

LOS ORGANOCLORADOS Y SU NEUROTOXICIDAD

Jordi Sunyer, Núria Ribas-Fitó

Unitat de Recerca Respiratòria i Ambiental. Institut Municipal d'Investigació Mèdica.IMIM.
Carrer del Dr. Aiguader 80,08003 Barcelona. jsunyer@imim.es

Los organoclorados forman parte de los compuestos actualmente conocidos como POPs (Persistent Organic Products) por su presencia en todo el planeta, su bioestabilidad y lenta biodegradación, su acumulación en tejidos grasos y su larga vida media. El origen de estos compuestos se sitúa alrededor de los años 30 y su uso va desde los aislantes (PCBs) a los fungicidas (DDT o HCB). Muchos de ellos están actualmente prohibidos, pero siguen presentes en todos los seres humanos debido a su uso en países como India o Méjico, su lenta biodegradación y su génesis actual como subproductos en la fabricación de disolventes clorados.

Las vías actuales de exposición de los seres humanos a organoclorados tipo HCB o PCBs básicamente las dietas que contienen compuestos ricos en grasas. En el ser humano dichos compuestos se almacenan en órganos ricos en grasa, como el hígado o el cerebro. También se encuentran en el suero o en la leche materna. Estos compuestos pasan la barrera placentaria, tal como hemos demostrado para el HCB (Sala M, enviado), por lo que se encuentran en los tejidos humanos desde el nacimiento. La acumulación de organoclorados es mayor en mujeres que en hombres, independientemente del índice de masa corporal, posiblemente por la distribución de la grasa; y aumenta con la edad.

El interés de estos elementos para la salud humana se inició a partir de las observaciones de los efectos del DDT, en los años 50, en los pájaros. Posteriormente, la intoxicación masiva por HCB (Peters HA, 1976) y por PCBs (Kuratsune, 1972) fue asociada a brotes masivos en comunidades del Kurdistán turco o del Japón, en las que hubo un gran numero de muertos. Se apreció la aparición de trastornos tiroideos, porfiria y enfermedades neurológicas (en Turquía se observó debilidad, parestesia y pérdida de fuerza de los miembros superiores, un 40% miotonía y un 27% signo de la rueda dentada (Peters, 1982) que se mantenía diez años después (Gocmen, 1989).

Cada vez existen más evidencias de que exposiciones ambientales (tales como la exposición al plomo (Bellinger D, 1987) o al mercurio (Davidson PW, 1998; Grandjean P, 1998) pueden afectar al desarrollo neuroconductual en períodos críticos, con efectos sobre la función sensorial, cognitiva o motora (Tilson HA, 1998). Entre los organoclorados los PCBs son los más estudiados, debido a dos episodios de contaminación masiva. En 1968, más de 1000 personas en Kyushu, Japón, consumieron aceite contaminado por PCBs (Kuratsune, 1972), dando lugar a una enfermedad llamada Yusho (enfermedad del aceite) que consistió en cloracné y diferentes anormalidades hepáticas y del sistema nervioso. Los niños expuestos a los PCBs en el útero materno y a través de la lactancia materna manifestaron retraso mental (Harada, 1976). En 1979 ocurrió en Taiwan otro accidente con aceite de cocina contaminado por PCBs y dibenzofuranos. La enfermedad llamada Yucheng (enfermedad del aceite) consistió en cloracné, hiperpigmentación y cambios en el desarrollo neuroconductual en los niños (Hsu ST, 1985; Rogan, 1988). Durante los últimos veinte años se ha buscado entender las bases celulares de estos efectos en animales y en modelos invitro. Los modelos invitro han mostrado una disminución de los niveles de dopamina intracelular (Shain W, 1991; Chishti, 1996). En ratas y primates se han observado cambios en la función dopaminérgica (Seegal RF, 1998) y en la actividad locomotora (Eriksson P, 1996), conductual (Eriksson P, 1997) y

en las funciones de memoria (Eriksson P, 1996; Schantz SL, 1996). El mecanismo por el que los PCBs tendrían un efecto dopaminérgico es desconocido. Estudios epidemiológicos recientes han observado una afectación de la función tiroidea que podría conllevar retraso en el desarrollo neuroconductual (Osius N, 1999).

En humanos se han realizado varios estudios de cohortes de recién nacidos para evaluar los posibles efectos de estos compuestos en poblaciones expuestas a niveles habituales del mundo desarrollado (tabla 2, apéndice). En conjunto, los estudios de cohortes en recién nacidos han demostrado una ligera asociación entre la exposición prenatal a los PCBs y el desarrollo motor en los primeros años de vida (figura 4, apéndice) y el desarrollo cognitivo a partir del año de edad (Ribas-Fitó N, Epid Rev (enviado)).

LA COHORTE DE LA RIBERA DEL EBRO

En un pueblo de la ribera del Ebro se han medido altos niveles de compuestos organoclorados, sobre todo de hexaclorobenceno (HCB) en la atmósfera, que son incorporados por sus 5000 habitantes, dando lugar a los valores más altos descritos en la literatura en población no expuesta laboralmente (media 17 ng/ml, rango 1.1-222). Los niveles en los trabajadores alcanzan valores de 1600 ng/ml (los valores más altos descritos en trabajadores son de 280 ng/ml). Este escenario ha permitido realizar estudios epidemiológicos en la población adulta sobre los efectos de altos niveles de HCB, observándose una falta de asociación con los niveles de uroporfirinas (Herrero C, 1999) y una asociación con los niveles de T4 libre (Sala M, en prensa).

Hemos construido una cohorte con todos los recién nacidos del pueblo de Flix y de cinco pueblos colindantes (respuesta del 81%) entre los años 1997 y 1999, con el objetivo de medir la transferencia transplacentaria y por la lactancia del HCB y la viabilidad del estudio de los efectos sobre el desarrollo neuroconductual. Este estudio se justificaba por los altos niveles encontrados en dichas poblaciones y la falta de estudios sobre los efectos específicos del HCB en recién nacidos. Además, este organoclorado es el que tiene la razón de niveles en cerebro y en sangre periférica más alta (Dewailly E, 1999). Existen muy pocos estudios que evalúen los efectos de la exposición a otros contaminantes organoclorados que no sean los PCBs sobre el desarrollo neuroconductual y sólo la cohorte de la Ribera del Ebro estudia los efectos específicos del HCB.

El reclutamiento de la cohorte de la Ribera del Ebro se inició en marzo de 1997 y finalizó en diciembre del 1999. Se esperaba reclutar una cohorte de 100 niños en el transcurso de los años 1997 y 1998. Dado que el ritmo de nacimientos ha disminuido y que un 20% de los niños no han sido reclutados (en parte por problemas estructurales en el hospital de Mora durante el último semestre de 1998 y primer trimestre de 1999 debido a cambios en la jefatura de pediatría (14,9%) y por los criterios de exclusión (5%)), el tiempo de reclutamiento de la cohorte ha sido alargado hasta diciembre de 1999. Finalmente, se han incorporado 95 de los 119 nacimientos. Se dispone de la información de embarazo y parto y de sangre del cordón de otros 6 niños (un total de 102). El estudio finalizará en diciembre del 2000, cuando todos los niños hayan cumplido el primer año de edad y hayan sido visitados.

TRANSFERENCIA TRANSPLACENTARIA:

Hasta la fecha ya se ha podido estudiar la transferencia placentaria. En el momento de nacer, todos los recién nacidos ya presentan niveles detectables de HCB, p,p'DDE y PCBs en sangre del cordón (Figura 1). Cabe destacar que los recién nacidos de esta zona presentan unos niveles superiores a los adultos en estudios poblacionales en Canadá y Alemania. La correlación entre los niveles en sangre materna en el momento del parto y la sangre del cordón es del 0.88. Todo ello sugiere que existe un traspase de HCB, PCBs y otros organoclorados a través de la barrera placentaria. (Sala M, enviado). Al terminar el seguimiento de todos los niños se podrá estudiar el impacto sobre su desarrollo neurconductual y su persistencia o reversibilidad con la edad.

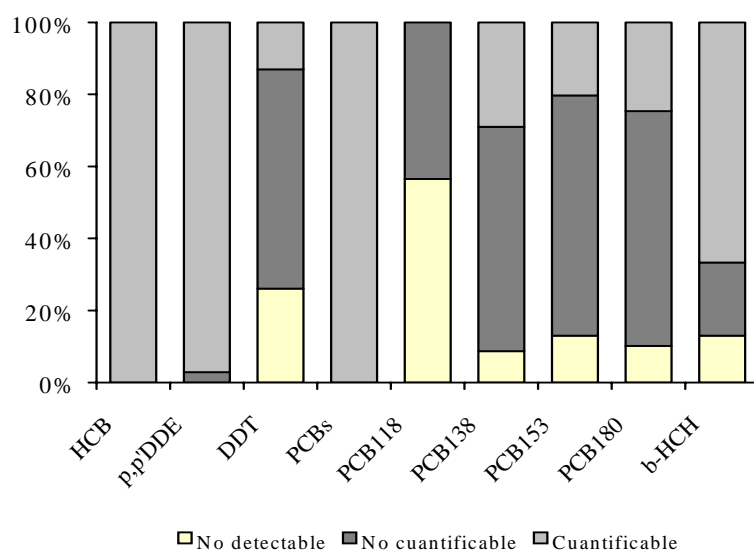


Figura 1. Niveles detectables y cuantificables de HCB, p,p'DDE, PCBs y b-HCH en sangre del cordón (n=69).

REFERENCIAS

1. Bellinger D, Leviton A, Wateraux C, Needleman H, Rabinowitz M. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N Engl J Med* 1987; **316**:1037-43.
2. Chishti MA, Fisher JP, Seegal RF. Aroclors 1254 and 1260 reduce dopamine concentrations in rat striatal slices. *Neurotoxicology* 1996;**17**:653-60.
3. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J *et al.* Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA* 1998;**280**:701-7.

4. Dewailly E, Mulvad G, Pedersen HS, Ayotte P, Demers A, Weber JP, Hansen JC. Concentration of organochlorines in human brain, liver, and adipose tissue autopsy samples from Greenland. *Environ Health Perspect* 1999; **207**: 823-828.
5. Eriksson P. Developmental neurotoxicology in the neonate- effects of pesticides and polychlorinated organic substances. *Arch Toxicol Suppl* 1996;**18**:81-8.
5. Eriksson P. Developmental neurotoxicity of environmental agents in the neonate. *Neurotoxicology* 1997;**18**:719-26.
6. Gocmen A, Peters HA, Cripps DJ, Bryan GT, Morris CR. Hexachlorobenzene Episode in Turkey. *Biomed Environ Sci* 1989;**2**:36-43.
7. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F. Cognitive performance of children prenatally exposed to "safe" levels of methylmercury. *Environ Res* 1998;**77**:165-72.
8. Harada, M. Intrauterine Poisoning: Clinical and Epidemiological Studies and Significance on the Problem. Bulletin of the Institute of Constitutional Medicine. Kumamoto University(XXV, Supplement), 1976; 1-60.
9. Herrero C, Ozalla D, Sala M, Otero R, Santiago-Silva M, Lecha M *et al.* Urinary porphyrin excretion in a human population highly exposed to hexachlorobenzene. *Arch Dermatol* 1999; **135**: 400-4.
10. Hsu ST, Ma CI, Hsu KH, Wu SS, Hsu HM, Yeh CC *et al.* Discovery and epidemiology of PCB poisoning in Taiwan: a four-year followup. *Environ Health Perspect* 1985;**59**:5-10.
11. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Hexachlorobenzene. World Health Organization, 1997.
12. Kuratsune M, Yoshimura T, Matsukaza J. Yusho, a poisoning caused by rice oil contaminated with polychlorinated biphenyls. *Environ Health Perspect* 1972; **1**: 119-128.
13. Osius N, Karmaus W, Kruse H, Witten J. Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Levels of Thyroid Hormones in Children. *Environ Health Perspect* 1999;**107**:843-9.
14. Peters HA. Hexachlorobenzene poisoning in Turkey. *Federation Proc* 1976;**35**:2400-3.
15. Peters HA, Gocmen A, Cripps DJ, Bryan GT, Dogramaci I. Epidemiology of Hexachlorobenzene-Induced porphyria in Turkey. *Arch Neurol* 1982;**39**:744-9.
16. Ribas-Fitó N, Sala M, Kogevinas M, Sunyer J. Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Neurological Development in Children: a Systematic Review. (submitted)
17. Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS *et al.* Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 1988;**241**:334-6.
18. Sala M, Sunyer J, Herrero C, *et al.* Association of hexachlorobenzene and PCB serum levels with thyroid hormone status and liver enzymes in a general population sample. *Env Occup Med* (in press).
19. Sala M, Ribas-Fitó N, Cardo E. Hexachlorobenzene and other organochlorinated compounds incorporation to newborns: exposure across placenta. *Chemosphere* (submitted).

20. Schantz SL. Developmental neurotoxicity of PCBs in humans: what do we know and where do we go from here?. *Neurotoxicol. Teratol.* 1996;18:217-27.
21. Seegal RF, Pappas BA, Park GA. Neurochemical effects of consumption of Great Lakes salmon by rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998;27:S68-S75.
22. Shain W, Bush B, Seegal R. Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls: structure-activity relationship of individual congeners. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;111:33-42.
23. Tilson HA, Kodavanti PRS, Mundy WR, Bushnell PJ. Neurotoxicity of environmental chemicals and their mechanism of action. *Toxicol Lett* 1998;102-103:631-5.
24. Tong S, Baghurst PA, Sawyer MG, Burns J, McMichael AJ. Declining blood lead levels and changes in cognitive function during childhood: the Port Pirie Cohort Study. *JAMA* 1998;280:1915-9.