull. Environm. Contam. Toxicol. 444-453 (1978).
19. Hayes, W.J. Jr. Pub. Nº 1402, Nat. Acad. Sci., Nat. Res. Council, Wash., D.C. pp. 314-342 (1966).
20. Hoffmann, D.I. and V.R. Matton. Med. Clin. N. Amer. 56, 999 (1972).
21. Hulth, L., M. Larsson, R. Carlsson and J.E. Kihlström. Bull. Environm. Contam. Toxicol. 16 (2), 133-137 (1976).
22. Kenaga, E.E. Res. Rev. 44, 73-113 (1972).
23. Kinoshita, F.K., J.P. Frawley and K.P. Dubois. Tox. Appl. Pharmacol. 9, 505 (1966).
24. Krauthacker, B., T. Alebic-Kolbah, A. Buntic, B. Tkalcevic and E. Reiner. Int. Arch. Occup. Environm. Health. 46, 267-273 (1980).
25. Kurihara, N., K. Tanaka and M. Nakahima. Agric. Biol. Chem. 41, 1317-1319 (1977).
26. López Fernández, A., J.M. González Rodríguez-Córdoba, J. Fernández Heager y F. Infante Miranda. Hygia Pécoris. 2 (7), 39-52 (1980).
27. López Fernández, A. y F. Infante Miranda. Arch. Zootec. 30 (117), 193-210 (1981).
28. López Fernández, A. y F. Infante Miranda. Arch. Zootec. 30 (118), 271-288 (1981).



29. López Fernández, A., J.M. González Rodríguez-Córdoba, J. Fernández Heager, J. Martínez Hens, A. Puerto Martín y M. Rico Rodríguez. Studia Oecologica II, 171-179 (1981).
30. López Fernández, A. y F. Infante Miranda. Arch. Zootec. 31 (119), 73-90 (1982).
31. Mes, J. and D.J. Davies. Bull. Environm. Contam. Toxicol. 21, 381-387 (1979).
32. Muñoz Blanco, J., F. Córdoba y J.M. González. Rev. Esp. Fisiol. 38, 355-358 (1982).
33. Murphy, S.D. McMillan Publish. Co. Inc. pp. 357-408 (1980).
34. Nakayama, K. and T. Aoki. Paediat. 6, 9-19 (1977).
35. Nebert, D.W. Springfield, C.C. Thomas. pp. 207-219 (1974).
36. O'Brien, R.D. Acad. Press. Inc. N.Y. (1967).
37. O'leary, J.A., J.E. Davies and M. Feldman. Am. J. Obstet. Gynecol. 108, 1291 (1970).
38. O'leary, J.A., J.E. Davies, W.F. Edmundson and G.A. Reich. Am. J. Obstet. Gynecol. 107 (1), 65-68 (1970).
39. Polishuk, Z.W., M. Wassermann, D. Wassermann, Y. Groner, S. Lazarovici and L. Tomatis. Arch. Environm. Health. 20 (2), 215 (1970).
40. Polishuk, Z.W., D. Wassermann, M. Wassermann, S. Cucos and M. Ron. Environm. Res. 13, 278-284 (1977).
41. Pozo Lora, R., A. Herrera Marteache, L.M. Polo Villar, R. López Jiménez. M. Jodral Villarejo y J. Iglesias Pérez. Ed. Escudero (1976).
42. Pryde, L.T. Cummings Publishing Company, Inc. (1973).
43. Ramade, F. La Recherche, 69, 628-637 (1976).
44. Siegel, S. McGraw-Hill, Kogakrsha, L.T.D. (1956).
45. Vioque, A. y J.M. Saez. Gras.Aceit. 27 (3), 179-217 (1976).
46. Welch, R.M. and Y. Harrison. The Pharmacol. 8, 217 (1966).

Tabla I. Niveles sanguíneos (en ppm) de residuos de insecticidas organoclorados de las madres y sus respectivos hijos en el momento del parto.

MADRES	HCH	HCH	HCH	HCHs	Aldr	Diel	CDS	pp'DDE	pp'TDE	pp'DDT	DDTs	I.O.
$\bar{X}$	0,26	0,094	0,254	0,608	N.D.	0,006	0,006	0,036	0,006	0,013	0,055	0,67
$\sigma$	0,19	0,06	0,35	0,53	-	0,014	0,14	0,069	0,008	0,018	0,076	0,56
V	0,035	0,003	0,117	0,265	-	0,0002	0,0002	0,004	0,00006	0,0003	0,005	0,30
Max	0,83	0,3	0,93	2,12	0	0,023	0,023	0,22	0,03	0,08	0,24	2,348
Min	0,05	0,05	0,02	0,16	0	0	0	0	0	0	T	0,191
% inc	100	100	100	100	0	57	57	67	67	76	100	100

HIJOS

$\bar{X}$	0,27	0,10	0,40	0,77	N.D.	0,008	0,008	0,043	0,021	0,029	0,093	0,86
$\sigma$	0,26	0,05	0,38	0,57	-	0,012	0,012	0,07	0,032	0,032	0,094	0,58
V	0,066	0,003	0,137	0,314	-	0,0001	0,0001	0,005	0,001	0,001	0,008	0,32
Max	1,1	0,2	1,6	2,1	-	0,05	0,05	0,2	0,01	0,09	0,3	2,24
Min	0,03	0,03	0,02	0,13	0	0	0	0	0	0	T	0,21
% inc	100	100	100	100	0	71	71	57	67	81	100	100

Abreviaturas: HCH: Hexaclorociclohexano; HCHs: total de hexaclorociclohexanos; Aldr.: aldrín; CDS: total de ciclodienos; DDTs: total de DDTs; I.O.: total de residuos de insecticidas organoclorados; N.D.: no detectado; T: trazas < 0,001;  $\bar{X}$ : media;  $\sigma$ : desviación típica; V: varianza; % inc: frecuencia en la aparición o porcentaje de incidencia.

Tabla II. Valores de T obtenidos al aplicar la prueba de los rangos señalados y pares igualados de Wilcoxon, para comparar las concentraciones de residuos de insecticidas entre la sangre materna y la del recién nacido.

	n	Valor de T
$\alpha$ HCH .....	21 .....	102 (N.S.)
$\beta$ HCH .....	21 .....	97 (N.S.)
$\gamma$ HCH .....	20 .....	61 (N.S.)
$\Sigma$ HCHs .....	21 .....	80 (N.S.)
AldrIn .....	0 .....	--
DieldrIn .....	18 .....	67,5 (N.S.)
$\Sigma$ CDs .....	18 .....	67,5 (N.S.)
pp'DDE .....	17 .....	67 (N.S.)
pp'TDE .....	16 .....	44 (N.S.)
pp'DDT .....	20 .....	59,5 (N.S.)
$\Sigma$ DDTs .....	20 .....	52,5 (N.S.)
$\Sigma$ I.O. ....	20 .....	56 (N.S.)

(N.S.)= diferencias no significativas.

Figura 1. Representación del porcentaje de insecticidas investigados referidos al 100 p.100 de cada uno de los grupos.

