

Acta Toxicológica Argentina

Publicación de la Asociación Toxicológica Argentina
Buenos Aires - Argentina



Asociación Toxicológica Argentina

Volumen 14
Suplemento
Agosto 2006

Acta Toxicológica Argentina es el órgano de difusión científica de la Asociación Toxicológica Argentina. Tiene por objetivo básico la publicación de trabajos originales, comunicaciones breves, actualizaciones o revisiones, temas de divulgación, comentarios bibliográficos, notas técnicas y cartas al editor. Asimismo, se publicarán noticias relacionadas con los diferentes campos de la Toxicología.



Asociación Toxicológica Argentina

Asociación civil (Personería Jurídica N° 331/90)
Adherida a la IUTOX

Acta Toxicológica Argentina

Asociación Toxicológica Argentina

Comisión Directiva

Presidente

Edda C. Villaamil Lepori

Vicepresidente

Susana I. García

Secretario

Gerardo D. Castro

Tesorera

Sandra O. Demichelis

Vocales

Gabriela Fiorenza
Cristina Rubio
Mirta Ryczel

Vocales Suplentes

Ricardo Aristu
Liliana Bulacio
María del Carmen Villarruel

Organo de Ficalización

Titulares

María del Carmen Magariños
Adriana Ridolfi

Suplente

Daniel González

Comité Científico

Marta A. Carballo
José A. Castro
Osvaldo H. Curci
Ricardo Duffard
Aldo S. Saracco

Tribunal de Honor

Carlos García
Estela Giménez
María Rosa Llorens

Acta Toxicológica Argentina

Director

Ricardo Duffard *LATOEX, FBIOyF-UNR*

Comité de Redacción

Ofelia C. Acosta de Pérez *Fac. Ciencias Vet.-UNNE, CONICET*
Valentina Olmos *FFyB - UBA*
Noemí R. Verrengia Guerrero *FCEyN - UBA*

Comité Editorial 2004

José A. Castro *CEITOX-CITEFA / CONICET - Argentina*
Antonio Colombi *Universidad de Milán - Italia*
Franz Delbeke *Universidad de Gante - Belgica*
Heraldo Donnewald *Poder Judicial de la Nación - Argentina*
Ana S. Fulginiti *Universidad de Córdoba - Argentina*
Nilda G. G. de Fernicola *CETESB - Brasil*
Veniero E. Gambaro *Universidad de Milán - Italia*
Carlos A. García *Instituto de Estudios Bioquímicos - Argentina*
Estela Gimenez *ANMAT - Argentina*
Hector Godoy *INTA / CIC - Pcia. de Bs. As. - Argentina*
Amalia Laborde *Universidad de la República - Uruguay*
Nelly Mañay *Universidad de la República - Uruguay*
Carlos Reale *Univ. Nacional del Sur - Argentina*
Felix G. Reyes *Universidad de Campinas - Brasil*
Irma Rosas Pérez *Univ. Autónoma de México - México*
Marta Salseduc *Lab. Bagó. Univ. Austral - Argentina*
Roberto Tapia Zuñiga *Chile*
Enrique Tourón *Argentina*
Norma Vallejo *Universidad de Bs. As. - Argentina*
Eduardo Zerba *CIPEIN - CITEFA / CONICET - Argentina*

INDICE

(CONTENTS)

WORKSHOP ON ADVANCES IN THE USE OF BIOMARKERS IN CHILDREN	1
ESTUDIO SOBRE CONTAMINACIÓN AMBIENTAL POR PLOMO EN NIÑOS DE LA LOCALIDAD DE ABRA PAMPA (JUJUY-ARGENTINA)	2
VISIÓN GENERAL DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO EN SALUD INFANTIL EMPLEANDO UN ENFOQUE POR ETAPAS DE DESARROLLO	7
BIOMARCADORES DE EFECTOS NEUROCONDUCTUALES	11
CONTAMINACIÓN DEL AIRE EN LA PLATA Y ALREDEDORES: FACTORES DE RIESGO Y PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS EN NIÑOS	13
USO DE LOS DATOS DE BIOMONITOREO PARA INFORMAR SOBRE LA EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN INFANTIL	17
EXPOSICIÓN DE NIÑOS Y ADOLESCENTES A RESIDUOS PELIGROSOS EN BRASIL. UN ESTUDIO DE CASO	20
CONCENTRACIONES DE MERCURIO TOTAL EN SANGRE Y CABELLO POR INGESTA DE PESCADO EN NIÑOS, MUJERES EMBARAZADAS Y EN EDAD REPRODUCTIVA RESIDENTES DE LOS MUNICIPIOS ALEDAÑOS AL LAGO DE CHAPALA, JALISCO-MÉXICO	22
EXPOSICIÓN A PLOMO EN NIÑOS CANADIENSES: LA NECESIDAD DE REVISAR LOS ESTÁNDARES REGULATORIOS. NIVELES DE PLOMO Y ESTÁNDARES EN NIÑOS CANADIENSES	25
GENOTOXICIDAD EN NIÑOS QUE VIVEN EN UNA ZONA METALÚRGICA DEL ESTADO DE SAN LUIS POTOSÍ, MÉXICO	27
POLIMORFISMOS DE PARAOXONASA (PON1). UN EJEMPLO DE BIOMARCADORES DE SUSCEPTIBILIDAD A PLAGUICIDAS	29
EVALUACIÓN CLÍNICA Y BIOMARCADORES DE GENOTOXICIDAD EN UNA POBLACIÓN DE NIÑOS Y ADULTOS EXPUESTOS A MÚLTIPLES PLAGUICIDAS	31
DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE DDT, DDE Y DDE-MESO ₂ EN LECHE MATERNA Y SANGRE DE POBLACIONES CONTAMINADAS POR DDT EN MÉXICO	34
RIESGO INFANTIL POR EXPOSICIÓN A CARCINÓGENOS EN UN ÁREA DE ALTO TRÁNSITO VEHICULAR	37
BIOMARCADORES DE EXPOSICIÓN FETAL A MÚLTIPLES SUSTANCIAS QUÍMICAS EN CORDÓN UMBILICAL HUMANO	44
DAÑO AL ADN ASOCIADO AL CONTENIDO DE ARSÉNICO URINARIO EN UNA POBLACIÓN DE JÓVENES EXPUESTA AL ARSÉNICO POR EL AGUA DE BEBIDA	48
ESTUDIO PRELIMINAR SOBRE LOS NIVELES DE EXPOSICIÓN A PBDES EN SANGRE Y LECHE MATERNA EN MÉXICO	52

RESIDUOS DE PLAGUICIDAS ORGANOCORADOS EN LECHEs INFANTILES Y PRODUCTOS LÁCTEOS Y SU EVALUACIÓN DEL RIESGO	55
CENTROS DE INVESTIGACIÓN DE SALUD MEDIOAMBIENTAL Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES DE NIÑOS. DESDE 1998 AL PRESENTE	60
INDICADORES BIOLÓGICOS DE EXPOSICIÓN A PESTICIDAS Y SU RELACIÓN CON LA SALUD DE LOS NIÑOS	63
BIOMARCADORES DE EFECTO Y SU USO EN LA IDENTIFICACIÓN DEL PELIGRO: FUNCIÓN PULMONAR/ASMA	66
BIOMARCADORES PARA EL MONITOREO DE LA EXPOSICIÓN INTRAUTERINA A PLAGUICIDAS EN COMUNIDADES RURALES	69
BIOMARCADORES DE EXPOSICIÓN A TABACO AMBIENTAL EN ARGENTINA	73
AUTORES - AUTHORS	75

Los resúmenes de los artículos publicados en Acta Toxicológica Argentina se pueden consultar en la base de datos LILACS, en la dirección literatura científica del sitio www.bireme.br
Acta Toxicológica Argentina está indexada en el Chemical Abstracts. La abreviatura establecida por dicha publicación para esta revista es *Acta Toxicol. Argent.*
Calificada como Publicación Científica Nivel 1 por el Centro Argentino de Información Científica y Tecnológica (CAICYT), en el marco del Proyecto Latindex

Acta Toxicológica Argentina (ISSN 0327-9286), órgano oficial de la Asociación Toxicológica Argentina (ATA)
Se publica bianualmente. Registro de la Propiedad Intelectual N° 404.297

Aisina 1441 Of. 302 (1088) Buenos Aires - Argentina. Tel/Fax: 54-11 4381-6919

WORKSHOP ON ADVANCES IN THE USE OF BIOMARKERS IN CHILDREN

**HOTEL PANAMERICANO (CROWNE PLAZA) & RESORTS
CONFERENCE ROOM: BUENOS AIRES SALON (GROUND FLOOR)
17-18 NOVEMBER 2005 - BUENOS AIRES, ARGENTINA**

El Programa Internacional de Seguridad Química (IPCS) organizó el Workshop on Advances in the Use of Biomarkers in Children, en colaboración con el Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental (NIEHS) de los Estados Unidos, la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los Estados Unidos, el Ministerio de Salud y Ambiente de la Argentina y la Sociedad Argentina de Pediatría. Más de 200 expertos de todo el mundo participaron de este evento.

AUSPICIANTES

WHO/UNEP/ILO International Programme on Chemical Safety
National Institute of Environmental Health Sciences
U.S. Environmental Protection Agency

ENTIDADES COLABORADORAS

Organización Panamericana de la Salud
Sociedad Argentina de Pediatría
Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación

ESTUDIO SOBRE CONTAMINACIÓN AMBIENTAL POR PLOMO EN NIÑOS DE LA LOCALIDAD DE ABRA PAMPA (JUJUY-ARGENTINA)

Barberis, Sara¹; Piñeiro, Adriana²; López, Clara Magdalena²

1- Servicio de Toxicología, Ministerio de Bienestar Social – Provincia de Jujuy – Alberdi 219 – (4600) – San Salvador de Jujuy
Tel: ++54-388-422 1308 – Fax: ++54-388-422 1239 – Correo electrónico: celabjujuy@hotmail.com

2-Cátedra de Toxicología y Química Legal – Facultad de Farmacia y Bioquímica – Universidad de Buenos Aires – Junín 956, piso 7
(C1113ADD) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Tel/Fax: ++54-11-4964 8283/84 – Correo electrónico: cmlopez@ffyba.uba.ar
Autor a quien dirigir la correspondencia : Clara Magdalena López

RESUMEN. Barberis, Sara; Piñeiro, Adriana; López, Clara Magdalena. **ESTUDIO SOBRE CONTAMINACIÓN AMBIENTAL POR PLOMO EN NIÑOS DE LA LOCALIDAD DE ABRA PAMPA (JUJUY-ARGENTINA).** *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 2-6.* El objetivo del estudio fue evaluar la exposición de los niños de Abra Pampa- Jujuy al plomo existente en el medio ambiente, proveniente de una fundición ubicada en el área urbana de esa ciudad que funcionó hasta finales de la década del 80 y en la que el mineral no fue retirado del lugar y se encuentra al descubierto.

La investigación se realizó sobre 144 niños de ambos sexos, de edad comprendida entre 5 y 16 años, que representaron el 3,3 % de la población infantil de Abra Pampa. En todas las muestras se midió la actividad de la enzima δ -ALA deshidratasa (método estandarizado europeo) y en 25 se determinó la plumbemia (absorción atómica-atomización electrotérmica).

De las 144 muestras estudiadas, el 3,5 % tuvieron valores de δ -ALA deshidratasa inferiores al valor referencial (21 U/l). En el 40% de los casos estudiados (N=25) la plumbemia estuvo por encima de 10 μ g/dl. El máximo valor de plomo en sangre hallado fue de 41,3 μ g/dl en un niño de 5 años.

El hecho de haber encontrado valores de plomo elevados en los niños de Abra Pampa indica que la contaminación ambiental por este metal persiste, a pesar de la inactividad de la empresa y avalan la necesidad de su total erradicación así como la realización de estudios clínicos-toxicológicos que comprenda a la población en riesgo (niños y mujeres embarazadas, principalmente) a fin de prevenir y/o tratar los múltiples efectos adversos provocados por el plomo.

Palabras clave: plomo, niños, contaminación ambiental, Jujuy, Argentina

ABSTRACT. Barberis, Sara; Piñeiro, Adriana; López, Clara Magdalena. **STUDY OF ENVIRONMENTAL LEAD CONTAMINATION IN CHILDREN IN THE AREA AROUND JUJUY-ARGENTINA.** *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 2-6.* The objective of this study was to evaluate the exposure of children from Abra Pampa, to environmental lead, which comes from an old smelting factory, located in the urban area of this city, that was opened until the late 1980's, and from where the mineral has not been removed, so it still remains out in the open.

The research was made using 144 blood samples from 5 to 16-year old children, both male and female, which represented 3.3% of the children population of Abra Pampa. In all of the samples, the activity of the enzyme δ -aminolevulinic acid dehydratase was determined (standardized European method) and in 25 of the samples, the lead blood levels were determined (atomic absorption - electro-thermal atomization).

Of the 144 samples that were studied, 3.5% showed values of δ -aminolevulinic acid dehydratase inferior to the reference values (21 U/L). In 40% of the cases studied (N = 25) lead blood levels were above the 10 μ g/dl recommended by the Center of Disease Control of USA. The highest level found was 41.3 μ g/dl in a 5-year old child.

The fact that we found high lead blood levels indicates that the environmental pollution still continues despite the closing of the factory, it also supports the need to fully eradicate it, as well as the need to make clinical and toxicological studies that include the risk population (children and pregnant women, mainly) in order to prevent and/or treat the multiple adverse effects provoked by the metal.

Key words: lead, children, environmental contamination, Jujuy, Argentina.

INTRODUCCIÓN

El plomo (Pb) se encuentra en forma natural en los suelos y en las rocas. En su estado natural tiene poca importancia como contaminante del ambiente; sin embargo el uso que el hombre hace de este metal ha provocado la contaminación del suelo, del aire y del agua (1,2,3).

Las fábricas que utilizan compuestos plúmbicos eliminan por sus chimeneas partículas de plomo en suspensión que pueden ser inhaladas por los habitantes de zonas aledañas.

Se ha comprobado que cuando estas partículas en suspensión se depositan junto con el polvo ambiental en el suelo de los hogares o sus alrededores, los niños, especialmente los que se encuentran en la etapa del "gateo" (12 - 36 meses), resultan ser los más expuestos, ya que son los que más fácilmente llevan a la boca sus ma-

nos, juguetes u otros objetos contaminados con ese polvo (1,2).

La información más actualizada sobre los efectos del Pb en el organismo humano ha llevado a concluir que los niños, especialmente los menores de 6 años, se han constituido en uno de los grupos más importantes de exposición de riesgo elevado (1,2).

En comparación con los adultos, los niños captan más Pb sobre una base de unidad de peso corporal; absorben más, tanto a nivel digestivo como respiratorio y también retienen una mayor proporción del Pb absorbido. Por otro lado, el niño representa la etapa del desarrollo metabólicamente más vulnerable del ciclo vital ante los efectos del metal, especialmente respecto a los sistemas nervioso y óseo. Además, las condiciones de deficiencias nutricionales, tan frecuentes y extendidas

en la población infantil de bajo nivel socio-económico de los países en desarrollo, favorece la absorción digestiva del Pb y aumenta su retención en el organismo (4).

El riesgo es también alto entre las mujeres embarazadas y las mujeres en edad de concebir porque el plomo que ingiere la madre afectará al feto.

Al Pb no se lo reconoce como un elemento esencial para la actividad de los sistemas biológicos y la idea general es que la exposición al metal debe ser siempre la menor posible (5).

El Pb inorgánico penetra en el organismo por la vía respiratoria y/o a través del aparato digestivo y a medida que la absorción va aumentando, se deposita en los huesos, como trifosfato plúmbico desplazando al calcio óseo.

Cuando es ingerido, una gran parte pasa a través del intestino sin ser absorbido y se elimina por las heces. El Pb absorbido pasa al hígado y se excreta en parte por la bilis. Por ello son necesarias mayores cantidades de plomo para causar efectos por ésta vía o bien un mayor periodo de exposición.

A través de la vía respiratoria la absorción es mayor si los polvos inhalados están en un fino estado particulado (partículas de menos de 5 micrones). Los síntomas tienden a desarrollarse más rápidamente por esta vía que por absorción digestiva.

Numerosos son los problemas de salud que se presentan como consecuencia de la exposición a dosis bajas de plomo en las calles o en la población circunvecina a una fábrica.

El envenenamiento por plomo afecta casi todos los órganos y sistemas del cuerpo. Puede dañar los sistemas nervioso, renal, hematopoyético, reproductor, gastrointestinal y cardíaco de los niños (6). Las manifestaciones clínicas de la intoxicación crónica son polimorfos. Se ha demostrado que, aún cuando las concentraciones de plomo en la sangre son relativamente bajas, pueden resultar dañinas para el organismo dado que provocan una reducción de la inteligencia, un deterioro del desarrollo neuroconductual, crecimiento lento, una menor estatura, problemas de audición, de aprendizaje, cambios de conducta y de comportamiento y hasta retraso mental.

Abra Pampa es una localidad de la provincia de Jujuy que se encuentra a 3750 metros sobre el nivel del mar, a 220 km de San Salvador de Jujuy. Tiene una población aproximada de 10.000 habitantes, de los cuales 4355 son niños, cuyas edades oscilan entre 5 y 16 años.

En el área urbana de la ciudad funcionó hasta finales de la década del 80 una fundición de plomo, quedando hasta ahora el mineral al descubierto (Figura 1).

Estudios de la cuantificación de Pb en sangre y actividad de la enzima δ -ALA deshidratasa (ALAD) en niños de 6 y 12 años concurrentes a las escuelas primarias del lugar, realizados por el Servicio de Toxicología del Laboratorio Central de Salud



Figura 1: Mineral de plomo al descubierto y otros elementos en el centro de la ciudad de Abra Pampa (noviembre 2005)

Pública de la provincia en 1986, demostraron que el valor promedio de la plumbemia (PbS) en la población de 6 años (N= 120) fue de $18,4 \pm 8,6$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ y en la de 12 años (N=102) de $22,8 \pm 11,5$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ vs $12,3 \pm 7,7$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ de una población testigo (no expuesta ambientalmente al metal) (7,8).

El objetivo de este trabajo fue evaluar la exposición actual de los niños de Abra Pampa al Pb existente en el medio ambiente, proveniente de la fundición de plomo que se encuentra en la localidad y que dejó de funcionar en la década del '80.

MATERIALES Y MÉTODOS

El muestreo fue realizado los días 6 y 7 de diciembre del 2004. Se recogieron 144 muestras de sangre de niños de 5 a 16 años de edad de uno y otro sexo que componen el 3,3% de la población infantil de la ciudad de Abra Pampa.

A todos los niños se les extrajo una muestra de sangre venosa periférica mediante jeringas descartables plásticas utilizando heparina sódica como anticoagulante.

Una alícuota de la sangre se trasvasó a tubos de vidrio previamente tratados con ácido nítrico al 50% durante 24 hs y enjuagados con agua trides-

tilada. Estas fracciones fueron destinadas para la medición de la actividad de la enzima δ -aminolevulínico deshidratasa (ALA D) mediante el método estandarizado de la Comunidad Económica Europea (9).

Las jeringas se sellaron y congelaron a -20°C para efectuar el análisis de la plumbemia (PbS).

La cuantificación de Pb se efectuó sobre 25 muestras de sangre mediante absorción atómica – atomización electrotrémica utilizando un espectrofotómetro Varian AA840 provisto con horno de grafito GTA100 e inyector automático a una longitud de onda de 283,3 nm.

Se siguió la técnica descrita por López, C. y col. (10). La curva de calibración, en un rango de concentraciones comprendido entre 5 y 60 $\mu\text{g/dl}$ de Pb/dl, se preparó en sangre entera (matriz) obtenida en un servicio de hemoterapia de reconocida trayectoria, con serología negativa para *Treponema pallidum*, virus de la Hepatitis y virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) y a la que se le midió previamente el nivel de plomo que contenía.

El límite de detección del método es de 1,0 $\mu\text{g/dl}$.

RESULTADOS

El valor medio de actividad de ALA D en las 144 muestras de los niños de 5 a 16 años de Abra Pampa fue de 33,2 U/l, con una desviación estándar de 5,5 y un rango de 18,4 a 52,7 U/l. En la *tabla 1* se presenta la distribución de valores de actividad de ALA D y en la *figura 2* el histograma de frecuencia porcentual.

El valor medio de Pb en las 25 muestras en las que

Intervalo de clase ALAD (U / l)	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
18 a 22	6	4
22 a 26	7	5
26 a 30	18	13
30 a 34	48	33
34 a 38	42	29
38 a 42	19	13
42 a 46	3	2
46 a 50	0	0
50 a 54	1	1
TOTAL	144	100%

Tabla 1: Distribución de valores de ALA-D en niños de 5 a 16 años de la localidad de Abra Pampa- Jujuy

Intervalo de clase Pb ($\mu\text{g/dl}$)	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
18 a 22	n	%
22 a 26	15	60
26 a 30	6	24
30 a 34	2	8
34 a 38	1	4
38 a 42	0	0
42 a 46	1	4
46 a 50	25	100%

Tabla 2: Distribución de valores de PbS en 25 niños de Abra Pampa-Jujuy (5 a 16 años)

se cuantificó el metal fue de 12,7 $\mu\text{g/dl}$, con una desviación estándar de 7,9 y un rango de 3,9 a 41,3 $\mu\text{g/dl}$. En la *tabla 2* se presenta la distribución de valores de Pb en sangre y en la *figura 3* el histograma de frecuencia porcentual. El 40% de los niños a los que se les determinó la PbS tuvo valores por encima de los 10 $\mu\text{g/dl}$.

La actividad de ALA D en las 25 muestras a las que se les realizaron los dos análisis presentó un valor medio de 26,2 U/l, con una desviación estándar de 7,0. En la *tabla 3* se presenta la distribución de valores de actividad de ALA D en esas muestras.

La *figura 4* muestra la correlación de los valores de PbS con la actividad de ALAD en las 25 muestras en las que se determinaron ambos parámetros.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los efectos tóxicos producidos por el plomo son conocidos desde la antigüedad y a pesar de ello continúa siendo un importante tema de salud pública en la mayoría de los países industrializados y más aún en aquellos en vías de desarrollo.

En el año 1986 el Servicio de Toxicología del Ministerio de Salud Pública de Jujuy realizó un estudio similar al aquí presentado. La población estudiada estuvo constituida por 358 escolares de 6 y 12 años que comprendió a niños de la localidad de Abra Pampa (N= 229) y a niños de la puna jujeña (N= 129). Los primeros estuvieron expuestos a la contaminación ambiental por Pb provocada por la misma fundición que dejó de funcionar seis años antes y los segundos no estuvieron expuestos al metal (grupo testigo).

El valor medio de la PbS en el grupo testigo fue de $12,3 \pm 7,7 \mu\text{g/dl}$. En los niños de Abra Pampa los valores encontrados fueron más elevados. Así, en el grupo de 6 años el valor medio fue de $18,4 \pm 8,6$

Intervalo de clase ALAD (U / l)	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
18 a 24	9	36
24 a 30	14	56
30 a 36	0	0
36 a 42	1	4
42 a 48	0	0
48 a 54	1	4
TOTAL	25	100

Tabla 3: Distribución de los valores de actividad de ALAD en las 25 muestras a las que se midió la PbS

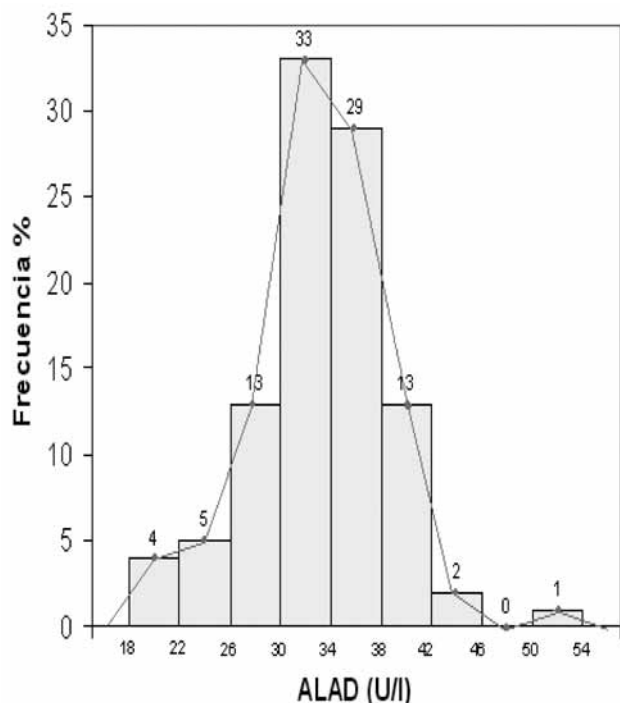


Figura 2: Frecuencia de la actividad de ALA-D en 144 niños de 5 a 16 años de Abra Pampa

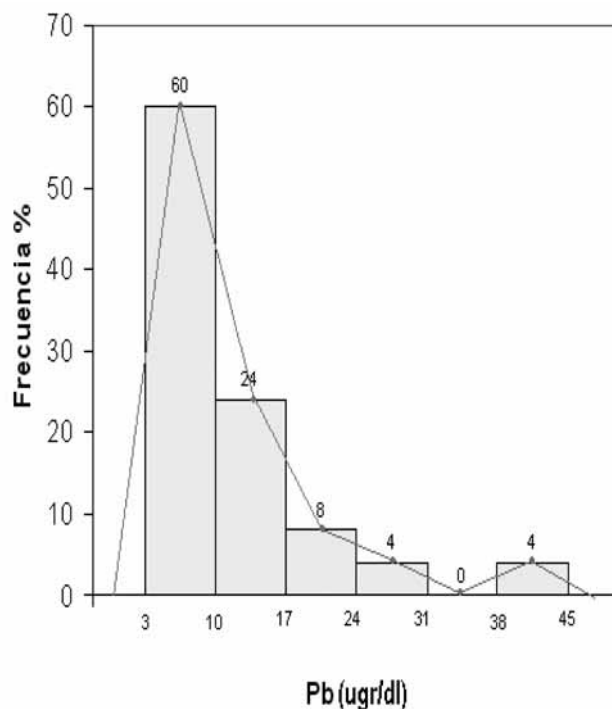


Figura 3: Frecuencia de la actividad de ALA-D en 144 niños de 5 a 16 años de Abra Pampa

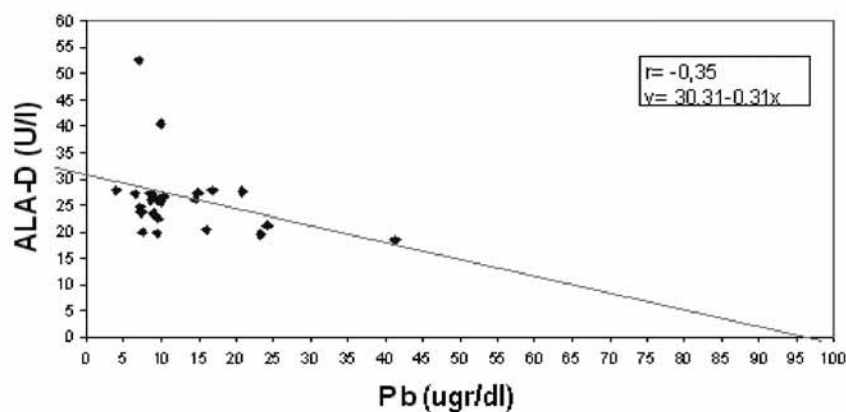


Figura 4: Correlación de PbS y actividad de ALAD en los 25 niños de Abra Pampa a los que se le realizaron los dos análisis.

µg/dl y en el grupo de 12 años de $22,8 \pm 11,5$ µg/dl, lo que representa un incremento del 51% y 85%, respectivamente, en relación a la media de los no expuestos (7,8).

La actividad de la ALAD también fue afectada en los niños expuestos. El grupo de 6 años tuvo una actividad media de 16,4 U/L, el grupo de 12 años de 19,6 mientras que en el grupo testigo el valor fue de 28,7 U/L. En el estudio llevado a cabo en diciembre de 2004 se midió la actividad de ALAD en 144 niños de Abra Pampa (5 a 16 años), encontrándose un valor medio de 33,2 U/l. El 3,5 % de la población en estudio tuvo valores de α -ALA-D inferiores al valor referencial (21 U/l).

Respecto de la cuantificación de Pb en sangre, por razones presupuestarias se midió solamente en 25 muestras. El valor medio de PbS en las 25 muestras analizadas fue de 12,7 µg/dl. El 40% de los niños a los que se les determinó la PbS tuvo valores por encima de los 10 µg/dl.

La correlación PbS-actividad de ALAD en las 25 muestras a las que se les efectuaron ambos análisis fue negativa ($r = -0,35$); los valores elevados de PbS se correspondieron con valores bajos de actividad enzimática.

La actividad de ALAD en estas muestras presentó un valor medio 21% más bajo que el de la

población total estudiada.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), por intermedio del Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, en el documento "Serie Vigilancia 8-PLOMO" (11), expresó hace más una década que "en el presente siglo se han hecho muchos estudios sobre la exposición al plomo y existe un creciente interés por los efectos del plomo sobre la población infantil expuesta, habiéndose demostrado la asociación del plomo con el déficit mental y otras alteraciones de la conducta neuropsicológicas en los niños".

Manifestó también que "en un estudio en dos fundaciones de plomo en El Paso (Texas, E.E.U.U.) y

en Kellogs (Idaho, E.E.U.U.) se encontró que el 55 % y el 99%, respectivamente, de los niños que residían dentro de un radio de 1.600 metros de la fundición, presentaban concentraciones elevadas de plomo sanguíneo y que los niños eran víctimas por inhalación o ingestión involuntaria de partículas de plomo que las fundiciones depositaban en el aire, suelo y polvo.

Se ha establecido como zona de alto riesgo aquella situada en un radio de 1 a 2 km de la fuente, entre otras causas, por ingestión de polvo conteniendo plomo decantado, lo que ocurre con frecuencia en niños pequeños que acostumbran a llevarse a la boca objetos y tierra de su entorno.

La problemática de la contaminación ambiental por plomo reclama una atención prioritaria por parte de las autoridades, de los profesionales de la salud y de la comunidad, principalmente en los países en vías de desarrollo en donde se han verificado los niveles más altos de contaminación y de concentración de este metal en la sangre de la población."

A pesar de las recomendaciones de la OMS la contaminación ambiental por Pb continúa siendo un problema de magnitud en algunos lugares de la Argentina.

Los datos presentados en este estudio son claramente indicativos de lo antes dicho. A pesar de que la empresa fundidora cesó su actividad en los '80, la contaminación ambiental por Pb persiste en la localidad de Abra Pampa. El 40% de los valores de Pbs realizados estuvieron por encima de los recomendados por el CDC para la población infantil y por ende esos niños presentan un alto riesgo de sufrir distintos tipos de discapacidades. Urge la necesidad de que las autoridades provinciales apliquen las medidas necesarias para erradicar totalmente los desechos tóxicos que se encuentran en Abra Pampa (Figura 1).

Estas medidas deberían ser acompañadas por estudios clínicos-ambientales-analíticos-toxicológicos que comprendan a toda la población en riesgo (niños y embarazadas, principalmente) a fin de prevenir y/o tratar los múltiples efectos adversos producidos por el Pb, los que deberían ser acompañados por campañas de concientización a toda la población.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

- 1- International Programme on Chemical Safety (IPCS). Inorganic Lead. Environmental Health Criteria 165. WHO- Geneva, 1995.
- 2- Center of Disease Control (CDC). Managing elevated blood levels among young children: Recommendations from the advisory Committee on childhood lead Poisoning Prevention. Edited by Harvey, B., 2002.
- 3- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for lead, 1990.
- 4- Ahmed, F. Trace metal contaminants in food. En: Environmental Contaminants in food. Editor: Moffat, C & Whittle, K. CRC, England. 146-203, 1999.
- 5- Goyer, R.; Clarkson, W. Toxic effects of metals. En: Cassarett & Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. 6^o edición. Editor: Klaasen, C. Mc Graw Hill. Pág. 827-834, 2001.
- 6- Galvao, L.; Corei, G. Plomo. Serie Vigilancia. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud OPS-OMS, 1987.
- 7- Canelada, A.; Monchietti de Maidana, M.T.; Barberis, S.; Marcoleri de Olguín, M.E.; Joaquín, E.E. Blood lead, 5- aminolevulinic acid dehydratase activity in blood upon children exposed to environmental lead and lead contents in the ground. 1^o Congress of toxicology in developing countries (DC). Buenos Aires, Argentina. 15 al 21 de noviembre, pág. 65, 1987.
- 8- Monchietti de Maidana M.T.; Marcoleri de Olguín, M.E.; Barberis, S.; Canelada, A.; Joaquín, E.E. Investigación epidemiológica sobre contaminación por plomo en la localidad de Abra Pampa en relación a una fundición de plomo ubicada en esa ciudad. Informe Técnico del Laboratorio Central de Salud Pública. Provincia de Jujuy, 1986.
- 9- Berlin, B.A.; Schaller, K.H. European and Standardized Method for the determination of delta aminolevulinic acid dehydratase activity in blood. Lin. Chem. Biochem. 12: 389-390, 1974.
- 10- López, C.M.; Piñero, A.E.; Pongelli, V.; Villaamil Lepori, E.C.; Roses, O.E. Valores referenciales de plumbemia en el área de Buenos Aires. Población adulta sana no expuesta laboralmente. Acta Bioq. Clin. Latinoam. 39 (4): 453-458, 2005.
- 11- Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. Plomo. OPS-OMS, 1989.

VISIÓN GENERAL DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO EN SALUD INFANTIL EMPLEANDO UN ENFOQUE POR ETAPAS DE DESARROLLO

Barone, S Jr¹; Brown, RC¹; Euling, S¹; Cohen Hubal, E²; Kimmel, CA^{1,3}; Makris, S¹; Moya, J¹; Selevan, SG^{1,3}; Sonawane, B¹; Thomas, T⁴; Thompson, C^{1,4}

1- National Center for Environmental Assessment - Office of Research and Development - U.S. Environmental Protection Agency - Washington, DC 20460

2 - National Center for Computational Toxicology - Office of Research and Development - U.S. Environmental Protection Agency - Research Triangle Park, NC 27711

3Retired

4 - American Association for the Advancement of Science Risk Policy Fellow - 1200 New York Avenue NW - Washington, DC 20005

Exención de Responsabilidad

Este manuscrito no constituye una política de la Agencia. La mención de marcas registradas o de productos comerciales no implica una aprobación o recomendación para su uso.

INTRODUCCIÓN

La misión de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) es proteger la salud humana y el ambiente. La EPA ha invertido grandes esfuerzos en investigación para considerar las incertidumbres que se generan durante la evaluación de riesgos de una exposición ambiental en niños. Este esfuerzo y el esfuerzo de otros investigadores ha llevado a acumular evidencia científica sobre la vulnerabilidad del feto en desarrollo y del infante. Adicionalmente, distintos mandatos legislativos o administrativos han incrementado el énfasis en la protección de la población infantil contra las exposiciones ambientales. Durante 1991, la EPA desarrolló guías para la evaluación de riesgos dirigidas a los tóxicos ambientales que tienen efectos en el desarrollo (US EPA, 1991). Es más, esta área recibió atención especial en 1993 después de una publicación de la Academia Nacional de Ciencias sobre "Plaguicidas en las Dietas de Infantes y Niños" (NRC, 1993). En 1995, el Administrador de la EPA publicó un documento sobre "Políticas en la Evaluación de Riesgos en Salud Infantil" (US EPA, 1995), el cual indica que la EPA considerará los riesgos a infantes y niños de manera consistente y explícita como parte de las evaluaciones de riesgos generadas durante el proceso de toma de decisiones; ello incluyen la aplicación de estándares para proteger la salud pública y el ambiente.

Posteriormente en el "Acta de Protección de la Calidad de los Alimentos" (FQPA por sus siglas en inglés) ((U.S. 104th Congress, 1996a) y en las enmiendas del "Acta de Agua Potable Segura" (SDWA por sus siglas en inglés) (U.S. 104th Congress, 1996b), se publicaron precauciones adicionales que subrayaron esta política al requerir atención especial en la evaluación de las exposiciones infantiles y los efectos en salud dentro del contexto de la evaluación del riesgo. En 1997, la Orden Ejecutiva de la Presidencia de los Estados Unidos 13045, denominada "Protección de los Niños de los Riesgos en Salud Ambiental y

Riesgos a la Seguridad" (Abril 1997) dió mayor énfasis a la necesidad de establecer riesgos potenciales por la exposición ambiental infantil. Una "Estrategia para la Investigación de los Riesgos Ambientales para Niños" fue publicada por la EPA durante el año 2000 (US EPA, 2000d).

Adicionalmente a la guía sobre la evaluación de riesgos tóxicos para el desarrollo (EPA, 1991), la EPA ha publicado guías sobre evaluación de riesgos que son relevantes para diferentes temas de la salud infantil (US EPA, 1996; 1998a). Además se han generado otras guías (US EPA, 2005^a; 2005b) y diferentes políticas y recomendaciones (US EPA, 2002a, 2002b, 2003b). Asimismo, la instrumentación de la FQPA y de las enmiendas de la SDWA han requerido del desarrollo de políticas y guías adicionales para la protección de la salud infantil por la exposición a plaguicidas, destaca particularmente la aplicación del factor de seguridad de 10 de la FQPA (EPA, 2002c). En consecuencia, puede advertirse que existen numerosas guías y políticas relacionadas con la salud infantil, pero no existe un solo documento exhaustivo que pueda servir como un recurso informativo sobre la evaluación del riesgo en salud infantil.

En este contexto es importante hacer notar un esfuerzo copatrocinado por la EPA y otros, que ha servido como un antecedente para el presente reporte. Este fue un taller sobre la evaluación de riesgos de niños expuestos a agentes ambientales, organizado durante el 2001 por el Instituto Internacional de Ciencias de la Vida-Instituto de Ciencias sobre Riesgos (ILSI-RSI por sus siglas en inglés). El reporte del taller (ILSI, 2003) y publicaciones subsecuentes (Olin & Sonawane, 2003; Daston et al. 2004; Landrigan et al., 2004; Ginsberg et al., 2004; Morford et al., 2004) propusieron un esquema de trabajo para la evaluación de riesgos en salud infantil y trajeron a colación numerosos temas de importancia. Este marco de trabajo de la EPA se construyó por los intensos esfuerzos de expertos y participantes en dicho taller.

Aunado a lo anterior, el Programa Internacional de Seguridad Química de la Organización Mundial de la Salud (IPCS por sus siglas en inglés) está en el proceso de desarrollar un documento de la serie Criterios en Salud Ambiental (EHC) titulado "Principios para la Evaluación de Riesgos en Salud Asociados con la Exposición Infantil a Químicos". Un esbozo del documento se encuentra disponible en la página cibernética http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/provisional_outline/en/. Cuando se complete, el documento servirá como un antecedente sumamente valioso para la utilización del marco de trabajo desarrollado por la EPA.

El objetivo de este reporte es proporcionar una breve visión de la evaluación de riesgos en salud infantil enfocado en las diferentes etapas del desarrollo. La intención de este esquema de trabajo es, 1) dar un recurso informativo para la evaluación de riesgos en salud infantil como resultado de la exposición a agentes ambientales, y 2) brindar un esquema de trabajo dentro del paradigma de evaluación de riesgos de la EPA, para facilitar una evaluación más completa de los riesgos en salud infantil resultantes de la exposición a agentes ambientales. Este esquema examina el impacto de exposiciones potenciales durante todas las etapas del desarrollo, y enfatiza la naturaleza iterativa de la fase analítica con un equipo multidisciplinario. Además de esbozar el proceso de evaluación de riesgos, el esquema refiere como fuente adicional de información a otros documentos publicados. El presente reporte hace referencia a diferentes guías, diversas políticas y demás material relevante. Además, para facilitar el acceso, algunas referencias cuentan con vínculos electrónicos a los documentos originales (cuando los derechos de autor así lo permiten). El término "niño" como es usado en este documento incluye las etapas de desarrollo que van desde la concepción hasta la etapa adulta. En tanto, el concepto de evaluación de los riesgos en salud por la exposición ambiental o la "exposición infantil" que es empleado en este reporte, incluye la exposición previa a la concepción así como la exposición durante las etapas de desarrollo desde la concepción hasta la adolescencia. Las diferentes etapas del desarrollo están definidas en este reporte como etapas temporales (o intervalos) del desarrollo, que cuentan con características anatómicas, fisiológicas, funcionales o de comportamiento propias tales, que permiten tener diferencias potenciales de vulnerabilidad a las exposiciones ambientales.

La evaluación de riesgos con un enfoque por etapas de desarrollo, permite evaluar la información considerando las etapas temporales de exposición y los efectos de dicha exposición. Este enfoque además toma en consideración todos los períodos de exposición que son relevantes y expli-

citamente considera casos donde existe o no información tanto para la exposición como para los efectos en salud. Asimismo, focaliza las exposiciones en una etapa temprana del desarrollo y los subsecuentes efectos en salud, algunos de los cuales pueden presentarse en etapas más tardías del desarrollo. La evaluación de riesgos utilizando las etapas de desarrollo es un cambio a la perspectiva de la metodología actual que se enfoca primordialmente a los adultos y en la que la información sobre exposiciones en poblaciones susceptibles como los niños es tomada de manera secundaria.

Un valor adicional de usar una evaluación de riesgos en salud con enfoque por etapas de desarrollo es que permite una mejor definición de la vulnerabilidad potencial de diferentes poblaciones en cada una de dichas etapas. Este enfoque además, fomenta el estudio de la toxicidad potencial en cada una de las etapas del desarrollo, a través del conocimiento de la exposición externa, del establecimiento de las ventanas de vulnerabilidad que operan durante el desarrollo de órganos y sistemas, del análisis de los mecanismos de acción (MOA), y de las características anatómicas, fisiológicas, y de comportamiento que pueden afectar la exposición externa y la dosis interna. También considera la complejidad de integrar información toxicológica con información sobre exposición, lo cual es un reto especial cuando se carece de información en periodos particulares, por ejemplo durante el embarazo o las etapas neonatales. En algunas instancias, información sobre los mecanismos de acción y la farmacocinética pueden proveer de datos relevantes sobre la exposición durante etapas específicas del desarrollo, lo cual serían de utilidad para llenar huecos de información. El uso de información sobre los mecanismos de acción es integral al esquema de trabajo y se emplea de manera consistente con las guías de cáncer de la EPA (US EPA, 2005a, 2005b), pero se extiende su evaluación para todos los efectos en salud.

El esquema de trabajo conceptual que se presenta en este reporte, sigue el esquema básico desarrollado para otras áreas de la evaluación de riesgos, tales como los esquemas para la evaluación de riesgos ecológicos (US EPA 1998b) o para la evaluación de riesgo acumulado (US EPA 1997). Este esquema de trabajo incluye la formulación del problema, el análisis y la caracterización del riesgo, como las tres fases más importantes del proceso (*Figura 1*).

La formulación del problema considera factores intrínsecos y extrínsecos que hacen vulnerable al niño durante las diferentes etapas del desarrollo. Toma en cuenta, además, los posibles efectos en el desarrollo para el modelo conceptual y el plan de análisis.

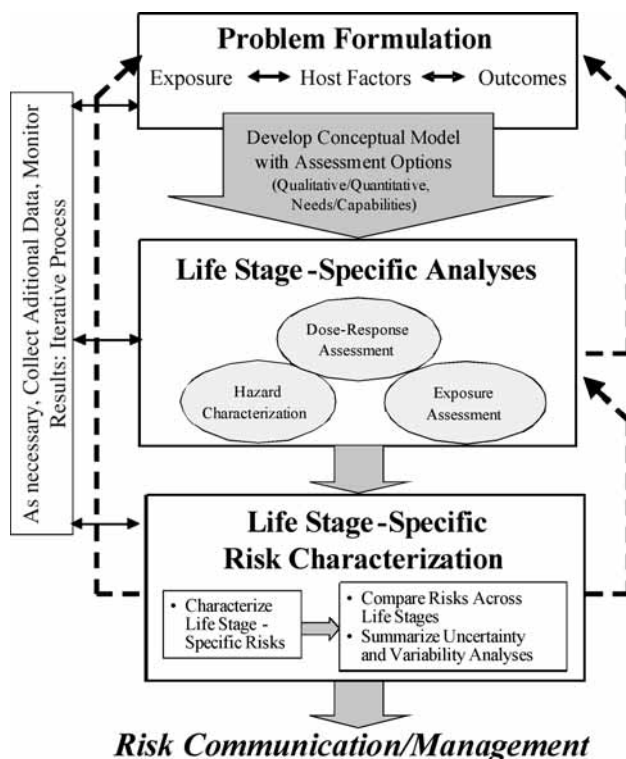


Figura 1: Esquema de Trabajo para la Evaluación del Riesgo en Salud Infantil. Este diagrama expande el modelo presentado previamente en diversos esquemas de evaluación de riesgos, con énfasis en la evaluación por etapas específicas del desarrollo, durante la formulación del problema, el análisis y la caracterización del riesgo.

El análisis de la evaluación de riesgos por etapas específicas del desarrollo, incluye un enfoque iterativo entre la identificación del peligro, la valoración dosis-respuesta y la evaluación de la exposición. Este proceso estructurado incluye diversas preguntas que deben considerarse en las fases de la definición del alcance del problema, la revisión del peligro (tomando en cuenta la información sobre la toxicidad humana y animal), el análisis dosis-respuesta, el análisis de exposición y la caracterización del riesgo. Estas interrogantes son introducidas en el esquema de trabajo de la EPA, como una manera de impulsar consideraciones específicas propias de las diferentes etapas del desarrollo y para refinar el proceso de evaluación. Finalmente, la etapa de la caracterización de riesgos reconoce la necesidad de considerar riesgos específicos para cada una de las etapas del desarrollo y explícitamente describe las incertidumbres y variaciones de las bases de datos. Usando este enfoque, la carencia de información en una etapa específica, no implica la aplicación automática de un factor de incertidumbre mayor en la evaluación de riesgos.

En el proceso de desarrollar este esquema de trabajo y revisando las guías actuales, algunos huecos de información fueron identificados en diversos aspectos de la evaluación de riesgos en salud

infantil. En particular, en la evaluación por etapas específicas del desarrollo para varios sistemas y áreas específicas de enfermedad, para biomarcadores relacionados y efectos en salud, para mecanismos de acción, evaluación dosis-respuesta y evaluación de la exposición. Asimismo, no se han definido guías para la aplicación de algunos efectos específicos del desarrollo en la evaluación de riesgos por exposiciones de duración variable, esto a pesar de que el tópico está siendo considerado en muchas de las evaluaciones de riesgo que actualmente están siendo generadas a lo largo de la EPA.

Agradecimiento. Este esquema de trabajo fue presentado durante la reunión: Ambientes Saludables, Niños Sanos: Incrementando el Conocimiento y Tomando Acciones patrocinado por la Organización Mundial de la Salud. Hotel Panamericano, Buenos Aires, Argentina, Noviembre 14-16, 2005.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

- Daston, G; Faustman, E; Ginsberg, G; Fenner-Crisp, P; Olin, S; Sonawane, BR; Bruckner, J; Breslin, W; McLaughlin, T.J. (2004) A framework for assessing risks to children from exposure to environmental agents. *Environmental Health Perspectives* 112(2):238-56. <http://ehp.niehs.nih.gov/members/2003/6182/6182.html>
- Executive Order. (1997) Executive Order 13045—Protection of children from environmental health risks and safety risks. FR 62(78):19883-8. Available from: <http://www.epa.gov/fedrgstr/eo/eo13045.htm>
- Ginsberg, GI; Slikker, W Jr; Bruckner, J; Sonawane, B. (2004) Incorporating children's toxicokinetics into a risk framework. *Environ Health Perspect* 112:272-283. Available from: <http://ehp.niehs.nih.gov/members/2003/6013/6013.html>
- ILSI (International Life Sciences Institute). (2003) Workshop to Develop a Framework for Assessing Risks to Children from Exposures to Environmental Agents. Risk Science Institute, Washington, DC: ILSI Press.
- Landrigan, P; Kimmel, C.A; Correa, A; Eskenazi, B. (2004) Children's health and the environment: Public health issues and challenges for risk assessment. *Environmental Health Perspectives* 112:257-265. <http://ehp.niehs.nih.gov/members/2003/6115/6115.html>
- Morford, LL; Henck, JW; Breslin, WJ; DeSesso, JM. (2004) Hazard identification and predictability of children's health risk from animal data. *Environmental Health Perspectives* 112(2):266-7. <http://ehp.niehs.nih.gov/members/2003/6014/6014.html>
- Olin, SS; Sonawane, BR. (2003) Workshop to develop a framework for assessing risks to children from exposure to environmental agents. *Environmental Health Perspectives* 111(12):1524-6. <http://ehp.niehs.nih.gov/members/2003/6183/6183.html>
- NRC (National Research Council). (1993) Pesticides in the diets of infants and children. Washington, DC: National Press Academy. <http://www.nap.edu/catalog/2126.html>
- U.S. 104th Congress. (1996a) Food Quality Protection Act (FQPA). P.L. 104-170. <http://www.epa.gov/opppsps1/fqpa/>

U.S. 104th Congress. (1996b) Safe Drinking Water Act (SDWA) Amendments. P.L. 104-182.
<http://www.epa.gov/safewater/sdwa/text.html>

U.S. EPA (Environmental Protection Agency). (1991) Guidelines for developmental toxicity risk assessment. Federal Register 56(234):63798-63826. Available from:
<http://www.epa.gov/ncea/raf/pdfs/devtox.pdf>

U.S. EPA (Environmental Protection Agency). (1995) Policy on evaluating health risks to children. Office of the Administrator, Washington, DC. Available from:
<http://www.epa.gov/osa/spc/htm/memohlh.htm>

U.S. EPA (Environmental Protection Agency). (1996) Guidelines for reproductive toxicity risk assessment. Risk Assessment Forum, Washington, DC; 630/R-96/0009. Available from:
<http://cfpub.epa.gov/ncea/raf/recordisplay.cfm?deid=2838>

U.S. EPA (Environmental Protection Agency). (1997) Guidance on cumulative risk assessment. Part 1: Planning and scoping. Office of the Administrator, Washington, DC. Available from:
<http://epa.gov/osa/spc/htm/cumrisk2.htm>

U.S. EPA (Environmental Protection Agency). (1998a) Guidelines for neurotoxicity risk assessment. Federal Register 63(93):26926-26954. http://oaspub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=4555

U.S. EPA (Environmental Protection Agency). (1998b) Guidelines for ecological risk assessment. Federal Register 63(93):26846-26924.
http://oaspub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=36512

U.S. EPA. (Environmental Protection Agency). (2000) Strategy for research on environmental risks to children. Office of Research and Development, Washington, DC; EPA/600/R-00/068. Available from:
<http://www.epa.gov/ncea/pdfs/strat4resrch.pdf>

U.S. EPA (Environmental Protection Agency). (2002a) Child-specific exposure factor handbook (interim report). Office of

Research and Development, National Center for Environmental Assessment, Washington, DC; EPA/600/P/00/002B. Available from: http://oaspub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=36528

U.S. EPA (Environmental Protection Agency). (2002b) A review of the reference dose and reference concentration processes. Risk Assessment Forum, Washington, DC; EPA/630/P-02/002F. http://oaspub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=36836

U.S. EPA (Environmental Protection Agency). (2002c) Determination of the appropriate FQPA safety factor(s) in tolerance assessment. Office of Pesticide Programs, Office of Pesticide Programs, Washington, DC. Available from:
<http://www.epa.gov/oppfeed1/trac/science/determ.pdf>.

U.S. EPA (Environmental Protection Agency). (2003a). Framework for cumulative risk assessment. Risk Assessment Forum, Washington, DC; EPA/630/P-02/001F.
<http://cfpub.epa.gov/ncea/raf/recordisplay.cfm?deid=54944>

U.S. EPA (Environmental Protection Agency). (2003b) Guidance on selecting the appropriate age groups for assessing childhood exposures to environmental contaminants. (external review draft). Risk Assessment Forum, Washington, DC; EPA/630/P-03/003A.
http://oaspub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=429113

U.S. EPA (Environmental Protection Agency). (2005a) Guidelines for carcinogen risk assessment. Risk Assessment Forum, Washington, DC. EPA/630/P-R-03/001B.003.
http://oaspub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=439797

U.S. EPA (Environmental Protection Agency). (2005b) Supplemental guidance for assessing cancer susceptibility from early-life exposure to carcinogens. Risk Assessment Forum, Washington, DC; EPA/630600/R-03/003F. Available from:
http://cfpuboaspub.epa.gov/ncea/raf/recordisplay.cfm?deid=116283eims/eimscomm.getfile?p_download_id=36766

BIOMARCADORES DE EFECTOS NEUROCONDUCTUALES

Carpenter, David O.

Institute for Health and the Environment - University at Albany, SUNY - 5 University Place, A217 - Rensselaer NY 12144, - U.S.A. - Tel: (518) 525-2660 - Fax: (518) 525-2665 - Email: carpent@uamail.albany.edu

Existe aplastante evidencia que la exposición a un número diferente de contaminantes ambientales puede generar: un menor coeficiente intelectual (IQ), problemas específicos de memoria e incluso efectos neuroconductuales adversos, como por ejemplo, en atención o en la habilidad para el manejo de la frustración. En 1979 Needleman et al. (1) publicaron un artículo, ahora clásico, donde demostraban que niños con altos niveles de plomo en sus dientes eran más deficientes durante la aplicación de pruebas para medir el IQ, pero además, estos niños también eran los que más fácilmente se distraían, eran impulsivos, hiperactivos e incapaces de seguir órdenes simples. Los efectos en IQ en la población estudiada, ocurrieron a lo largo de la distribución natural de IQs, de tal forma que cualquier niño no llega a ser lo brillante que hubiere sido de no haberse expuesto al metal. En el grupo de mayor exposición el decremento del IQ fue de 5-7 puntos. Estas observaciones ahora han sido confirmadas en otros estudios realizados en diferentes países y tipos de población, dichos trabajos han sido resumidos en una reciente publicación, en la cual por cierto, también se muestra como el efecto del plomo es más pronunciado a concentraciones muy bajas de exposición, en comparación al efecto causado por mayores concentraciones (2).

Desafortunadamente el plomo no es el único contaminante que causa una reducción del IQ durante el desarrollo. La exposición a los bifenilos policlorados (PCBs por sus siglas en inglés) (3) o al metil mercurio (4) causa efectos similares. Estudios en niños holandeses expuestos a PCBs y dioxinas mostraron déficit en comprensión verbal, depresión, agresión e hiperactividad (5,6). Yolton et al. (7) recientemente reportaron similares decrementos en IQs en niños expuestos al tabaquismo pasivo (ETS por sus siglas en inglés), y como en el caso de la exposición al plomo, encontraron que los efectos del ETS fueron más pronunciados a bajos niveles de exposición. Para todas estas sustancias la evidencia de efectos neuroconductuales es más fuerte por una exposición perinatal, pero paulatinamente se ha incrementado la evidencia sobre que la exposición adulta también se encuentra asociada a una disminución cognitiva (8).

Debido a que cada uno de estos agentes parece reducir el IQ y altera el comportamiento a lo largo de la distribución poblacional, y debido a que muchos factores contribuyen al IQ, es difícil

emplear las mediciones de IQ como un biomarcador de exposición. Consecuentemente, los mejores biomarcadores son las mediciones químicas de los propios contaminantes o de sus metabolitos.

El plomo es relativamente persistente en el cuerpo humano, ya que es almacenado en huesos y dientes desplazando al calcio. En hueso cortical el tiempo de residencia es alrededor de 25 años. Sin embargo, debe notarse que el plomo óseo está en equilibrio con el plomo en sangre. Así, el plomo se mide en sangre total. Mientras que los Centros para el Control de las Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) ha declarado que los efectos adversos del plomo se presentan a concentraciones que exceden 10 µg de plomo /dl de sangre (0.48 µM), evidencia reciente indica que pudiera haber efectos negativos a niveles 10 veces menores (2). El plomo también puede medirse en plasma, dientes, hueso, pelo y uñas. El plomo óseo particularmente es útil como indicador de exposición crónica (9).

Todas las formas de mercurio son potencialmente neurotóxicas, pero es el metil mercurio el que tiene la capacidad de cruzar la barrera hemato-encefálica para causar efectos neuroconductuales. Debido a su naturaleza lipofílica el metil mercurio puede concentrarse en el tejido nervioso, sin embargo, ésta y otras formas de mercurio se asocian fuertemente a las proteínas que se convierten por esta razón en su reservorio más importante. El mercurio puede determinarse en sangre, orina y pelo. La forma usual para determinar la concentración de metil mercurio es determinando el mercurio total y el mercurio inorgánico total, la diferencia entre ambas mediciones sería el mercurio metálico. Cuando la concentración de mercurio en sangre total excede 4 µg/L, cerca del 90% es metil mercurio (10). El pelo representa una matriz interesante para realizar mediciones dado que el mercurio se une a la queratina, y en personas con cabellos largos puede seguirse el periodo de exposición a través del tiempo, midiendo diferentes segmentos de ellos. La vida media del metil mercurio en el cuerpo humano es de aproximadamente 70 días (11). Desgraciadamente, la relación de las concentraciones de metil mercurio entre sangre de cordón umbilical y sangre materna es 1.7 y no 1.0 (12), ello implica un mayor riesgo para el feto en desarrollo, hecho importante dado que la principal fuente de esta forma de mercurio es el alimento, particularmente, pescado de mar.

En cuanto a los PCBs, dioxinas y furanos, que también causan decrementos neuroconductuales, es importante hacer notar que son compuestos liposolubles que se concentran por lo tanto, en grasas animales y humanas. En el organismo humano, algunos congéneres llegan a alcanzar vidas medias muy largas (hasta 10 años). Por supuesto que el tejido de elección para cuantificar a estos compuestos sería el tejido adiposo, pero en los estudios poblacionales se prefiere medirlos en suero y los reportes se publican ajustando los valores en base húmeda o en base lipida. Los niveles basales de PCBs en los Estados Unidos se encuentran entre 0.9 y 1.5 ppb (13).

Como ya lo apuntamos en un párrafo anterior, recientemente se ha mostrado que el ETS también es un tóxico neuroconductual. Pero a comparación de los otros contaminantes discutidos en este breve reporte, que son compuestos relativamente persistentes, la mejor manera de medir exposición al ETS, es a través de un biomarcador que refleja solo exposición reciente, éste es, cotinina en orina. No obstante, si el niño se encuentra continuamente expuesto al tabaquismo pasivo (por ejemplo, el caso del hijo de papás fumadores), la cotinina urinaria pasa a ser un marcador de exposición crónica.

El empleo de biomarcadores ha permitido el conocimiento de los efectos tóxicos sobre el sistema nervioso, y este hecho no es poco relevante si tomamos en cuenta que es muy factible que nuevos estudios demuestren la neurotoxicidad de otros compuestos y por ende sus efectos sobre el IQ y la conducta.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Needleman, H.L., Gunnoe, C., Leviton, A., Reed, R., Peresie, H., Maher, C. and P. Barrett (1979) Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N. Engl. J. Med.* 300(13), 689-695.

2. Lanphear, B.P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D.C., Canfield, R.L., Dietrich, K.N., Bornschein, R., Greene, T., Rothenberg, S.J., Needleman, H.L., Schnaas, L., Wasserman, G., Graziano, J. and R. Roberts (2005) Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ. Health Perspect.* 113 (7), 894-899.

3. Jacobson, J.L. and S.W. Jacobson (1996) Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N. Engl. J. Med.* 335 (11), 783-789.

4. Steuerwald, U., Weihe, P., Jorgensen, P.J., Bjerve, K., Brock, J., Heinzow, B., Budtz-Jorgensen, E. and P. Grandjean (2000) Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function. *J. Pediatr.* 136 (5), 599-605.

5. Patandin, S., Lanting, C.I., Mulder, P.G., Boersma, E.R., Sauer, P.J. and N. Weisglas-Kuperus (1999) Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J. Pediatr.* 134 (1), 33-41.

6. Vreugdenhil, H.J., Slijper, F.M., Mulder, P.G. and N. Weisglas-Kuperus (2002) Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on play behavior in Dutch children at school age. *Environ. Health Perspect.* 110 (10), A593-A598.

7. Yolton, K., Dietrich, K., Auinger, P., Lanphear, B.P. and R. Hornung (2005) Exposure to environmental tobacco smoke and cognitive abilities among U.S. children and adolescents. *Environ. Health Perspect.* 113 (1), 98-103.

8. Schantz, S.L., Gasiot, D.M., Polverejan, E., McCaffrey, R.J., Sweeney, A.M., Humphrey, H.E. and J.C. Gardiner (2001) Impairments of memory and learning in older adults exposed to polychlorinated biphenyls via consumption of Great Lakes fish. *Environ. Health Perspect.* 109 (6), 605-611.

9. Hernandez-Avila, M., Smith, D., Meneses, F., Sanin, L.H. and H. Howard (1998) The influence of bone and blood lead on plasma lead levels in environmentally exposed adults. *Environ. Health Perspect.* 106 (8), 473-477.

10. Mahaffey, K.R., Clickner, R.P. and C.C. Bodurow (2004) Blood organic mercury and dietary mercury intake: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 and 2000. *Environ. Health Perspect.* 112 (5), 562-570.

11. Swartout, J. and G. Rice (2000) Uncertainty analysis of the estimated ingestion rates used to derive the methylmercury reference dose. *Drug Chem. Toxicol.* 23 (1) 293-306.

12. Stern, A.H. and A.E. Smith (2003) An assessment of the cord blood: maternal blood methylmercury ratio: implications for risk assessment. *Environ. Health Perspect.* 111 (12), 1465-1470.

13. ATSDR (2000) Toxicological profile for polychlorinated biphenyls (update). U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 765 pp.

CONTAMINACIÓN DEL AIRE EN LA PLATA Y ALREDEDORES: FACTORES DE RIESGO Y PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS EN NIÑOS

Cianni, Natalia¹; Aguilar, Myriam¹; Massolo, Laura¹; Carballeda, Alfredo^{2,4}; Barberena, Mariano^{2,4}; Martín, Mariana²; Chiapperini, Verónica²; Céspedes, Marcelo³; Busi, Luciano³; Wichmann, Fernando^{3,5}; González, Horacio^{3,6}; Porta, Andrés^{1,7*}

1 CIMA, Centro de Investigaciones del Medio Ambiente, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. 47 y 115. 1900 – La Plata. Tel./fax: 0221-4229329

2 Facultad de Trabajo Social, Universidad Nacional de La Plata. 9 y 63. 1900 – La Plata

3 IDIP (Instituto de Desarrollo de Investigaciones Pediátricas), Hospital de Niños "Sor María Ludovica" de La Plata. 16 y 63. 1900 – La Plata

4 Profesor de Trabajo Social 1, Facultad de Trabajo Social, UNLP

5 Servicio de Pneumología del Hospital de niños de La Plata

6 Director de Investigaciones del IDIP

7 Profesor de Química Analítica, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP

* Correspondencia a aporta@quimica.unlp.edu.ar

RESUMEN. Natalia Cianni; Myriam Aguilar; Laura Massolo; Alfredo Carballeda; Mariano Barberena; Mariana Martín; Verónica Chiapperini; Marcelo Céspedes; Luciano Busi; Fernando Wichmann; Horacio González; Andrés Porta. **CONTAMINACIÓN DEL AIRE EN LA PLATA Y ALREDEDORES: FACTORES DE RIESGO Y PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS EN NIÑOS. Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 13-16.** Mediante un proyecto de investigación desarrollado por profesionales del Centro de Investigaciones del Medio Ambiente, la Facultad de Trabajo Social, ambos de la UNLP, y el Hospital de Niños de La Plata se estudian los efectos de la contaminación ambiental sobre la salud infantil. A tal efecto, se aplican metodologías epidemiológicas (encuestas según criterios ISAAC, analizadas por Epi-info), la determinación de volúmenes respiratorios en niños de 6-10 años y la cuantificación de compuestos volátiles orgánicos (COVs) en el aire intramuros y extramuros, sobre la base de una caracterización previa química, mutagénica y citotóxica del aire ambiente realizada en la zona, por profesionales participantes. El estudio se realiza en niños residentes en el Polo Petroquímico de Ensenada, en la ciudad de La Plata (alto tránsito) y en zonas con bajos niveles de COVs extramuros: una residencial y otra semi-rural. En esta etapa fueron completadas, cargadas y analizadas 1102 encuestas. Se realizaron 130 espirometrías y se determinaron niveles de COVs, intramuros y extramuros, mediante monitores pasivos.

El análisis estadístico preliminar evidencia correlaciones (Odds Ratio >1) entre exposición a contaminantes y diversas patologías: cercanía a industria petroquímica con patologías de tipo respiratorio; vivir sobre una calle de tránsito intenso con cefalea, alergia y fotosensibilidad; ambientes interiores contaminados con tos persistente y rinitis. El análisis espirométrico señala que los niños de Ensenada presentaron mayor respuesta broncodilatadora que los de las zonas restantes. Los niveles de COVs obtenidos coinciden con los hallados en estudios anteriores en cuanto a sus valores y las tendencias observadas. Así, la concentración de COVs totales en aire extramuros, es superior en Mosconi, siguiendo La Plata; las zonas residencial y semi-rural presentan valores menores y similares entre sí.

ABSTRACT. Natalia Cianni; Myriam Aguilar; Laura Massolo; Alfredo Carballeda; Mariano Barberena; Mariana Martín; Verónica Chiapperini; Marcelo Céspedes; Luciano Busi; Fernando Wichmann; Horacio González; Andrés Porta. **LA PLATA'S AIR POLLUTION: RISK FACTORS AND RESPIRATORY PATHOLOGIES IN CHILDREN. Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 13-16.** The objective of this project consists in establishing the associations between environmental factors and respiratory pathologies with an obstruction component in children. Particularly, the epidemiologic survey that we applied, stands out (1.002, over ISAAC basis) for the study of the environmental conditions and public health, the measurement of respiratory capacity in the children that took part in this study, and the determination of volatile organic compounds (VOC's) in the indoor and the outdoor air, on the basis of previous chemical, mutagenic and cytotoxic characterization, of the environmental air in the area. This project counted with the participation of several professionals from the Hospital de Niños de La Plata (F. Wichmann), from the University of La Plata: Social Work Faculty (A. Carballeda, F. Barberena, V. Chiapperini and M. Martín) and Environmental Research Centre (A. Porta, N. Cianni, M. Aguilar, L. Massolo).

The research project takes place in neighbors areas, with known sources of VOC's (Petrochemical Pole – PP – and Urban Center – UC – with high traffic), and in areas with low outdoor – indoor levels of VOC's (Residential – R – and Semi Rural – SR). At the moment were loaded 1102 surveys in Epi-Info system. Also, 130 spirometries were completed. All of the VOC's monitors were placed in August (30 days before exposure).

The preliminary statistical analysis shows odds ratio correlation between respiratory diseases and living in areas next to PP (confirmed with the spirometric study), and a high percent of allergies in children who reside near intensive traffic areas. We could found a coincidence between the new VOCs levels and the previous results obtained in the studied area.

Palabras Clave: contaminación ambiental, epidemiología, patología respiratoria en niños

Palavras Clave: contaminação ambiental, epidemiologia, patología respiratória em criança.

Key words: environmental pollution, epidemiology, respiratory tract diseases in children.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de enfermedades respiratorias y alergias asociadas con el medio ambiente se ha visto incrementada a nivel mundial en estos últimos decenios, evidenciándose que la exposición a contaminantes atmosféricos constituye un importante factor de riesgo para la salud de la

población. En particular se ha observado un importante incremento en la relación mortalidad / morbilidad relacionada a la exposición a material originado en diferentes actividades antrópicas como partículas en suspensión (PM10 o sub PM10), compuestos semivolátiles asociado a este material, como el benzo(a)pireno, y los compues-

tos volátiles presentes en fase gaseosa (COVs), como benceno, tolueno y xilenos (BTX). En tal sentido actualmente se estudia la influencia del tráfico y de los combustibles para calefacción, además de las diversas fuentes industriales, en áreas urbanas, residenciales e industriales, priorizando la composición cualitativa y cuantitativa del aire, y de manera complementaria los efectos sobre la salud asociados a esta exposición (1, 3). Mediante sucesivos proyectos de investigación desarrollados en el Centro de Investigaciones del Medio Ambiente (CIMA), ha sido posible caracterizar la contaminación química, y los efectos mutagénicos y citotóxicos asociados, en el aire ambiente de los partidos de La Plata y Ensenada, referidos a material particulado, compuestos semivolátiles asociados, y compuestos volátiles (4-6). En una etapa posterior, y con el objeto de establecer correlaciones entre el diagnóstico químico y los efectos de la contaminación del aire sobre la salud infantil, se inició un proyecto de investigación a desarrollar en colaboración entre el CIMA, el Instituto de Desarrollo de Investigaciones Pediátricas del Hospital de Niños de La Plata. (IDIP) y la Cátedra Trabajo Social I de la Facultad de Trabajo Social (UNLP).

En esta presentación se muestran los resultados obtenidos durante el primer año de ejecución del proyecto antes mencionado en el cual se analizan los efectos sobre la salud de la población infantil, mediante encuestas de tipo epidemiológica y estudios de espirometría en niños entre 6 - 10 años de edad.

METODOLOGÍA

Zona de estudio:

Seleccionada en función del relevamiento previo de parámetros de calidad de aire en distintos sitios de La Plata y alrededores (4, 5). Fueron elegidos los siguientes sectores:

- Zona de influencia del Polo Petroquímico de Ensenada (zona industrial)
- Zona con influencia de tránsito vehicular (casco urbano de La Plata)
- Zona control (mínima influencia de tránsito y emisiones industriales): Barrio Aeropuerto, semi-rural; Gonnet - City Bell, residencial.

Encuestas:

En acuerdo con las exigencias internacionales (7, 8) se relevan datos de los participantes, historia clínica (individual y familiar), características de la zona de residencia, de la vivienda, datos demográficos del grupo familiar y las autorizaciones individuales correspondientes para la realización de la encuesta, la espirometría y la colocación de monitores pasivos. Cada equipo tuvo a su cargo distintas actividades que desarrolló de forma coordinada con el resto: relevamiento de encuestas, equipo de Trabajo Social (300 encuestas por zona); carga de datos en sistema Epi-info y análisis estadístico (Odds ratio) equipo CIMA (4, 7, 9).

Pruebas de funcionalidad respiratoria:

Se realizaron pruebas espirométricas con y sin respuesta broncodilatadora, utilizando un espirómetro portátil, oportunamente calibrado. A cargo del equipo IDIP (10, 11).

Muestreo y análisis de VOCs:

Mediante monitores pasivos (3M Monitor 3500) colocados durante 30 días en viviendas familiares. Análisis por CGL (FID y ECD). Equipo CIMA (4, 5). Se analizaron 20 COVs: cloruro de vinilo, cloroetano, hexano, metiletil cetona, cloroformo, tetracloruro de carbono, ciclohexano, dicloroetileno, benceno, tricloroetileno, metilciclohexano, metilisobutil cetona, tolueno, percloroetileno, clorobenceno, etilbenceno, m-xileno, p-xileno, estireno y o-xileno.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Encuestas:

Se completaron los relevamientos correspondientes a Ensenada y B. Aeropuerto. La Plata Norte y La Plata centro. Han sido relevadas y cargadas en el sistema Epi-info 1102 encuestas.

El análisis estadístico preliminar entre variables simples evidencia correlaciones (Odds ratio >1) entre reconocidas fuentes de contaminación y diversas patologías. Los resultados hallados se presentan en la *Tabla 1*. En la misma se puede observar correlaciones significativas entre cercanía a industria de gran envergadura y diversos síntomas relacionados con patologías de tipo respiratorio (crisis bronco-obstruccion, respiración sibilante, sensación de opresión torácica, disnea, tos persistente nocturna o al levantarse). Estos resultados corroboran las tendencias encontradas en el trabajo de tesis de L. Massolo (4), y resultan coherentes con el diagnóstico químico-mutagénico y citotóxico antes citado, y concuerdan con datos publicados en revistas de la especialidad (1-3). También se puede observar correlaciones entre vivir sobre una calle de tránsito intenso (calle principal) y diversas afecciones tales como cefalea, alergia y piel fotosensible. En estudios realizados en la ciudad de Mendoza y Leipzig (Alemania) utilizando una herramienta metodológica de similares características se encontró también correlación entre alergia y emisiones atribuidas al tránsito vehicular (12). Resultados similares son reportados en bibliografía (1-3).

Otro dato de interés encontrado y que se relaciona con la contaminación de ambientes interiores (fuente reconocida de compuestos orgánicos volátiles), es la correlación entre la renovación de interiores con tos persistente y con rinitis. También relacionado con los ambientes interiores se encontró correlación significativa entre presencia de peluches en la habitación del niño participante del estudio y reacción alérgica.

Espirometrías:

Se realizaron 130 espirometrías en niños que habi-

VARIABLES	ODDS RATIO	INTERVALO
Cercanía a industria - crisis broncoobstructiva	1,8	1,2-2,7
Cercanía a industria- respiración sibilante	1,9	1,3-2,7
Cercanía a industria-sensación de opresión torácica	1,8	1,2-2,6
Cercanía a industria-disnea	1,8	1,3-2,7
Cercanía a industria-tos persistente (nocturna o al levantarse)	1,6	1,2-2,2
Calle principal-cefalea	3,9	2,4-6,4
Calle principal-alergia	2,4	1,1-5,1
Calle principal-piel fotosensible	1,9	1,3-2,8
Renovación de interiores-tos persistente (nocturna o al levantarse)	1,7	1,1-2,6
Renovación de interiores-rinitis	3,4	1,6-7,1
Peluches-reacción alérgica	3,0	1,4-6,5

Tabla 1. Encuesta epidemiológica- Análisis estadístico

tan en la zona industrial, en la semi-rural y en el casco urbano. En función de los resultados obtenidos hasta el momento, se observó que los niños de La Plata presentan mayor función pulmonar (106%), expresado como VEF1%, que los niños de Ensenada y Aeropuerto (98% y 95%, respectivamente). Por otro lado, los niños de Ensenada (9,3%) presentaron mayor respuesta broncodilatadora que los de La Plata y Aeropuerto (4,3% y 5,7% respectivamente). Es decir, los niños que viven en las inmediaciones del Polo Petroquímico presentan mayor reactividad bronquial que el resto. Los valores de VEF1% corresponden a las medianas de cada grupo zonal.

Completadas las espirometrías restantes, se podrá realizar un estudio estadístico que permita establecer las correlaciones pertinentes.

Monitoreo de COVs:

Los resultados obtenidos coinciden con los hallados en estudios anteriores (4-6) en cuanto a sus valores y las tendencias observadas: diferencias en la concentración de algunos grupos de compuestos y de compuestos individuales, cuando se comparan los sitios de muestreo entre si y la relación intramuros - extramuros. La concentración de COVs totales en aire extramuros, permanece superior en el Barrio Mosconi, sigue en orden decreciente La Plata, mientras que Barrio Aeropuerto y Zona residencial presentan valores menores y similares entre si. Además se observa una prevalencia de compuestos aromáticos en

aire intra y extramuros en todas las zonas estudiadas, aunque la proporción de alifáticos aumenta en la zona con influencia industrial.

Confirmando la importancia de la fuente industrial, con respecto a los compuestos individuales, se mantiene la concentración significativamente superior de benceno y hexano en el área industrial, en el aire intra y extra muros. Del mismo modo, si bien la concentración extramuros de tolueno en zona industrial se mantiene superior, los niveles intramuros son similares en todas las zonas.

CONCLUSIONES

Si bien los datos presentados son preliminares, los resultados ponen en relieve la asociación entre la presencia de contaminantes ambientales, compromiso pulmonar y reacción de hipersensibilidad tipo 1 (anafiláctica).

Este tipo de estudio contribuye a que el sector científico-

académico en su papel de observador imparcial pero comprometido con la problemática de la comunidad que lo rodea, aporte datos de relevancia a las autoridades ambientales y sanitarias para priorizar medidas tendientes a resguardar la salud pública..

Se tiene previsto en el segundo año completar los estudios espirométricos, para contar con un número estadísticamente significativo, incorporando análisis dérmicos (prick test) y coproparasitológicos (con la colaboración de la Cátedra de Parasitología de la Facultad de Cs Exactas (UNLP).

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto fue desarrollado mediante subsidios recibidos de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC-PBA) y la Universidad Nacional de La Plata (UNLP).

N.Cianni es Becaria de la (CIC-PBA). A. Porta es Investigador de la (CIC-PBA)

F. Wichmann, L.Massolo, M. Barberena, A. Carballeda, V. Chiapperini, M. Martín y A. Porta son docentes de la UNLP.

Este trabajo fue presentado originalmente en forma de póster en el International Workshop on the use of Biomarkers in Children (OMS-IPCS-UNEP, Bs As, Noviembre 2005).

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. IPCS, International Programme on chemic43 al safety (2000)

Environmental Health criteria 214: Human Exposure Assessment. Geneva, World Health Organization.

2. WHO, World Health Organization, Protection of the Human Environment. The health effects of indoor air pollution exposure in developing countries, Geneva, 2004.

3. Sexton K, Adgate J, Ramachandran G, Pratt G, Mongin S, Stock T, Morandi M. Comparison of personal indoor and outdoor exposure to hazardous air pollutants in three urban communities. *Environmental Science and Technology* 2004; 38:423-430.

4. Massolo L. (2004) Trabajo de tesis: "Exposición a contaminantes atmosféricos y factores de riesgo asociados a la calidad de aire en La Plata y alrededores". Ronco, Alicia (director de tesis); Porta, Andrés (codirector). Aprobada en agosto de 2004, otorgándosele el título de Dr. de la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP.

5. Massolo, L, Müller, A; Rehwagen, M; Porta, A, Ronco, A; Herbarth, O. VI Reunión SETAC LA, Buenos Aires, 2003. Presentación libre en mesa redonda "Compuestos orgánicos volátiles y semivolátiles en zonas urbanas e industriales del Gran La Plata, Argentina"

6. Ronco, A; Müller, A; Rehwagen, M; Massolo, L; Tueros, M; Porta, A; Franck, U; Herbarth O. (2001). Influence of industrial, traffic and domestic emissions in the air quality of La Plata (Argentina) and Leipzig (Germany) and the potential risk associated with respiratory diseases and allergies. Proceedings of II Mercosul Chemical Industry Congress and VII Brazilian Petrochemical Congress, IBP 13001, 1-7.

7. García-Marcos Álvarez L., A. Martínez Torres, J. Batlles Garrido, M. Morales Suárez-Varela, G. García Hernández y A. Escribano Montaner (2001). International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase II: metodología y resultados de participación en España. *Anales Españoles de Pediatría*. Vol. 55, Nº 5, 400-405.

8. GINA, Global Initiative for Asthma (2002). "GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION". NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention Issued January, 1995. NIH Publication No 02-3659. The 2002 report is available on www.ginasthma.com

9. Epi-Info. Version 3.2.2, April 14, 2004. Database and statistics software for public health professionals. This software is in the public domain and freely available for use, copying, translation and distribution. Is a trademark of the Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/epiinfo>).

10. American Thoracic Society. "Guidelines for the Evaluation of Impairment/Disability in Patients with Asthma". *Am Rev Respir Dis.*, 147: 1056-1061, 1993.

11. American Thoracic Society. "Standardization of spirometry. Update". *Am Rev Respir Dis.*, 136: 1285-1288. 1987

12. Herbarth O, Fritz G, Behler J, Rehwagen M, Puliafito j, Richter M, Schlink U, Sernaglia J, Puliafito E, Puliafito C, Schilde M, Wilffuhr W (1999). Epidemiologic risk analysis of environmentally attributed exposure on airway diseases and allergies in children. *Central European Journal of Public Health* 7:2, 72-76.

USO DE LOS DATOS DE BIOMONITOREO PARA INFORMAR SOBRE LA EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN INFANTIL

Cohen Hubal, Elaine A

National Center for Computational Toxicology, US EPA, RTP, NC, USA

U.S. Environmental Protection Agency - National Center for Computational Toxicology - Mail Drop B205-01 - Research Triangle Park, NC 27711 - Telephone: (919) 541-4077 - FAX: (919) 541-1194 - Internet: hubal.elaine@epa.gov

Contacto:

U.S. Environmental Protection Agency - Mail Drop B205-01 - 4930 Old Page Road - Research Triangle Park, NC 27709

Exención de Responsabilidad:

Aunque este trabajo fue revisado y aprobado para su publicación por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US EPA), necesariamente no refleja la política oficial de la Agencia. La mención de marcas registradas o de productos comerciales no implica una aprobación o recomendación para su uso.

Palabras Claves: Biomonitorio, Niños, Exposición

INTRODUCCIÓN

La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) conduce investigación sobre la exposición humana para mejorar las bases científicas de la evaluación de riesgo. La investigación sobre exposición es requerida para: 1) monitorear y priorizar compuestos y las posibles exposiciones a ellos; 2) identificar estresores importantes, fuentes y rutas de exposición; 3) identificar determinantes de exposición; y 4) caracterizar exposiciones potenciales. La investigación sobre exposición también es requerida para predecir y clasificar la exposición y la dosis para los estudios de salud humana (toxicológica, clínica, epidemiológica), para la vigilancia en salud pública, o para predecir y evaluar la exposición y la dosis para el diseño y evaluación de las intervenciones o los reglamentos. Actualmente la EPA ha sido llamada para evaluar el riesgo acumulado que resulta de la exposición a estresores múltiples. La Agencia también ha sido requerida para identificar poblaciones vulnerables, para caracterizar riesgos asociados a las diferentes etapas del desarrollo (por periodos de vida) y para evaluar interacciones gen-ambiente. La información de los biomonitoreos promete ser de gran utilidad para caracterizar la exposición y el conocimiento sobre la evaluación del riesgo acumulado.

Los biomonitoreos han tenido aplicaciones importantes en la evaluación de la salud ambiental. Por ejemplo, los resultados de los biomonitoreos de plomo y mercurio han configurado estrategias de prevención, han sido útiles en la identificación de subpoblaciones susceptibles y han mejorado las bases científicas para los estimados de riesgo en salud. En el caso de las dioxinas y los PCBs, el biomonitorio también ha facilitado la labor de los científicos y de profesionales de la salud pública, en el rastreo de tendencias poblacionales y ha permitido la evaluación del progreso de programas diseñados para la reducción de la exposición. Recientemente, biomonitoreos de perclorato, de

retardantes de flama bromados y de compuestos fluorados persistentes han sido útiles para señalar tópicos emergentes en salud ambiental.

No obstante todos estos éxitos, todavía existen numerosos retos asociados con la interpretación de las exposiciones a tóxicos o de los riesgos en salud que pueden ser estimados a partir de la información de los biomonitoreos. La ciencia para la detección de los contaminantes ha sobrepasado la ciencia para interpretar las implicaciones en salud pública de las mediciones de exposición interna. Aunque en tejidos de niños y fetos pueden monitorearse bajas concentraciones de contaminantes ambientales, no siempre puede establecerse que la concentración medida resulta en un efecto asociado con la salud. Además y en otro contexto, alguna información sobre las rutas de exposición es requerida para vincular los resultados del biomonitorio con las fuentes contaminantes, lo cual es necesario para reducir la exposición y los riesgos.

El uso de la información generada de los programas de biomonitorio para establecer una relación entre exposición ambiental, vulnerabilidad individual y efectos en salud, requiere ante todo del conocimiento científico de los sistemas que estén evaluándose y del uso de herramientas apropiadas para caracterizar dichos sistemas. La EPA activamente conduce investigación para el mejor entendimiento de las implicaciones que los datos obtenidos a partir de los biomonitoreos efectuados en población infantil y de como mitigar la exposición tienen en la salud. Las actividades de investigación incluyen lo siguiente:

- Un taller internacional sobre biomonitorio.
- Demostraciones preliminares de la aplicación de técnicas estadísticas avanzadas para interpretar la exposición infantil y los datos de biomonitorio.
- Desarrollo de un esquema de trabajo conceptual

para interpretar los datos de biomonitoreo para caracterizar el riesgo acumulado.

TALLER INTERNACIONAL SOBRE BIOMONITOREO

En Septiembre del 2004, la EPA y el Instituto de Ciencias Ambientales y de la Salud (ILSI), en conjunto con los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), la Agencia para las Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR) y el Consejo Internacional de Asociaciones Químicas, copatrocinaron un taller internacional sobre biomonitoreo (Doerrer and Holsapple, 2004; Albertini et al., 2006). Los participantes del taller discutieron tópicos clave relacionados sobre el uso de información obtenida a partir de los biomonitoreos para la protección de la salud pública. Estos tópicos incluyeron los usos apropiados de la información de biomonitoreos, la información necesaria para el uso de los biomonitoreos en la evaluación de riesgo, y los criterios para usar los biomonitoreos en la investigación de exposición y salud. Algunos procesos y la información necesaria para ligar las mediciones de los biomonitoreos con la exposición, la dosis interna y los efectos en salud también fueron discutidos. Seis casos de estudio, que consideraron biomarcadores para diferentes clases de químicos fueron utilizados para explorar las interrogantes del taller: arsénico inorgánico, metil eugenol, plaguicidas organofosforados, perfluorooctansulfonato, ftalatos y los difenil éteres polibromados. Varios temas surgieron de las discusiones del taller, pero es importante señalar que el biomonitoreo fue identificado como una victoria de la salud pública. Se reconoció que los biomarcadores integran todas las rutas de exposición y que esto puede ser una ventaja o una desventaja para entender la exposición. Los participantes del taller, enfatizaron que la interpretación de los biomarcadores depende de la pregunta. La necesidad de realizar estudios con un diseño más cuidadoso para aquellos compuestos de vida media corta también fue identificado como un tópico crítico. Finalmente, los participantes hicieron notar que la información aislada sobre biomarcadores no puede utilizarse al menos que la pregunta sea demasiado simple.

ANÁLISIS DE LOS DATOS DE EXPOSICIÓN INFANTIL NERL

La EPA recientemente condujo un estudio de exposición denominado Exposición Total Infantil a Plaguicidas Persistentes y otros Contaminantes Orgánicos Persistentes (CTEPP por sus siglas en inglés) (Wilson et al, 2004; Morgan et al, 2005). Este estudio midió la exposición total a 50 químicos diferentes comúnmente encontrados en los ambientes diarios en 257 niños preescolares (3-5 años). Los participantes fueron seleccionados en hogares y guarderías de Carolina del Norte y de Ohio. El monitoreo de cada participante se realizó

en un periodo de 48 horas. Muestras de alimento, agua potable, aire, orina, polvo, suelo, residuos transferibles del suelo y material de superficies empleando toallitas, fueron colectadas y analizadas. Los contaminantes más frecuentes que fueron detectados incluyeron.

- Clorpirifos, diazinon, cis- and trans-permetrina, alpha- and gamma-clordano, y pentaclorofenol
- Bensilbutilftalato, di-n-butilftalato, y bisfenol-A
- PAHs (hidrocarburos aromáticos policíclicos)

Los metabolitos de clorpirifos y diazinón también fueron detectados frecuentemente en muestras ambientales. Los contaminantes o metabolitos que fueron detectados con frecuencia y que por ende fueron medibles en las muestras de orina incluyeron: 3,5,6-TCP; 2,4-D; y pentaclorofenol.

Un esfuerzo exploratorio aplicó técnicas estadísticas avanzadas para identificar determinantes de exposición a fin de vincularlos con la información de los biomarcadores usando la información del CTEPP. Este trabajo investigó los beneficios, las limitaciones y los impactos en la interpretación de los biomarcadores de dos técnicas estadísticas de modelamiento: el modelamiento de ecuaciones estructuradas y el modelamiento jerárquico Bayesiano. Los resultados demostraron el poder de estas técnicas para caracterizar la asociación entre los datos de los biomarcadores y la exposición. Resultados preliminares también demostraron el impacto significativo que la información disponible puede tener en los resultados de los modelos.

INTERPRETANDO DATOS DE BIOMONITOREO PARA LA CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO ACUMULADO

En la EPA estamos comenzando a considerar algunas de las interrogantes más importantes en relación con el uso del biomonitoreo en la caracterización de los riesgos acumulados, que resultan de la exposición a múltiples estresores. Para los niños, estamos interesados en entender las relaciones entre las exposiciones múltiples y los efectos múltiples durante los distintos periodos de crecimiento y de desarrollo. En este esfuerzo conceptual preliminar, estamos considerando varias cuestiones. Primero, debido a que es improbable que exista un biomarcador "ideal" único (una medición única con todas las características necesarias para relacionar efectos en salud con una exposición particular), una serie de biomarcadores serán necesarios (por ejemplo, un biomarcador podría dar información sobre exposiciones de corto plazo y otros sobre exposiciones de largo plazo). Segundo, estamos interesados en entender que nos dicen los biomarcadores y la información del biomonitoreo, sobre padecimientos en la comunidad y el riesgo de la población. Tercero, estamos interesados en evaluar el uso de los bio-

marcadores en el entendimiento del riesgo a enfermedades multi-factoriales (por ejemplo, asma, enfermedades neurodegenerativas, etc.). Un esquema de trabajo fue desarrollado (Ryan, et al, 2006) para proveer las bases conceptuales para considerar los datos del biomonitorio y otras mediciones de salud en la evaluación de la exposición y el riesgo acumulados. En este esquema de trabajo, el biomotoreo y los datos de salud son utilizados para la caracterización del receptor (individual, comunidad, población), para la definición de las exposiciones potenciales y para los posibles efectos en salud. Al considerar esta serie de mediciones a través del continuo exposición-efecto en salud, el esquema de trabajo toma en cuenta la naturaleza multi-factorial de la enfermedad ambiental y el riesgo acumulado.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

Albertini, RA, Bird, MG, Doerrer, NG, Needham, LL, Robison, SH, Shelton, LS, and Zenick, H. Common principles for the use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment. Environ. Health Perspect. (submitted), 2006.

deFur PL, Evans GW, Cohen Hubal EA, Kyle AD, Morello-Frosch RA, and Williams D. Vulnerability as a Function of Individual and Group Resources in Cumulative Risk Assessment. Submitted to: U.S. EPA. Risk Assessment Forum. Submitted by: Versar, Inc., Contract No. 68-C-02-061, Task Order No. 60, January 3, 2006

Doerrer, NG, and Holsapple, MP. 2004. Integration of biomonitoring exposure data into the risk assessment process. Risk Policy Report, Vol. 11, Number 12, pp. 33-35, December 4, 2004.

M.K. Morgan, L.S. Sheldon, C.W. Croghan, J.C. Chuang, R.A. Lordo, N.K. Wilson, et al. A Pilot Study of Children's Total Exposure to Persistent Pesticides and Other Persistent Organic Pollutants (CTEPP) Volume I: Final Report. Submitted to: U.S. EPA, National Exposure Research Laboratory, RTP, NC. Contract No. 68-D-99-011, Task Order 0002, 2005. http://www.epa.gov/heads/ctepp/ctepp_report.pdf

Ryan PB, Burke TA, Cohen Hubal EA, Cura JJ, and McKone TE. Using Biomarkers to Inform Cumulative Risk Assessment. Submitted to: U.S. EPA, Risk Assessment Forum Washington, DC. Submitted by: Versar, Inc. Contract No. 68-C-02-061, Task Order No. 60, January 3, 2006

Wilson, N.K., Chuang, J.C., Iachan, R. Lyu, C. Gorgon, S.M., Morgan, M.K., Ozkaynak, H., and Sheldon, L.S. 2004. Design and sampling methodology for a large study of preschool children's aggregate exposures to persistent organic pollutants in their everyday environments. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology. 14: 260-274.

MAYOR INFORMACIÓN

US EPA National Center for Computational Toxicology
<http://www.epa.gov/comptox/>

International Biomonitoring Workshop (ILSI)
<http://www.hesiglobal.org/Events/biomonitoring-workshop.htm>

US EPA National Exposure Research Laboratory (Children's Exposure)
<http://www.epa.gov/heads/>

US EPA Framework for Cumulative Risk Assessment
<http://cfpub.epa.gov/ncea/raf/recordisplay.cfm?id=54944>

EXPOSICIÓN DE NIÑOS Y ADOLESCENTES A RESIDUOS PELIGROSOS EN BRASIL. UN ESTUDIO DE CASO

Fróes Asmus, Carmen Ildes R.¹; Palácios, Marisa¹; Pessoa da Silva, Alexandre²; de Freitas Filhote, Maria Isabel¹; de Magalhães Câmara, Volney¹; Aguilar Alonzo, Herling Gregorio³; Buosi, Daniela³

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Núcleo de Estudos de Saúde Coletiva.
 2. AMBIOS Engenharia e Processos Ltda.
 3. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação de Vigilância Ambiental em Saúde.
 CONTACTO: Carmen Ildes R. Fróes Asmus.
 Rua Genaro de Carvalho, 2585/102. Recreio dos Bandeirantes. Rio de Janeiro / RJ. CEP: 22795-076.
 Tel.: (55) (21) 25989290 / 24375693. Fax: (55) (21) 22700097. E-mail: carmenfroes@nesc.ufrj.br

La investigación que originó este artículo fue financiada por el Ministerio de Salud – Secretaria de Vigilancia en Salud / Brasil.

Palabras Claves: riesgo en salud; salud ambiental infantil; plaguicidas organoclorados.

INTRODUCCIÓN

El Ministerio de Salud de Brasil propuso realizar un estudio para evaluar el uso en este país de la Metodología de la Agencia para las Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades de los Estados Unidos (ATSDR). Debido a ello, se realizó, durante el periodo 2001-2002, una evaluación de riesgo en salud en una población que estuvo expuesta a residuos peligrosos. La población se denomina Cidade dos Meninos (respetando el original en portugués), y se localiza en el Estado de Rio de Janeiro, Brasil. En este sitio una empresa formuló y almacenó plaguicidas organoclorados

de 1950 a 1961. Los residuos químicos generados se dispersaron en el área y en consecuencia los habitantes entraron en contacto con las sustancias tóxicas. En este trabajo se reportan brevemente, los resultados más importantes de la evaluación de riesgo por la exposición a los residuos de plaguicidas organoclorados efectuada en Cidade dos Meninos.

MÉTODOS

La metodología de evaluación de riesgos en salud de la ATSDR fue aplicada en todas sus fases. Así, fue posible establecer las rutas de exposición y tomando en cuenta la contaminación ambiental, fueron calculadas las dosis de exposición para niños (hasta 11 años de edad) por ingesta de suelo (polvo) y de alimentos (huevo y leche). La información fue comparada con los Niveles de Riesgo Mínimo de la ATSDR (MRLs por sus siglas en inglés) y con la Dosis de Referencia de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (RfD por sus siglas en inglés), ambos valores se refieren a efectos no cancerígenos. Esta metodología permite la clasificación del riesgo público de la localidad y facilita el establecimiento de conclusiones y recomendaciones para la salud y para futuros estudios ambientales.

Contaminante	Ruta de Exposición	DE Cr* µg/kg-day	Valor (µg/kg-day)	Fuente	Excedido por la dosis estimada
Alfa-HCH	Suelo Sup. Alimentos	0,541195	8,0	MRL-C	NO
Beta-HCH	Suelo Sup. Alimentos	16,41422	200,0 0,6	MRL-A MRL-I	NO SI
Gama-HCH	Suelo Sup.	0,020009	10,0 0,01	MRL-A MRL-I	NO SI
Delta- HCH	Suelo Sup.	0,020009			
Σ HCH	Suelo Sup. Alimentos	16,99543	8,0 10,0 0,01	MRL-A MRL-I MRL-C	SI SI SI
Σ DDT+DDD +DDE	Suelo Sup. Alimentos	40,345820	0,5 0,5 5,0	MRL-A MRL-I IDA-WHO	SI SI SI
Triclorofenoles	Suelo Sup.	0,246773	10 3	MRL-A MRL-I	NO NO
Triclorobencenos	Alimentos	2,486279	2x10 ⁻⁵	RfD	SI
Dioxinas	Suelo Sup. Alimentos	0,118303	0,0002 2x10 ⁻⁵ 1x10 ⁻⁶	MRL-A MRL-I MRL-C	SI SI SI

Tabla 1: Dosis de Exposición Diaria* para niños que sobrepasan la MRL. Cidade dos Meninos, 2001.

* dosis del exposición vía ingesta del alimento (huevo y leche para pesticidas y huevos para dioxinas) agregado la dosis estimada vía inhalación y absorción dérmica del polvo doméstico.
 MRL – A: nivel mínimo del riesgo para la exposición de plazo corto (agudo: 1- 14 días);
 MRL – I: nivel mínimo del riesgo para la exposición de plazo medio (15 – 364 días);
 MRL – C: nivel mínimo del riesgo para la exposición crónica (a más de largo de 365 días).

Asimismo, pueden identificarse aquellas medidas necesarias para mitigar o prevenir efectos en salud (1).

RESULTADOS

El sitio de la Cidade dos Meninos es en una extensa área de propiedades rurales caracterizada por su pobreza. Existe drenaje público y electricidad pero se carece de colecta de basura, por lo cual la comunidad tiene la costumbre de quemar los residuos domésticos. La población consiste de 1,199 habitantes divididos en 594 mujeres y 605 hombres. En cuanto a la población infantil, casi la tercera parte de la población total tiene menos de catorce años. El depósito es una área abierta de 38 mil metros cuadrados y contiene casi 30 toneladas de residuos organoclorados adicionados al suelo, hexaclorociclohexano (HCH) técnico y otros productos utilizados en el proceso. En la evaluación de riesgos efectuada (2), se establecieron dos rutas de exposición completas: la ingesta de suelo y la ingesta de alimento. Se presume que los tóxicos han sido absorbidos vía ingesta, inhalación y a través de la piel (absorción dérmica). Tres organoclorados resultaron ser contaminantes críticos; HCH y sus isómeros; DDT y sus metabolitos (en huevo, leche, suelo y polvo doméstico); y dioxinas (en huevo, leche y suelo). La evaluación toxicológica (*Tabla 1*) dio como resultado que la dosis de exposición crónica para la población menor de once años fue superior a la MRL para todos los compuestos, excepto para la suma de los HCH en alimento y suelo superficial y para los triclorofenoles. A nivel individual, para los isómeros de HCH los MRLs crónicos y agudos fueron superados por el valor calculado para la población infantil. Es notable que la dosis de exposición estimada para

las dioxinas supera por 100 mil veces el MRL para niños. Sobre la información epidemiológica es importante reportar que el trabajo no contó con el diseño de estudio adecuado para tal propósito, además el sitio no cuenta con un sistema de vigilancia que pudiera brindarnos datos de salud de la población expuesta.

CONCLUSIÓN

Se concluye que la Cidade dos Meninos es un sitio con un riesgo en salud pública urgente debido a la alta exposición de la población a los tóxicos organoclorados. Los efectos en salud pueden estar presentándose ahora o se presentarán en el futuro. En consecuencia, se requiere de un monitoreo y de la vigilancia epidemiológica de la población. Finalmente, se recomienda que los habitantes sean transferidos a otra localidad

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 1992. Evaluación de Riesgos en Salud por la Exposición a Residuos Peligrosos (Manual). Atlanta, 1992. Departamento de Salud Humana y Servicios de los EE.UU. Agencia para las Substancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. Servicio Nacional de Información Técnica (SNIT) del Departamento de Comercio de los EE.UU. Numero: PB92-147164.
2. Ministério da Saúde. Coordenação de Vigilância Ambiental em Saúde. Vigilância em Saúde de populações expostas a solos contaminados. Avaliação de risco a saúde humana. Cidade dos Meninos.
http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=23560 (acessado em 12/Abr/2006).

CONCENTRACIONES DE MERCURIO TOTAL EN SANGRE Y CABELLO POR INGESTA DE PESCADO EN NIÑOS, MUJERES EMBARAZADAS Y EN EDAD REPRODUCTIVA RESIDENTES DE LOS MUNICIPIOS ALEDAÑOS AL LAGO DE CHAPALA, JALISCO-MÉXICO

González, Mariana I.¹; Cifuentes, Enrique¹; Cortéz, Juana E.²; Ríos, Camilo³; Rothenberg, Stephen J.^{1,4}; Veiga, Marcello M.⁵; Jovel, Eduardo⁶

- 1 - INSP- Instituto Nacional de Salud Publica (México)
- 2 - IMTA - Instituto Mexicano de Tecnología del Agua (México)
- 3 - INNN - Instituto de Neurología y Neurocirugía (México)
- 4 - CINVSTAV- Centro de Investigaciones y de Estudios Avanzados (México)
- 5 - UNIDO-United Nations Industrial Development Organization, UBC-University of British Columbia (Canadá)
- 6 - Institute of Aboriginal Health, UBC- University of British Columbia (Canadá)

Av. Universidad No. 655 - Col. Santa María Ahuacatitlán - C.P. 62508 - Cuernavaca, Morelos México -
mgonzález@espm.insp.mx - Tel. 01777 3 29 30 00 ext 3303 - Fax. 01777 1012937 - Mariana Irina González Fernández

SUMMARY. Mariana I. González; Enrique Cifuentes; Juana E. Cortéz; Camilo Ríos; Stephen J. Rothenberg; Marcello M. Veiga; Eduardo Jovel. **Concentrations of total Mercury in blood and hair and fish intake in children, residents of the municipalities bordering to the Chapala lake, Mexico. Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 22-24.** Environmental pollution (water, sediment and fish) poses serious threats to the Chapala lake, Mexico. We seek to identify the concentrations of total Mercury (Hg) in children, pregnant women and in reproductive age from the communities around the lake. We will use blood samples and hair samples as biomarkers. Exposure will be assessed by dietary habits (quantity, frequency, species and type of fish consumed).

Taking in consideration that some groups may be more susceptible to Mercury (Hg). In particular, the fetus, newborn babies and infants are at high risk because their nervous system is particularly delicate. Exposure to Hg during pregnancy can affect the neuronal connection and the myelination of the nervous system, which may result in reduced number of cells neurons " in active" at the end of life.

Very limited data exists in Mexico, protection measures are difficult to support without reliable information (e.g., possible damage from fish consumption). Therefore, this investigation seeks to generate hypothesis (cross sectional study) regarding the concentrations of Hg inside the organism soon after the fish consumption. We will evaluate the possible health risk e.g., children's neurological damages, pregnant women and those in reproductive age.

Key words: total mercury, fish consumption, neurological damages.

Palavras chaves: mercúrio total, consumo de peixes, os danos neurological.

Key words: total mercury, fish consumption, neurological damages.

Palavras chaves: mercúrio total, consumo de peixes, os danos neurological.

La disponibilidad y usos del agua en la cuenca de Chapala es compleja y la creciente presión que los diversos sectores de usuarios (industriales, agrícolas) han ejercido sobre aquella ha dado lugar a cambios en la calidad del agua, sedimentos y pescado Dávalos (1), Hasen y Afferden (2). Lo anterior ha ocasionado que los habitantes de la región estén expuestos a contaminantes tóxicos como el Hg a través actividades recreativas, consumo de pescado. Jay (3), estimaron, basados en la concentración de Hg en charales, que la ingestión de metal para los residentes era 7.5 veces más alta que la dosis de referencia de 0.1 µg kg⁻¹ día⁻¹ para M-Hg, establecida para proteger la salud con base en efectos del desarrollo sobre el sistema nervioso central.

Al entrar en contacto con los organismos vivos, el Hg se metaboliza, bioacumula y biomagnifica, ocasionando daños irreversibles que dependerán del tiempo, dosis, forma química, lugar de residencia y hábitos alimenticios de la población. Los daños documentados incluyen: inhibición del crecimiento cerebral del feto y migración de neuronas, interferencia con la formación microtubular, división celular y síntesis de proteínas neuronales. La aplicación de herramientas desarrolladas por

los psicólogos en la investigación neuroconductual (pruebas cognoscitivas y de desempeño de algunas tareas que involucran, por ejemplo, memoria de corto y largo plazo) ha sido un reto importante para la interpretación de la neurotoxicidad en la evaluación de riesgos a la salud humana Kilburn (4). Dichas herramientas son pruebas de desempeño y pruebas neuropsicológicas diseñadas para evaluar si un individuo puede o no realizar un trabajo. Una ventaja de estas pruebas es que pueden ser sensibles, confiables, poco costosas y proporcionen resultados rápidos.

La sangre ha sido considerado un buen biomarcador para estimar la exposición al Hg, debido a que el MeHg se distribuye libremente en el organismo. Dado que el Me-Hg en la dieta se origina básicamente del consumo de pescados y mariscos, las concentraciones de este analito en sangre y cabello son un predictor efectivo del consumo de este tipo de alimentos USEPA (5) Mahaffey y Mergler (6); NRC (7).

En grupos de población caracterizados por su alto consumo de pescado, (Canadá, Nueva Zelanda e Irak) se han detectado concentraciones de hasta 200 µg/L, lo cual se ha asociado con exceso de riesgo de daño neurológico en adultos WHO (8).

Así mismo, Marsh et al (citado en USEPA (9)), describen efectos neurológicos que sufrieron los hijos de mujeres que durante el embarazo estuvieron expuestas a pan preparado con semillas tratadas con Me-Hg como fungicida en Irak. La información disponible resalta la incidencia combinada de todos los efectos neurológicos en los niños expuestos in útero, y la concentración de Hg en cabello materno sugiere que una dosis de 11 mg/kg de cabello corresponde a 44 µg/L de sangre, lo que equivale a una dosis ingerida de Me-Hg de 1.1 µg/kg-día USEPA (9), aplicando un factor de incertidumbre de 10, se tiene 0.1 µg/kg-día.

Material y Métodos

Este estudio consiste en un estudio transversal, en el cual se evaluará el daño neuropsicológico por medio de una serie de pruebas neurológicas, NEUROPSI y recolección de muestras de sangre y cabello, como biomarcadores de exposición. Emplearemos un cuestionario de exposición, incluyendo consumo de pescado y agua, cantidad, tipo y frecuencia; nivel socioeconómico, educación, exposiciones laborales o distintas a la dieta; percepción de salud y análisis de diferentes especies de pescado y sedimentos procedentes del lago.

Un total de 582 personas residentes de los municipios de estudio, serán seleccionadas (poder estadístico del 90% y un nivel de significancia del 5%) los cuales se integrarán en grupos etáreos (menores de 6 años, de 6-12 y de 12-18 años), mujeres embarazadas y en edad reproductiva residentes de los municipios aledaños al lago de Chapala. La muestra será seleccionada siguiendo procedimientos de muestreo aleatorio, estratificado por municipio, género y edad (se desconoce la prevalencia del evento de interés en la zona). A estas personas les tomaremos muestras de sangre y cabello.

En todos los casos se solicitará la firma del consentimiento informado (en el caso de los menores de edad la firma será de los padres o tutores). Quedarán incluidas todas las personas, independientemente de su estatus de consumo de pescado. Estos individuos deberán estar libres de padecimientos renales y enfermedades que involucren al sistema nervioso central o periférico (demenias, Alzheimer, Parkinson, médicamente diagnosticadas).

Las muestras de sangre se obtendrán por punción venosa, con vacutainer con EDTA (10ml); y se almacenarán a 4°C para ser procesadas en el laboratorio de neuroquímica del INNN. Las muestras de cabello se colectarán de la parte occipital de la cabeza de 150 a 250 mg lo más próximo a la raíz Yokoo et al. (10), se envolverán en papel sin adhesivo y bolsas de plástico de cierre hermético a temperatura ambiente para su almacén, traslado y análisis en el laboratorio de neuroquímica del INNN Veiga y Baker (11).

Muestreo Ambiental. Las muestras de sedimentos se colectarán con una draga "Wildco" en los cua-

tro puntos de muestreo geo-referenciados y almacenados en bolsas de polietileno con hielo para alcanzar una temperatura de 4°C; y las diferentes especies de pescados de mayor consumo entre la población, serán colectados de manea aleatoria de mercados y puestos ambulantes para almacenarse en bolsas de polietileno con cierre hermético a 4°C (12); para ser transportadas al laboratorio de calidad del Agua del IMTA, que está acreditado ante la Entidad Mexicana de Acreditación.

Laboratorio

Todas las muestras ambientales y biológicas serán procesadas y analizadas con el método de espectrometría de absorción atómica de vapor frío (CVAAS) (13). Los duplicados de estas muestras ambientales se enviarán al laboratorio acreditado ante la Entidad Mexicana de Acreditamiento (EMA - control de calidad). Las muestras de sangre y cabello se enviarán al laboratorio de UBC Institute of Aboriginal Health en Canadá para garantizar la calidad de los resultados.

Análisis estadístico

En la fase inicial se realizarán análisis descriptivos de las variables en estudio, diferencias de medias entre los grupos a través de ANOVA, modelos de regresión lineal múltiple, para evaluar el efecto del consumo de pescado, concentraciones de Hg total en muestras de sangre y cabello, y daño neuropsicológico; ajustadas por covariables (hábito tabáquico, consumo de alcohol, amalgamas dentales, manganeso en agua, exposiciones a plomo), teniendo como unidad de análisis el individuo.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. L. Dávalos (1996). Phytoplankton and bacterioplankton stress by sediment-borne pollutants. *J. Aquat. Ecosyst. Health*, 5: 99-105
2. A. Hasen and M. Afferden (2004). El lago de Chapala destino final del río Lerma. El agua en México vista desde la academia. B. Jiménez, L. Marin (eds), academia mexicana de ciencias 117-135.
3. A. Jay (2001). Water concentrations, bioaccumulation, and human health implications of heavy metals in Lake Chapala. In: *The Lerma-Chapala Watershed. Evaluation and management*. Ed. Anne Hansen and Manfred van Afferden. Kluwer Academic/Plenum Publishers. USA. pp 123-136
4. K. Kilburn (1997). Neurobehavioral impairment from long term residential arsenic exposure. In: *Arsenic Exposure and health effects*. Abernathy, C. O., Calderon, R. L, and Chappell, W. R. Eds. Chapman and Hall. London. 159-175
5. USEPA. 1997a. Mercury study report to Congress. Volume IV: An assessment of exposure to mercury in the United States. Office of Air quality Planning and Standards. Office of Research and Development. U. S. Environmental Protection Agency. EPA-452/R-97-006
6. K. Mahaffey and D. Mergler (1998). Blood levels of total and organic mercury in residents of the upper St. Lawrence River basin, Quebec: association with age, gender, and fish consumption. *Environ. Res.* 77 (2): 104-114
7. NRC (2000). Toxicity of Methylmercury. National Research

Council. Washington, DC: National Academy press

8. WHO (1990). Methyl mercury. Environmental Health Criteria 101. Methylmercury. International Program of Chemical Safety. World Health Organization. Geneva Switzerland

9. USEPA. (1997b). Mercury study report to Congress. Volume V: Health effects of mercury and mercury compounds. Office of air quality planning and standards. Office of research and development. U.S. Environmental Protection Agency. EPA-452/R-97-006

10. E. Yokoo, J. Valente, L. Grattan, S. Schmidt, I. Platt, E. Silbergeld (2003). Low level methylmercury exposure affects neuropsychological function in adults. Environmental Health: A

global access Science source, 2:8. Available at <http://www.ehjournal.net/content/2/1/8>

11. M. Veiga, R. Baker (2004). Protocols for environmental and health assessment of mercury released by artisanal and small-scale gold miners. GEF/UNDP/UNIDO, 294pp.

12. Biological monitoring guideline (1997). Department of industry and resources 1-28.

13. NOM-117-SSA1-1994, bienes y servicios. Métodos de prueba para la determinación de cadmio, arsénico, plomo, estaño, cobre, hierro, zinc y mercurio en alimentos, agua potable y agua purificada por espectrometría de absorción atómica.

EXPOSICIÓN A PLOMO EN NIÑOS CANADIENSES: LA NECESIDAD DE REVISAR LOS ESTÁNDARES REGULATORIOS. NIVELES DE PLOMO Y ESTÁNDARES EN NIÑOS CANADIENSES (Lead Exposure in Canadian Children: A Need to Review Regulatory Standards)

Buka, Irena ^{1,2}

1- Paediatric Environmental Health Specialty Unit, Misericordia Hospital, Edmonton, AB;

2 - Department of Paediatrics, University of Alberta.

Dirección para Correspondencia: Dr. Irena Buka

Director, Paediatric Environmental Health Specialty Unit Misericordia Hospital - 3 West, 16940 - 87 Avenue, Edmonton, AB
T5R 4H5 - Fax: (780)930-5794 - Email: ibuka@cha.ab.ca

La intoxicación aguda por plomo en niños a niveles de efectos gastrointestinales, anemia o encefalopatía es extremadamente rara en Canadá. Sin embargo, avances en la investigación científica están probando que niveles de plomo en sangre, alguna vez considerados como seguros, pueden afectar adversamente el sistema nervioso central en desarrollo, además, dichos avances también podrían estar demostrando que la toxicidad del plomo no cuenta con umbral alguno (1). A lo largo de los años, los Centros para el Control de las Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), han venido definiendo concentraciones umbrales de plomo con el objetivo de definir niveles de intervención. En 1975 el umbral era de 25 microgramos por decilitro, pero en 1991, el umbral se redujo a 10 microgramos por decilitro debido a nuevos conocimientos sobre la neurotoxicidad del plomo (sobre todo efectos en el desarrollo del sistema nervioso central) (2-5). En la actualidad, se ha venido reconociendo que el rendimiento cognitivo, medido por el coeficiente intelectual (IQ), la habilidad matemática, la lectura, el diseño de bloques, los lapsos de dígitos y el conocimiento de colores, pueden verse afectados a concentraciones de plomo menores a los 10 microgramos por decilitro (6). Sin embargo, no se ha definido completamente, el impacto de la exposición a bajas concentraciones de plomo en efectos clínicos específicos, tales como alteraciones en el desarrollo (7).

En el Canadá, se ha incrementado el descubrimiento de nuevas fuentes de exposición a plomo en productos de consumo importados a este país; además, alarma que muchos de estos productos están dirigidos a la población infantil (8-13). La remoción de plomo de la gasolina recibe el crédito para la disminución del plomo en sangre en los niños (14). Sin embargo, en Canadá se mantiene la exposición potencial de fuentes como la pintura vieja y los sitios industriales (15-19).

El monitoreo universal de plomo en sangre de la población infantil canadiense no ha sido apoyado (20, 21), en consecuencia, Canadá carece de información sobre el número de niños que pudieran tener una carga corporal de plomo por arriba de los estándares regulatorios. Esto también significa que se desconoce la concentración promedio de

plomo en sangre que pudiere haber en una comunidad específica. Las recomendaciones en Canadá implican que deben monitorearse niños en riesgo, tales como aquellos que viven cercanos a una fuente contaminante local o bien cuyos padres trabajan con plomo. El Ministerio de Salud de Canadá (Health Canada), brinda información sobre los efectos tóxicos de bajos niveles de plomo y también sobre las posibles fuentes de exposición (22). Además, a los médicos se les pide que considere el monitoreo de niños con problemas en el desarrollo, con un crecimiento anómalo, con problemas en el comportamiento, con pérdidas de la audición, o bien con déficit en la expresión oral, anemia microcítica o desórdenes de sueño (23). La Sociedad Canadiense de Pediatría promueve las siguientes acciones:

1. Identificación de niños afectados por o expuestos crónicamente a plomo a bajas dosis, e inicio de los mas apropiados análisis de laboratorio, de una evaluación del neurodesarrollo y de la intervención.
2. Educación de los padres y del personal que tiene bajo su cuidado a población infantil, para identificar fuentes potencial de la exposición a bajas dosis de plomo y de sus efectos dañinos empleando recursos disponibles.
3. Abogar por un extenso monitoreo de plomo de la población infantil canadiense.
4. Generar evidencia para disminuir los límites regulatorios y colocarlos por debajo de los actualmente en uso, por ejemplo, menores a 10 microgramos por decilitro.
5. Clasificar la exposición al plomo y sus efectos como una condición notificable.
6. Abogar por una legislación que limite el contenido de plomo en los productos a los cuales se encuentran expuestos los niños.

Las iniciativas de Salud Pública para reducir la exposición infantil al plomo no han sido efectivas en Canadá; sin embargo, efectos adversos en el neurodesarrollo se han venido reportando cada vez más, a niveles por debajo de los estándares regulatorios, ajustando hacia abajo los supuestos umbrales de seguridad. Los efectos de una exposición crónica a bajas concentraciones ubicuas de plomo generalmente no son fácilmente reconoci-

das y en consecuencia, el potencial de la exposición a plomo en niños canadienses puede estar pasándose por alto. Los efectos adversos en la salud solo son prevenibles si las fuentes potenciales de exposición son identificadas y controladas.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Canfield, R.L.; Henderson, C.R. Jr.; Cory-Slechta, D.A.; Cox, C.; Jusko, T.A.; Lanphear, B.P. 2003. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med.* 348: 1517-1526.
2. Canfield, R.L.; Kreher, D.A.; Cornwell, C.; Henderson, C.R. Jr. 2000. Low-level lead exposure, executive functioning, and learning in early childhood. *Child Neuropsychol.* 9: 35-53.
3. Bellinger, D.C.; Stiles, K.M.; Needleman, H.L. 1992. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: A long-term follow-up study. *Pediatrics.* 90: 855-861.
4. Bellinger, D.C.; Needleman, H.L. 2003. Intellectual impairment and blood lead levels. *N Engl J Med.* 349: 500-502.
5. Lanphear, B.P.; Dietrich, K.; Auinger, P.; Cox, C. 2000. Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 microg/dl in US children and adolescents. *Public Health Rep.* 115: 521-529.
6. Schwartz, J. 1994. Low-level lead exposure and children's IQ: A meta-analysis and search for a threshold. *Environ Res.* 65: 42-55.
7. Bellinger, D.C. 2004. Lead. *Pediatrics.* 113 (Suppl 4): 1016-1022.
8. Consumer Product Safety Commission. CPSC announces recalls of imported crayons because of lead poisoning hazard. Safety alerts release #94-055, April 5, 1994. <http://www.cpsc.gov/cpscpub/prerel/prhtml94/94055.html> (Version current at March 7, 2005).
9. Childhood lead poisoning associated with tamarind candy and folk remedies – California, 1999-2000. 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 51: 684-686.
10. Dabeka, R.W.; McKenzie, A.D.; Pepper, K. 2002. Lead contamination of raisins sold in Canada. *Food Addit Contam.* 19: 47-54.
11. Health Canada. Health Canada advises Canadians about potential lead exposure from inexpensive jewellery and candles with lead core wicks. Ottawa: Health Canada, January 8, 2001. http://www.hc-sc.ca/english/protection/warnings/2001/2001_02e.htm (Version current at March 7, 2005).
12. Health Canada. Potential lead exposure from Kids Klub necklace with pendant. Ottawa: Health Canada, April 22, 1998. http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/1998/98_23e.htm (Version current at March 7, 2005).
13. The Hometown Channel. Artificial Christmas Trees Pose Lead Danger. December 12, 2002. <http://www.thehometownchannel.com/holidays/1834459/detail.html> (Version current at March 7, 2005).
14. Wang, S.T.; Pizzolato, S.; Demshar, H.P.; Smith, L.F. 1997. Decline in blood lead in Ontario children correlated to decreasing consumption of leaded gasoline, 1983-1992. *Clin Chem.* 43: 1251-1252.
15. Koren, G.; Chang, N.; Gonen, R.; Klein, J.; Weiner, L.; Demshar, H.; Pizzolato, S.; Ingeborg, R.; Shime, J. 1990. Lead exposure among mothers and their newborns in Toronto. *CMAJ.* 142: 1241-1244.
16. Rhainds, M.; Levallois, P. 1993. Umbilical cord blood lead levels in the Quebec City area. *Arch Environ Health.* 48: 421-427.
17. O'Heany, J.; Kusiak, R.; Duncan, C.E.; Smith, J.F.; Smith, L.F.; Spielberg, L. 1988. Blood lead and associated risk factors in Ontario children. *Sci Total Environ.* 71: 477-483.
18. Levallois, P.; Lavoie, M.; Goulet, L.; Nantel, A.J.; Gingras, S. 1991. Blood lead levels in children and pregnant women living near a lead-reclamation plant. *CMAJ.* 144: 877-885.
19. Jin, A.; Hertzman, C.; Peck, S.H.S.; Lockitch, G. 1994. Blood lead levels in children aged 24 to 36 months in Vancouver. *CMAJ.* 152: 1077-1086.
20. Feldman, W.; Randel, P. 1994. Screening children for lead exposure in Canada. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care.* Ottawa: Health Canada. P. 268-288.
21. Levallois, P.; Gaudreault, P.; Rhainds, M.; Weber, J.P. 1994. Is there a need for systematic blood lead screening in Canadian children? *Can J Public Health.* 85: 167-170.
22. Health Canada. Lead information package – some commonly asked questions about lead and human health. Ottawa: Health Canada, December 3, 2002. http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/toxics_management/publications/lead/QandA/toc.htm (Version current at March 7, 2005).
23. Tsekrekos, S.N.; Buka, I. 2005. Lead levels in Canadian children: Do we have to review the standard? *Pediatr Child Health.* 10 (4): 215-220.

GENOTOXICIDAD EN NIÑOS QUE VIVEN EN UNA ZONA METALÚRGICA DEL ESTADO DE SAN LUIS POTOSÍ, MÉXICO

Jasso-Pineda, Yolanda; Grimaldo-Rodríguez, Magdalena; Carrizales, Leticia; Díaz-Barriga, Fernando
Departamento de Toxicología Ambiental, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México. CP 78210

Dirigir la correspondencia a: Yolanda Jasso-Pineda.

Departamento de Toxicología Ambiental, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av Venustiano Carranza 2405, Col. Lomas Los Filtros, CP 78210, San Luis Potosí, SLP, México. Teléfono y Fax (52-444) 8262354
E-mail: yoljapi@uaslp.mx

RESUMEN. Yolanda Jasso-Pineda, Magdalena Grimaldo-Rodríguez, Leticia Carrizales y Fernando Díaz-Barriga. **GENOTOXICIDAD EN NIÑOS QUE VIVEN EN UNA ZONA METALÚRGICA DEL ESTADO DE SAN LUIS POTOSÍ, MÉXICO.** *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 27-28.* Al poniente de la Ciudad de San Luis Potosí, México, se encuentra ubicada una metalúrgica alrededor de la cual se ha encontrado contaminación por arsénico y plomo tanto en aire como en suelo/polvo. Varios estudios han mostrado que los niños que habitan cerca de este lugar están expuestos a dichos metales. Considerando lo anterior y tomando en cuenta reportes de genotoxicidad asociada al arsénico y al plomo, en este trabajo se evaluó el daño al ADN en los niños expuestos empleando el ensayo cometa. Los resultados indican que casi la mitad de los niños que viven en este lugar presentan valores por encima de los límites de acción que marca CDC para arsénico (50 ug/g de creatinina) y para plomo (10 ug/dL de sangre). En cuanto al daño al ADN el 35% de los niños sobrepasa el máximo valor de daño encontrado en la población control.

ABSTRACT. Yolanda Jasso-Pineda, Magdalena Grimaldo-Rodríguez, Leticia Carrizales y Fernando Díaz-Barriga. **GENOTOXICITY IN CHILDREN LIVING IN A SMELTER AREA IN SAN LUIS POTOSÍ, MEXICO.** *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 27-28.* A smelter area where arsenic and lead have been found in air and soil/dust is located in San Luis Potosí, México. Some studies have reported that children living in this area are exposed to those metals. Therefore, DNA damage using the comet assay was assessed in the exposed children. Our results showed that almost 50% of the studied children had urinary arsenic and blood lead levels higher than the CDC's guidelines (50 ug/g creatinin for urinary arsenic and 10 ug/dL for lead in blood). With regard to DNA damage 35% of the children had damage values above the control population.

Palabras clave: Plomo, Arsénico, Daño al ADN

Keywords: Lead, Arsenic, DNA damage

Palavras chaves: Chumbo, Arsênio, dano ao DNA

INTRODUCCIÓN

Las principales fuentes de contaminación ambiental para metales pesados son los residuos mineros y las emisiones de la industria metalúrgica (1-3). Por esta razón, en la Ciudad de San Luis Potosí, México, donde desde 1890 opera una metalúrgica que produce cobre, arsénico, cadmio y residuos de plomo, se ha estudiado el área urbana cercana a la empresa, ya que en ella se ha determinado contaminación ambiental por arsénico y plomo (4). También se ha reportado que los niños habitantes cercanos a la metalúrgica presentan niveles mayores de lo normal de arsénico urinario y de plomo sanguíneo (4).

El principal efecto tóxico que produce la exposición a plomo es el daño al sistema nervioso; sin embargo, a nivel experimental se ha reportado el daño al ADN (5). Con respecto al arsénico el daño genotóxico está mejor demostrado (6-7). Por esta razón, en los niños que viven cerca de la metalúrgica se evaluó el daño al ADN por medio del ensayo cometa. Esta prueba ha sido aplicada en estudios de monitoreo humano en personas expuestas a diferentes agentes químicos y físicos (8). En el trabajo se evaluó el plomo sanguíneo, el arsénico urinario y el daño genotóxico en células sanguíneas en niños de 5-11 años de edad que viven en la zona contaminada, los resultados se compararon contra una población control.

METODOLOGÍA

El muestreo de sangre y orina se efectuó en 30

niños de la zona de Morales (zona metalúrgica) y 15 niños de la zona control. Los niños tenían una antigüedad de residencia en el sitio de al menos dos años y sus padres aceptaron por escrito su participación en el estudio. Los métodos de colecta de sangre y orina, y la metodología analítica para la cuantificación de plomo y arsénico han sido previamente reportados (4). En la evaluación del daño al ADN por medio del ensayo cometa se siguió el método alcalino (pH >13) descrito por Rojas et al. (11). La viabilidad celular fue determinada por exclusión con azul de tripano, en todos los casos fue mayor de 95 %. Para el análisis estadístico, se realizaron transformaciones logarítmicas para estabilizar la varianza de los datos. Posteriormente las poblaciones se compararon por la prueba de t-test. El nivel de significancia fue $p < 0.05$. Los análisis se realizaron con STATISTICA versión 6.0.

RESULTADOS

La *Tabla 1* contiene la concentración de arsénico en orina y de plomo en sangre de los niños incluidos en el estudio. Puede observarse que el 40% de los niños que viven en Morales presentan valores para arsénico por encima de los límites de acción que marca CDC (50 ug/g de creatinina), en tanto para plomo encontramos que la mitad de los niños tienen valores por encima de la guía del CDC (10 ug/dL de sangre).

En la *Tabla 2* se reportan los valores obtenidos al evaluar el daño al ADN. En la población normal el

	Zona	n	media	mínimo	máximo	%>50ug/g de c
Arsénico	Morales***	30	53.2	10.3	182.6	40
	Control	15	13.6	8.0	27.4	0
	Zona	n	media	mínimo	máximo	%>10ug/dL
Plomo	Morales***	30	11.4	3.3	24.0	50
	Control	15	6.3	2.5	14.0	6

Tabla 1. Concentración de arsénico urinario y plomo sanguíneo en niños que viven en la zona de Morales y zona Control. Para arsénico (µg/gc) microgramos de arsénico por gramo de creatinina. Para plomo (µg/dL) microgramos de plomo por decilitro. (***) p<0.05

Zona	n	media	mínimo	máximo	%>4
Morales**	30	3.8	1.0	9.3	35
Control	15	1.9	0.7	4.0	0

Tabla 2. Momentos en células sanguíneas de niños que viven en la zona de Morales y en la zona Control. (***) p<0.05

valor máximo de momento encontrado fue de 4.0, valor que es superado por el 35% de los niños de Morales.

Como encontramos que la mitad de la población de Morales presenta concentraciones elevadas de arsénico y plomo, podríamos suponer que el daño al ADN es causado por estos contaminantes, ya que por lo menos para el arsénico este mecanismo está bien descrito (13). El arsénico puede dañar al ADN utilizando diferentes caminos; el mejor estudiado ha sido el daño oxidativo; las especies reactivas de oxígeno se forman cuando el arsénico inorgánico es metilado para facilitar su excreción urinaria (14-15). Otros mecanismos de acción son la interacción con los grupos tiol de algunas enzimas que intervienen en la reparación del daño genético, la interferencia con la metilación del ADN y la inducción de entrecruzamientos ADN-Proteína (16).

Los resultados muestran la necesidad de reducir la exposición infantil a estos contaminantes. Una forma de lograrlo es llevando a cabo medidas educativas para la población, sin dejar a un lado la remediación ambiental en el sitio y la operación de medidas anticontaminantes en la empresa.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

- Díaz-Barriga, F., Batres, L., Calderon, J., Lugo, A., Galvao, L., Lara, I., Rizo, P., Arroyave, ME. and R. McConnell (1997). The El Paso smelter 20 years later: residual impact on Mexican children. *Environ. Res.* 74(1), 11-16.
- Meyer, I., Heinrich, J. and U. Lippold (1999). Factors affecting lead, cadmium and arsenic levels in house in a smelter town in eastern Germany. *Environ. Res.* 81(1), 32-44.
- Benin, AL., Sargent, JD., Dalton M. and S. Roda (1999). High concentrations of heavy metals in neighborhoods near ore smelters in northern Mexico. *Environ Health Perspect.* 107(4), 279-284.
- Carrizales, L., Razo, I., Téllez-Hernández, JI., Torres-Neiro, R., Torres, A., Batres, LE., Cubillas, AC. and F. Diaz-Barriga (2006). Exposure to arsenic and lead of children living near a copper-smelter in San Luis Potosí, Mexico: Importance of soil contamination for exposure of children. *Environ. Res.* (Article in press).
- ATSDR (2003). Toxicological Profile for Lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA.
- ATSDR (2003). Toxicological Profile for Arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA.
- Joyce, ST., Benson, R., Schoof, RA. And GC. Hook (2004). Health effect levels for risk assessment of childhood exposure to arsenic. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 39, 99-110.
- Valverde, M., Ostrosky-Wegman, P., Rojas, E., Fortoul, T., Meneses, F., Ramirez, M., Diaz-Barriga F. and M. Cebrian (1999). The application of single cell gel electrophoresis or comet assay to human monitoring studies. *Salud pública de México.* 41(2), 109-113.
- Subramanian, KS (1987). Determination of lead in blood: comparison of two GFAAS methods. *At. Spectrosc.* 8, 7-14.
- Cox, DH (1980). Arsine evolution-electrothermal atomic absorption method for the determination of nanogram levels of total arsenic in urine and water. *J. Anal. Toxicol.* 4, 207-211.
- Rojas, E., López, MC. And M. Valverde (1999). Single cell gel electrophoresis assay: methodology and applications. *Journal of Chromatography.* 722(B), 225-254.
- Yáñez, L., García, EN., Rojas, E., Carrizales, L., Mejía, J., Calderón, J., Razo, I. and F. Diaz-Barriga (2003). DNA damage in blood cells from children exposed to arsenic and lead in a mining area. *Environmental Research.* 93, 231-240.
- Nesnow, S., Roop, BC., Lambert, G., Kadiiska, M., Ronald, PM., William, RC. and MJ. Mass (2002). DNA Damage Induced by Methylated Trivalent Arsenicals Is mediated by Reactive Oxygen Species. *Chem. Res. Toxicol.* 15, 1627-1634.
- Schwerdtle, T., Walter, I., Mackiw, I. and A. Hartwig (2003). Induction of oxidative DNA damage by arsenite and its trivalent and pentavalent methylated metabolites in cultured human cells and isolated DNA. *Carcinogenesis.* 24(5), 967-974.
- Goering, LP, Aposhian, VH., Mass, JM., Cebrian, M., Beck DB. And PM. Waalkes (1999). The Enigma of Arsenic Carcinogenesis: Role of Metabolism. *Toxicological Sciences.* 49, 5-14.
- Abernathy, OCh., Yung-Pin, L., Longfellow, D., Aposhian, VH., Beck, B., Fowler, B., Goyer, R., Menzer, R., Rossman, T., Thompson C. and M. Waalkes. *Environmental Health Perspectives.* 107(7), 593-597.

POLIMORFISMOS DE PARAOXONASA (PON1). UN EJEMPLO DE BIOMARCADORES DE SUSCEPTIBILIDAD A PLAGUICIDAS

Hernández Jerez, Antonio:
Facultad de Medicina. Universidad de Granada. España (ajerez@ugr.es)

La paraoxonasa-1 (PON1) es una enzima sintetizada en el hígado y posteriormente secretada al plasma donde se asocia a las partículas HDL. Inicialmente interesó por su capacidad de hidrolizar compuestos organofosforados (OPs), de donde deriva su nombre. En la década de los noventa se observó que también era capaz de destruir lípidos oxidados, por lo que podía desempeñar un importante papel en la patogenia de la aterosclerosis (1). Recientemente se ha observado que algunos de sus sustratos naturales son carbonatos cíclicos y lactonas, siendo capaz de metabolizar determinados medicamentos, entre ellos quinolonas y glucocorticoides (2).

La paraoxonasa forma parte de una familia multigénica en la que se han identificado tres genes *PON1*, *PON2* y *PON3* situados en el cromosoma 7 en humanos (3). De todos ellos el más estudiado ha sido el *PON1* que codifica la paraoxonasa-1 sérica. Esta enzima presenta dos polimorfismos en su región codificante, concretamente a nivel de los aminoácidos 192 y 55. El primero de ellos (*PON1 192 Q/R*) está particularmente relacionado con la gran variabilidad de la actividad enzimática, tal y como han puesto de manifiesto diversos estudios poblacionales que encontraron una distribución polimórfica. El polimorfismo funcional de la *PON1* determina, al menos en teoría, que los individuos con genotipo *192 QQ* muestren una menor tasa de hidrólisis de OPs, por lo que serían más sensibles a estos compuestos que los portadores del genotipo *192 RR* (con mayor tasa de hidrólisis). De esta forma, la caracterización del genotipo *PON1 192 Q/R* permitiría establecer a priori la mayor o menor sensibilidad de individuos expuestos a OPs. En otras palabras, constituye un importante biomarcador de susceptibilidad individual, con posibles aplicaciones a nivel laboral, ambiental y militar.

La enorme variación poblacional de la actividad *PON1*, que puede llegar a ser de hasta 40 veces, no sólo obedece a factores genéticos (polimorfismos genéticos de la región codificante (*192 Q/R*) y de la región reguladora (*-108C/T*)), sino que existen una serie de factores ambientales capaces de modularla (4). Entre ellos destaca la exposición a sustancias químicas ambientales (metales pesados, plaguicidas, medicamentos e inductores enzimáticos clásicos), estilos de vida (tabaco, alcohol, dieta) y factores fisiopatológicos (edad, embarazo, respuesta de fase aguda y enfermedades tales como diabetes, insuficiencia renal crónica, Alzheimer y hepatopatías crónicas). Varios estudios epidemiológicos han abordado el

papel de la *PON1* en la susceptibilidad a xenobióticos en diferentes escenarios, tales como el síndrome de la Guerra del Golfo, baño de la oveja ("sheep dipping"), intoxicaciones agudas por OPs y exposición crónica a plaguicidas en agricultores (5). Respecto a este último, nuestro grupo ha realizado diversos estudios en el SE de España donde se encuentra una de las mayores extensiones del mundo de agricultura intensiva (25.000 hectáreas de invernaderos bajo plástico). Los resultados más relevantes que hemos obtenido se resumen a continuación (6-8):

- La *PON1* no es sólo un biomarcador de susceptibilidad a OPs sino también de exposición, pues el uso continuado de plaguicidas disminuye la actividad enzimática. Además, la utilización de equipos de protección personal durante la aplicación de estos productos evita el descenso de la actividad enzimática.
- Los individuos portadores del alelo *PON1 192 R* (es decir, los genotipos *RR* y *QR*) tienen aproximadamente 5 veces más riesgo de inhibir la colinesterasa sérica por encima de un 25% con respecto a su valor basal, lo que sugiere que los polimorfismos *PON1* están asociados a una mayor susceptibilidad a plaguicidas anticolinésterásicos.
- En modelos multivariantes, los portadores del alelo *PON1 192 R* presentan menor actividad acetilcolinesterasa eritrocitaria, lo cual es consistente con lo anterior.
- Los portadores del alelo *PON1 192 R* tienen aproximadamente 3 veces menos riesgo de presentar sintomatología crónica relacionada con la exposición a plaguicidas y 4 veces menos probabilidad de haber padecido una intoxicación aguda por estos agentes.
- Al estudiar diferentes enzimas implicadas en el estrés oxidativo se observó que los portadores del alelo *PON1 192 R* mostraban una mayor actividad glutatión reductasa. Sin embargo, no se observó ninguna asociación con la superóxido reductasa, glutatión peroxidasa, catalasa o glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
- Los portadores del alelo *R* de *PON1* presentan una mayor actividad creatín-quinasa (CK) y amino oxidasa plasmáticas pero una menor actividad aspartato amino transferasa (AST).

Estos hallazgos, aunque requieren de posterior confirmación e investigación mecanicista, apoyan la utilidad de estudiar la *PON1* en individuos con exposición ocupacional a plaguicidas, incluyendo OPs. Sin embargo, sería interesante realizar más estudios para determinar si la *PON1* puede ser

también un biomarcador útil para la población general con exposición basal (ambiental o a través de la dieta) a otros xenobióticos, incluyendo plaguicidas distintos de los OPs y otros productos químicos, como metales pesados, hidrocarburos aromáticos policíclicos y otros agentes capaces de generar daño oxidativo.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Mackness, M.I., Arrol, S., Durrington, P.N. (1991) Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 286, 152-154
2. Draganov, D.I., Stetson, P.L., Watson, C.E., Billecke, S.S., La Du, B.N. (2000) Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *J. Biol. Chem.* 275, 33435-33442
3. Primo-Parmo, S.L., Sorenson, R.C., Teiber, J., La Du, B.N. (1996) The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 33, 498-507.
4. Costa, L.G., Vitalone, A., Cole, T.B., Furlong, C.E. (2005) Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem. Pharmacol.* 69, 541-550.
5. Costa, L.G., Cole, T.B., Furlong, C.E. (2003) Polymorphisms of paraoxonase (PON1) and their significance in clinical toxicology of organophosphates. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 41: 37-45
6. Hernández, A.F., Mackness, B., Rodrigo, L., López, O., Pla, A., Gil, F., Durrington, P.N., Pena, G., Parrón, T., Serrano, J.L., Mackness, M.I. (2003) Paraoxonase activity and genetic polymorphisms in greenhouse workers with long term pesticide exposure. *Hum. Exp. Toxicol.* 22, 565-574
7. Hernández, A.F., Gómez, M.A., Pena, G., Gil, F., Rodrigo, L., Villanueva, E., Pla, A. (2004) Effect of long-term exposure to pesticides on plasma esterases from plastic greenhouse workers. *J. Toxicol. Environ. Health. A* 67, 1095-1108.
8. Hernández, A.F., López, O., Rodrigo, L., Gil, F., Pena, G., Serrano, J.L., Parrón, T., Álvarez, J.C., Lorente, J.A., Pla, A. (2005). Changes in erythrocyte enzymes in humans long-term exposed to pesticides Influence of several markers of individual susceptibility. *Toxicol. Lett.* 159, 13-21.

EVALUACIÓN CLÍNICA Y BIOMARCADORES DE GENOTOXICIDAD EN UNA POBLACIÓN DE NIÑOS Y ADULTOS EXPUESTOS A MÚLTIPLES PLAGUICIDAS

Laborde, Amalia¹; Martínez, Liria²; Martínez-López Wilner³; Méndez-Acuña, Leticia³; Morador, María José²; Fuster Teresita²; Sponton Freddy; Tomasina Fernando⁴.

1 Departamento de Toxicología. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas. Montevideo (Uruguay). hcciat@hc.edu.uy

2 Redes Amigos de La Tierra - UITA- RAPAL

2 Departamento de Genética Toxicológica. Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable. Montevideo (Uruguay).

4 Departamento de Salud Ocupacional. Facultad de Medicina

Dirigir la Correspondencia: Dra Amalia Laborde. Departamento de Toxicología. Hospital de Clínicas, piso 7. Montevideo Uruguay. Tel 598-2-4804000 Fax 4870300. E-mail: alaborde@hc.edu.uy

RESUMEN. Amalia Laborde; Liria Martínez; Wilner Martínez-López; Leticia Méndez-Acuña; María José Morador; Teresita Fuster; Freddy Sponton; Fernando Tomasina. **EVALUACIÓN CLÍNICA Y BIOMARCADORES DE GENOTOXICIDAD EN UNA POBLACIÓN DE NIÑOS Y ADULTOS EXPUESTOS A MÚLTIPLES PLAGUICIDAS.** *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 31-33.* Se estudia la exposición infantil a plaguicidas de acuerdo a los procesos de trabajo agrícola que se realizan con la familia y aquellas actividades productivas que se desarrollan en su entorno. El objetivo del presente trabajo ha sido investigar la prevalencia de enfermedades y en 60 individuos (26 niños) de un total de 297 pertenecientes a una población que vive y trabaja en un entorno de cultivos hortifrutícola, caña de azúcar y arroz.

La evaluación consistió en la realización de una historia clínica ambiental completa, la dosificación del nivel de colinesterasas plasmáticas así como la aplicación del test de aberraciones cromosómicas, ensayo cometa y porcentaje de células apoptóticas. Los plaguicidas más comúnmente utilizados fueron: 2-4D, Carbofuran, Clorpirifos, Cipermetrina, Glifosato y Endosulfan. Se observó una elevada prevalencia de enfermedades respiratorias y cutáneas en niños. Se obtuvo una mayor tendencia al daño genético en niños y en mujeres, lo que estaría en concordancia con el concepto de mayor vulnerabilidad infantil. Sería necesario obtener nuevas evidencias experimentales para valorar adecuadamente el significado de estos resultados.

ABSTRACT. Amalia Laborde; Liria Martínez; Wilner Martínez-López; Leticia Méndez-Acuña; María José Morador; Teresita Fuster; Freddy Sponton; Fernando Tomasina. **CLINICAL ASSESSMENT AND GENOTOXICITY BIOMARKERS IN A POPULATION OF CHILDREN AND ADULTS EXPOSED TO MULTIPLE PESTICIDES.** *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 31-33.* Children exposure to pesticides was studied according the working process of their families and the process performed in the surrounding areas. The aim of the present work was to investigate the prevalence of diseases of 60 people (26 children) from a population of 297 inhabitants. who lives and works around orchards, greenhouses, sugar cane and rice crops. The assessment was done by means of the environmental history and clinical examination, plasmatic cholinesterases, chromosomal aberration test, comet assay and apoptosis percentage. Pesticides more frequently sprayed were: 2-4D, Carbofuran, Chlorpyrifos, Cypermetrine, Glyphosate and Endosulfan. The investigation shows a very high frequency of respiratory and skin diseases in children. The biomarkers of genetic damage trend to be higher in children and women, these results support the concept of particular vulnerability of these populations but new experimental evidence is needed to properly evaluate the significance of these data.

INTRODUCCIÓN

Múltiples plaguicidas sean habitualmente aplicados en un sólo cultivo durante el año. Esto hace necesario realizar investigaciones del impacto a la salud de las personas que viven en el medio rural integrando el concepto de exposición a múltiples plaguicidas.

Por tanto, resulta de enorme importancia conocer los procesos productivos de la zona y definir el tipo de plaguicidas utilizados. Se presentan resultados preliminares de un estudio sobre el impacto en la salud de una población del norte de Uruguay (denominada Portón de Fierro) que se caracteriza por una intensa actividad agrícola en invernaderos horti-frutícolas, plantaciones de caña de azúcar y plantaciones de arroz.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo fue: 1) caracterizar el perfil de enfermedades que ocurrieron en la población estudiada y 2) utilizar, por primera vez en nuestro país, los tests de genotoxicidad como biomarcadores de exposición a mezclas de plaguicidas.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio preliminar descriptivo de una muestra poblacional aleatoria ponderada según edad y distancia a los cultivos integrada por 60 personas provenientes de una población total de 297 individuos. La evaluación clínica fue realizada con una historia clínico-ambiental completa y un examen clínico. Se dosificó el nivel de colinesterasa plasmática. Los biomarcadores de genotoxicidad empleados fueron el ensayo cometa (versión alcalina) y el test de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos extraídos de sangre periférica. Se realizó, a su vez, el análisis de la frecuencia de células apoptóticas dado evidencias experimentales que sugieren su aparición asociada a exposición a sustancias agrotóxicas (1).

Los biomarcadores fueron realizados en muestras de sangre periférica provenientes de 13 hombres, 10 mujeres y 7 niños de la muestra seleccionada de 60 individuos. Muestras de sangre de tres donantes adultos no expuestos a sustancias agroquímicas fueron empleadas como controles internos. El índice de daño sobre el ADN (Ensayo cometa) fue estimado multiplicando el número de

células encontradas en cada clase del ensayo cometa (definidas en un rango de 0 a 4) por el valor de cada clase. Se estimó la frecuencia de células con aberraciones cromosómicas mediante la realización del cultivo de linfocitos de sangre periférica durante 48 horas. Se estimó, a su vez, la frecuencia de células apoptóticas en las muestras de sangre periférica empleando una tinción con el colorante supravital Hoechst 33342 para evidenciar morfología apoptótica. Dado el bajo número de individuos analizados en el presente estudio no fue posible realizar un tratamiento estadístico de los datos.

RESULTADOS

El grupo de individuos incluidos en el presente estudio estuvo constituido por 17 hombres, y 17 mujeres entre 18 y 72 años (media 42 DS 16) y 26 niños entre 1 y 12 años (media 4, DS 2.5). Todos los niños fueron concebidos y nacidos en la zona estudiada. Los adultos han vivido en la zona entre 2 y 60 años (media 15, DS 17). En el 95% de los casos la distancia entre el hogar y el cultivo más cercano fue menor a 200 metros. Un 54% de la población vive a menos de 50 metros.

Doce diferentes plaguicidas fueron empleados, siendo los ingredientes activos más comúnmente mencionados los siguientes compuestos químicos: 2,4 diclorofenoxiacético, Carbofuran, Clorpirifos, Glifosato, Endosulfan, Cimoxanil y Mancozeb. El promedio de aplicaciones de plaguicidas en la zona (incluyendo la aplicación aérea en el cultivo de arroz) fue de dos veces a la semana.

Se observó una prevalencia de enfermedades respiratorias (asma diagnosticada o episodios de broncoespasmo) en el 15% de los adultos (5/34) y 62% de los niños (16/24). La prevalencia de enfermedades cutáneas fue del 15% en adultos (5/34) y 35% en niños. En un 75% de los hogares con niños existían adultos fumadores. Otras fuentes de combustión estuvieron presentes en un 57% de los hogares con niños (quemado de basura, quemado de caña en el entorno inmediato y quemado de madera dentro del hogar). Un 40% de las mujeres tuvieron antecedentes de muerte fetal o abortos (7/17).

La colinesterasa plasmática mostró un promedio de 13.067 UI (DS 5.814) en adultos y 11.313 UI (DS 7082) en niños, siendo el rango poblacional entre 3.900 UI y 11000 UI.

Se prevé la realización de nuevas dosificaciones para valorar la variación estacional y su vinculación con la aplicación de anticolinesterásicos.

Los resultados obtenidos con los biomarcadores fueron analizados por sexo y franja etaria (hombres, mujeres y niños). El índice de daño promedio para la población total fue de 2.00 (DS 1.5) mientras que para el grupo de hombres fue de 1.80 (DS 1.8), de mujeres 2.20 (DS 0.9) y de niños 2.44 (DS 1.1). El índice de daño observado en las muestras obtenidas de los individuos control fue menor a

0.3. El promedio de la frecuencia de aberraciones cromosómicas observadas para el total de la población y cada uno de los grupos anteriormente definidos no mostró diferencia con los valores promedios observados en el grupo control, el cual no difiere de los valores esperados para la población general. El valor porcentual promedio de células apoptóticas observadas en la población general fue de 0.30 (SD 0.3), para el grupo de hombres 0.30 (SD 0.4), de mujeres 0.26 (SD 0.1) y de niños 0.42 (SD 0.26). No se encontraron células apoptóticas en las muestras de sangre provenientes de los controles.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La frecuencia de aplicación de plaguicidas, el vivir a corta distancia de los cultivos así como la variedad de plaguicidas utilizados en forma aérea y terrestre sugieren la exposición continua y prolongada de esta población a mezclas de plaguicidas. En los niños esta exposición ocurriría desde las más tempranas etapas de crecimiento incluyendo el intrauterino.

Los resultados muestran una muy alta frecuencia de enfermedades respiratorias si se lo compara con referencias de poblaciones rurales y urbanas de nuestro país (1). Si bien muchos estudios muestran una asociación positiva entre asma y plaguicidas en adultos, estos datos son limitados en niños. Recientes estudios asocian la exposición a plaguicidas en zonas rurales en el primer año de vida con el aumento del riesgo de asma de inicio temprano. Una mayor susceptibilidad de los receptores colinérgicos y la inmunidad del sistema respiratorio e inmune se consideran los principales factores de vulnerabilidad infantil en este sentido (3, 4). El humo de tabaco en el hogar, la combustión de madera y basura son los principales factores de confusión dado que contribuyen en la producción de las enfermedades respiratorias. Varios estudios han mostrado alteraciones reproductivas en áreas donde los plaguicidas son intensamente utilizados así como también en las esposas de los individuos que aplican agroquímicos (5, 6). Dado que se obtuvo un solo valor de colinesterasa, no fue posible determinar su valor basal. Además, el amplio rango observado no permite valorar un posible efecto anticolinesterásico.

Varias evidencias experimentales sugieren la existencia de un efecto genotóxico producidos por la exposición aguda o crónica a algunos pesticidas. Sin embargo la información sobre genotoxicidad en seres humanos expuestos a mezclas de los mismos es limitada, particularmente en niños (7, 8). Varias publicaciones señalan que algunos de los mencionados plaguicidas causan mutaciones, aberraciones cromosómicas y daño sobre el ADN en poblaciones ocupacionalmente expuestas (9-11). Los resultados obtenidos en el presente estudio preliminar sugieren la existencia de daño genético evidenciado a través del ensayo cometa, en relación a los controles internos llevados a cabo. Sin

embargo, se prevé llevar a cabo un estudio similar en una población control.

Si bien no ha sido posible realizar un análisis estadístico de los resultados dado el bajo número de individuos analizados, es posible observar una tendencia a presentar un mayor daño genético en niños que en adultos, sugiriendo una mayor susceptibilidad o mayor exposición a los contaminantes ambientales de la zona. En este sentido, nuestros resultados estarían en concordancia con la premisa que establece que los niños presentarían una mayor vulnerabilidad a desarrollar enfermedades respiratorias así como evidenciar daño genético. De todos modos, se requiere la realización de más investigaciones para poder correlacionar adecuadamente la exposición a plaguicidas con los resultados obtenidos en la evaluación clínica y el empleo de biomarcadores.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Pérez-Maldonado I N, Díaz-Barriga F, et al. (2004) DDT induces apoptosis in human mononuclear cells in vitro and is associated with increased apoptosis in exposed children. *Environmental Research* 94: 38-46.
2. Baluga JC, Sueta A. (1993) Prevalence of asthma and allergic illness among the infantile population of Uruguay. *Rev. Med. Uruguay* 9: 30-36.
3. Salam M, LiY, et al. (2004) Early-Life Environmental Risk Factors for Asthma: Findings from the Children's Health Study. *Environ. Health. Perspect.* 112: 760-765.
4. Salameh PR, Baldi I, et al (2003). Respiratory symptoms in children and exposure to pesticides. *Eur. Resp. J.* 22: 507-512
5. Bell EM, Hertz-Piccionto I, et al. (2001) A Case control study of pesticide and foetal death due to congenital anomalies. *Epidemiology* 12: 148- 56
6. Petrelli G, Figa TL, et al (2000). Reproductive male-mediated risk of spontaneous abortion among wives of pest applicators. *Eur. J. Epidemiol.* 16: 391-393
7. Bolognesi C. (2003) Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. *Mutat. Res.* 543(3):251-72.
8. Kourakis A, Mouratodou M, et al. (1992) Cytogenetic effects of occupational exposure in the peripheral blood lymphocytes of pesticide sprayers. *Mutat. Res.* 279:145-148
9. Garaj-Vrhovac V, Zeljelic D. (2001) Cytogenetic monitoring of croatian population occupationally exposed to a complex mixture of pesticide. *Toxicology* 165: 153-162
10. Undeger U, Basaran N. (2005) Effects of pesticides on human peripheral lymphocytes in vitro: induction of DNA damage. *Arch Toxicol.* 79:169-76.
11. Paz y Miño Arevalo M, Sanchez ME, et al. (2004) Chromosome and DNA damage analysis in individuals occupationally exposed to pesticides with relation to genetic polymorphism for CYP 1A1 gene in Ecuador. *Mutat. Res.* 562:77-89.

DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE DDT, DDE Y DDE-MESO₂ EN LECHE MATERNA Y SANGRE DE POBLACIONES CONTAMINADAS POR DDT EN MÉXICO

López Guzmán, Dania¹; Yáñez Estrada, Leticia¹, Athanasiadou, Maria²; Bergman, Åke²; Herrera Crispin³, y Díaz-Barriga, Fernando¹

1. Laboratorio de Toxicología Ambiental, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.
2. Departamento de Química Ambiental, Universidad de Estocolmo, Suecia.
3. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chiapas, México

Dirección Postal: Dania López, Laboratorio de Toxicología Ambiental, Avenida Venustiano Carranza No. 2405, Col. Lomas los Filtros, CP 78210. San Luis Potosí, SLP, México. Teléfono y Fax: (444) 826-2354. e-mail: loguz_1999@yahoo.com

RESUMEN. Dania López Guzmán, Leticia Yáñez Estrada, María Athanasiadou, Åke Bergman, Crispin Herrera, y Fernando Díaz-Barriga. **DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE DDT, DDE Y DDE-MeSO₂ EN LECHE MATERNA Y SANGRE DE POBLACIONES CONTAMINADAS POR DDT EN MÉXICO.** *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 34-36.* Se determinaron los niveles de DDE-MeSO₂, DDT y DDE en 51 muestras de leche materna y en 40 muestras de sangre venosa de mujeres que viven en zonas donde el DDT se aplicó para el control de la malaria. Las concentraciones de los tres compuestos en leche materna en las diferentes comunidades fueron: El Ramonal 2.8 ng/glipido, 911 ng/glipido, 3100 ng/glipido; La Cigüeña 1.2 ng/glipido, 134 ng/glipido, 764 ng/glipido; Tapachula 0.5 ng/glipido, 17 ng/glipido, 683 ng/glipido; la Huasteca 1.4 ng/glipido, 46 ng/glipido, 490 ng/glipido; y Faja de Oro 0.4 ng/glipido, 18 ng/glipido, 268 ng/glipido. Las concentraciones encontradas de DDE-MeSO₂ en El Ramonal son siete veces mayores a las reportadas en Suecia en 1992 (0.4 ng/glipido). Los niveles de exposición a los 3 compuestos en sangre venosa fueron: Lacanjá 64 ng/glipido, 1323 ng/glipido, 3738 ng/glipido; El Ramonal 20 ng/glipido, 748 ng/glipido, 1271 ng/glipido; La Cigüeña 66 ng/glipido, 424 ng/glipido, 1059 ng/glipido; y Ventanilla 43 ng/glipido, 335 ng/glipido, 1362 ng/glipido; de DDE-MeSO₂, DDT y DDE respectivamente. Las comunidades de Lacanjá y La Cigüeña presentaron los mayores niveles de exposición al DDE-MeSO₂, que comparados con los reportes de Eslovaquia son nueve veces mayor (7.3 ng/glipido).

ABSTRACT. Dania López Guzmán, Leticia Yáñez Estrada, María Athanasiadou, Åke Bergman, Crispin Herrera, y Fernando Díaz-Barriga. **DDT, DDE AND DDE-MeSO₂ LEVELS IN MATERNAL MILK AND BLOOD SERUM FROM DDT EXPOSED POPULATIONS IN MEXICO.** *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 34-36.* The levels of the DDE-MeSO₂, DDT and DDE were determined in 51 breast milk samples and in 40 blood samples from women living in endemic areas of malaria. The concentrations of the three compounds in maternal milk were: El Ramonal 2.8 ng/glipid, 911 ng/glipid, 3100 ng/glipid; La Cigüeña 1.2 ng/glipid, 134 ng/glipid, 764 ng/glipid; Tapachula 0.5 ng/glipid, 17 ng/glipid, 683 ng/glipid; Huasteca 1.4 ng/glipid, 46 ng/glipid, 490 ng/glipid; and Faja de Oro 0.4 ng/glipid, 18 ng/glipid, 268 ng/glipid. The concentrations of DDE-MeSO₂ found in El Ramonal were seven times higher than those reported in Sweden in 1992 (0.4 ng/glipid). In blood the levels of the three compounds were: Lacanjá 64 ng/glipid, 1323 ng/glipid, 3738 ng/glipid; El Ramonal 20 ng/glipid, 748 ng/glipid, 1271 ng/glipid; La Cigüeña 66 ng/glipid, 424 ng/glipid, 1059 ng/glipid; and Ventanilla 43 ng/glipid, 335 ng/glipid, 1362 ng/glipid. The concentrations of DDE-MeSO₂ in Lacanjá and La Cigüeña were nine times than those reported in Slovakia (7.3 ng/glipid).

Palabras clave: DDE-MeSO₂, leche materna, sangre venosa.

Key words: DDE-MeSO₂, maternal milk, blood serum.

Palabras claves: DDE-MeSO₂, leite materno, soro de sangue.

INTRODUCCIÓN

El DDT (diclorodifeniltricloroetano) es un insecticida persistente que fue usado en todo el mundo en la agricultura y en programas de control de Malaria. A pesar de su lenta degradación en el ambiente, el DDT es biotransformado a metabolitos lipofílicos y también persistentes como el DDD, el DDE y el DDE metil sulfonado (DDE-MeSO₂) que son capaces de atravesar barrera placentaria y eliminarse a través de la leche materna (1,2). Dichos compuestos son encontrados en tejidos humanos, animales y en invertebrados (3). El DDE-MeSO₂ fue cuantificado por primera vez en grasa de focas del mar Báltico (4). Posteriormente se encontró en aves, ratones y osos polares (5, 6). Con respecto a muestras humanas, este metabolito se ha encontrado en leche materna (7), sangre (8), tejido adiposo y en hígado (9). Existen reportes de su habilidad para unirse irreversiblemente en la zona fascicular de la glándula adrenal de ratones y en biopsias de humanos (10).

Considerando que en México el DDT fue utilizado

hasta el año 2000, decidimos estudiar la concentración del DDT y sus metabolitos en leche humana y sangre de mujeres como reflejo de la exposición a este insecticida en zonas endémicas de Malaria. Es importante mencionar que este trabajo es el primer reporte sobre DDE-MeSO₂ en poblaciones altamente expuestas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población. Las muestras de leche materna se colectaron de 51 madres residentes de las comunidades de El Ramonal, La Cigüeña, Faja de Oro y Tapachula en el Estado de Chiapas y la Huasteca en el Estado de San Luis Potosí. Con respecto a las muestras de sangre venosa, 40 mujeres que viven en comunidades del Sureste de México (El Ramonal, Ventanilla, Lacanjá y La Cigüeña) fueron reclutadas para informarles sobre el estudio y obtener su participación voluntariamente. Las muestras de leche se colectaron en mujeres diferentes a las que donaron sangre. Todas las participantes tenían un nivel socioeconómico similar (indígenas mexicanas) y tenían viviendo en la

comunidad por lo menos los últimos cinco años previos al estudio.

Análisis. La metodología utilizada para el análisis fue modificada a la desarrollada por Hovander et al (11). En 5g de leche materna o de plasma, se desnaturalizaron las proteínas con isopropanol. Se realizó una extracción líquido-líquido para obtener los diferentes analitos (DDE-MeSO₂, DDT y DDE). Se determinaron los lípidos totales por gravimetría. Posteriormente se limpió la muestra con una columna de SiO₂/H₂SO₄ conc. (2:1) y se eluyó con diclorometano. Se realizó cambio de solvente a hexano y se evaporó la muestra a 1ml con una corriente de N₂ a 37°C. La muestra se analizó por cromatografía de gases con detector de captura de electrones.

Se fortificaron muestras blanco de leche y sangre con los diferentes analitos, y se determinaron los porcentajes de recobro, los cuales fueron: DDT 101% (+11%), DDE 114% (+8%), y para el DDE-MeSO₂ del 98% (+20%). Los límites de detección fueron: DDT de 0.019 µg/L, DDE de 0.028 µg/L, y del DDE-MeSO₂ de 0.042 µg/L.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran las concentraciones obtenidas en leche materna. La comunidad de El Ramonal presentó los mayores niveles al DDT y

DDE (911 y 3100 ng/g lípidos, respectivamente) y la de menor exposición fue Faja de Oro (18 y 268 ng/g lípido, respectivamente). Como se esperaba, se encontró en el 100% de las muestras el DDE-MeSO₂, en concentraciones de 0.02 a 38 ng/g lípido. Los mayores niveles de dicho metabolito se encontraron en mujeres de El Ramonal (0.2-9.3 ng/g lípido).

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la ingesta diaria aceptable (ADI) de DDT y DDE en leche materna es de 20 µg/kg/día (12). Se calcularon los ADIs para cada comunidad, asumiendo que el infante pesa 5 kg e ingiere 0.8 L de leche materna. Los resultados del ADI fueron: El Ramonal 141 µg/kg/día, La Cigüeña 55 µg/kg/día, Tapachula 51 µg/kg/día, la Huasteca 40 µg/kg/día y Faja de Oro 19 µg/kg/día. (Tabla 1)

Con respecto al estudio realizado en sangre venosa de mujeres del Sureste Mexicano, los valores encontrados de DDT, DDE y DDE-MeSO₂ se muestran en la Tabla 2. La comunidad de Lacanjá presentó la mayor exposición al DDT y DDE (1323 ng/g lípido y 3738 ng/g lípido, respectivamente), mientras que la comunidad de Ventanilla obtuvo la menor concentración de DDT (335 ng/g lípido) y La Cigüeña de DDE (1059 ng/g lípido). Los valores encontrados de DDE-MeSO₂ en sangre venosa fueron de 11 a 191 ng/g lípido. Los mayores nive-

Compuesto	El Ramonal Mediana (Intervalo)	La Cigüeña Mediana (Intervalo)	Tapachula Mediana (Intervalo)	Huasteca Mediana (Intervalo)	Faja de Oro Mediana (Intervalo)
DDT	911 (323-2071)	134 (5-470)	17 (0.04-950)	46 (7-889)	18 (0.04-136)
DDE	3100 (1153-15875)	764 (120-3128)	683 (26-3003)	490 (101-2735)	268 (40-1372)
DDE-MeSO ₂	2.8 (0.2-9.3)	1.2 (0.5-4.2)	0.5 (0.07-38)	1.4 (0.3-3.2)	0.4 (0.02-7.8)

Tabla 1. Concentración de DDT, DDE y DDE-MeSO₂ en leche materna de mujeres que viven en comunidades endémicas de Malaria en México.

Las concentraciones se reportan en ng/g lípido. La edad de las mujeres de la comunidad de El Ramonal es de 23-29 (n=7), La Cigüeña de 17-34 (n=11), Tapachula de 17-35 (n=11), la Huasteca de 18-36 (n=10) y Faja de Oro de 16-36 años (n=12).

Compuesto	Lacanjá Mediana (Intervalo)	El Ramonal Mediana (Intervalo)	La Cigüeña Mediana (Intervalo)	Ventanilla Mediana (Intervalo)
DDT	1323 (551-7433)	748 (158-3222)	424 (322-851)	335 (145-1111)
DDE	3738 (1291-18080)	1271 (204-6636)	1059 (0.4-1795)	1362 (195-5351)
DDE-MeSO ₂	64 (13-158)	20 (11-48)	66 (19-191)	43 (12-139)

Tabla 2. Concentraciones de DDT, DDE y DDE-MeSO₂ en sangre venosa de mujeres que viven en el Sureste Mexicano.

Las concentraciones se reportan en ng/g lípido. La edad de las mujeres de la comunidad de Lacanjá es de 15-50 (n=9), El Ramonal de 20-48 (n=10), La Cigüeña de 17-38 (n=9), y Ventanilla de 17-33 años (n=12).

les de exposición a dicho compuesto se obtuvieron en las comunidades de Lacanjá y La Cigüeña (64 y 66 ng/g lípido, respectivamente) (Tabla 2)

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados de DDT y DDE en nuestro estudio de leche materna, muestran que los valores en la comunidad de El Ramonal (911 ng/g lípido y 3100 ng/g lípido, respectivamente) son similares a los reportados por Waliszewski et al en el año de 2002 en México (510 ng/g lípido y 3230 ng/g lípido, respectivamente) (13). Para el DDE-MeSO₂, la comunidad de mayor exposición fue El Ramonal (2.8 ng/g lípido), y las concentraciones en esta comunidad resultaron ser siete veces mayores a las reportadas en leche de mujeres Suecas en el año de 1992 (0.4 ng/g lípido) (7). El DDT y el DDE exceden el ADI recomendado por la OMS de 1.4 a 20 veces y particularmente en la comunidad de El Ramonal el 100% de los infantes están expuestos a dosis mayores que el ADI.

En el estudio realizado en sangre venosa, encontramos que nuestros resultados de DDT (335-1323 ng/g lípido) y DDE (1059-3738 ng/g lípido), son también similares a los reportados en el 2002 por Waliszewski et al. en nuestro país (1200 ng/g lípido y 1050 ng/g lípido, respectivamente) (13). En la comunidad de Lacanjá (64 ng/g lípido) y La Cigüeña (66 ng/g lípido) los valores encontrados de DDE-MeSO₂ son 9 veces mayores a los reportados en el 2004 por Hovander et al. (7.3 ng/g lípido) en personas que viven en Eslovaquia (8). Si continuamos comparando los niveles de dicho compuesto con reportes de biopsias humanas en hígado (1.15 ng/g lípido) y en tejido adiposo (4.69 ng/g lípido) (9), encontramos que en el presente estudio, los resultados son de 15 a 60 veces mayores. Además existen reportes donde se han observado daños adrenales en focas y osos polares a concentraciones sanguíneas de 0.7 a 100 ng/g lípido (6), los valores obtenidos en sangre venosa en nuestra población (11-158 ng/g lípido), representan entonces un riesgo en la salud.

CONCLUSIÓN

Con los resultados que obtuvimos demostramos que la población que vive en zonas endémicas de Malaria en México sigue expuesta al DDT y sus metabolitos, aun cuando dicho plaguicida se dejó de utilizar en el año 2000. Además, tomando en cuenta la toxicidad de dichos compuestos, es importante proponer un programa de reducción de riesgos en los infantes, ya que la leche materna es el primer alimento del recién nacido.

BIBLIOGRAFIA CITADA

1. Czaja K., Ludwicki K., Góralczyk K., Strucinski P. (1997). Effect of age and number of deliveries on mean concentration of organochlorine compounds in human breast milk in Poland. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 59, 407-413.
2. Haraguchi K., Kuroki H., Masuda Y. (1988). Occurrence and distribution of chlorinated aromatic methylsulfones in biological samples. Chemosphere 19, 487-492.
3. Turusov V., Rakitsky V., Tomatis L. (2002). Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT):ubiquity, persistence, and risks. Environ Health Perspect 119, 125-128.
4. Jensen S., Jansson B. (1976). Methyl sulfone metabolites of PCB and DDE. Ambio. 5, 257-260.
5. Jonsson C., Rodríguez H., Lund B., Bergman A., Brandt I. (1991). Adrenocortical Toxicity of 3-Methylsulfonyl-DDE in Mice. Fundamental and Applied Toxicology. 16, 365-374.
6. Letcher, R. (1996). The Ecological and Analytical Chemistry of Chlorinated Hydrocarbon Contaminants and Methyl Sulfonyl-Containing Metabolites of PCBs and 4,4-DDE in the polar Bear. PhD Thesis.
7. Noren K., Lunden A., Petterson E., Bergman A. (1996). Methylsulfonyl metabolites of PCBs and DDE in Human Milk in Sweden 1972-1992. Environ Health Persp. 104, 766-771.
8. Hovander L., Linderholm L., Athanassiadou M., Athanassiadis I., Trnovec T., Kocan A., Petrik J., Bergman A. (2004). Analysis of PCB and PCB metabolites in Humans from Eastern Slovakia. Organohalogen Compounds. (66), 3525-3551.
9. Chu S. Covace A., Jacobs W., Haraguchi K., Schepens P. (2003). Distribution of methyl sulfone metabolites of polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE in human tissues. Environ. Health Persp. 111 (9), 1222-1227.
10. Lund B., Bergman A., Brand I. (1998). Metabolic activation and toxicity of a DDT metabolite, 3-methylsulphonyl-DDE, in the adrenal zona fasciculata in mice. Chem-Biol Interact. 65, 25-40.
11. Hovander, L., Athanassiadou, M., Asplund, L., Jensen, S. and Klasson Wehler, E. (2000). Extraction and cleanup methods for analysis of phenolic and neutral organohalogens in plasma. J. Anal. Toxicol. 24, 696-703.
12. FAO/WHO (1985). Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Pesticide residues in food 1984: Teport Paper 62. FAO Plant Production and Protection.
13. Waliszewski S., Bermúdez M., Infanzón R. (2002). Niveles de DDT en Tejido Adiposo Materno, Suero Sanguíneo y Leche de Madres Residentes en Veracruz, México. Rev. Int. Contam. Ambient. 18 (1), 17-25.

RIESGO INFANTIL POR EXPOSICIÓN A CARCINÓGENOS EN UN ÁREA DE ALTO TRÁNSITO VEHICULAR

Messina, Valeria¹; Aguirre, Juan Carlos¹; Spinetto, María Victoria¹
De Oto, Lucio^{1,*}

¹Dirección de Salud Ambiental del Municipio de Vicente López, Argentina. Sargento Cabral 2880 Munro.
Correspondencia: luciodeoto@fibertel.com.ar

RESUMEN. Valeria Messina; Juan Carlos Aguirre; María Victoria Spinetto; Lucio De Oto. **RIESGO INFANTIL POR EXPOSICIÓN A CARCINÓGENOS EN UN ÁREA DE ALTO TRÁNSITO VEHICULAR.** *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 37-43.* La contaminación del aire es una amenaza aguda, acumulativa y crónica para la salud y el ambiente. Las personas están expuestas a contaminantes de aire en exteriores e interiores. Las exposiciones a los mismos puede generar o agravar afecciones respiratorias, cardíacas y otras.

La presente experiencia nace como la necesidad de conocer la calidad del aire en áreas de alto tránsito vehicular, con potencial riesgo para la salud de la población infantil. Experiencia que se desarrolla desde la gestión de la Dirección de Salud Ambiental, con una visión epidemiológica, con la participación de Centros de Investigación-Universidades Nacionales y recursos municipales. Sobresale en esta investigación la caracterización de escenarios de riesgo por los valores alto de benceno; con su correspondiente índice de peligro, según peso corporal del niño. También por el alto porcentaje de emisiones vehicular de material particulado. Se ha detectado la presencia en el 21 % de las muestras benzo[a]pireno, asociados con las partículas finas y se ha encontrado mayor valor de mutagenicidad (ensayo de Ames), en una de las zonas bajo estudio. Detección de tóxicos críticos que estarían presentes, durante la ventana de vulnerabilidad crítica del desarrollo del niño, llevando a intensificar las medidas correctivas y los estudios en la población vulnerable.

Palabras clave: Gestión, Redes, Tránsito, Riesgo, Material Particulado; Benceno.

INTRODUCCIÓN

Vicente López es un municipio de solo 39 Km², adyacente a la Ciudad de Buenos Aires. Su población es de 288.965 habitantes, con una densidad poblacional de 7.020 hab./km² y su pirámide posee un perfil de desarrollo. Su densidad automotriz es de 1 auto por cada 2 habitantes. Se encuentra atravesada por redes troncales, principalmente de norte a sur, permitiendo la integración de la región metropolitana norte a la ciudad Capital.

La presente experiencia nace como necesidad de conocer la calidad del aire en puntos específicos por impacto del tránsito vehicular con potencial riesgo para la salud en el municipio. Esta vivencia tiende no solo a evaluar riesgo, sino también el modelo de trabajo utilizado, con sus fortalezas y debilidades, desde la gestión de un área de salud. Podemos identificar en el municipio dos tipos de áreas, con potencial impacto en la Salud: a) Interfase Urbano- Industrial y b) Corredores Viales. Dentro de estos últimos el más conflictivo es Puente Saavedra (punto de acceso a la ciudad Capital - 75.000 veh/ día), por sus condiciones edilicias, rosa de los vientos, dinámica particular y mayor número de denuncias por impacto ambiental.

Los problemas de salud causados por la contaminación pueden ser influidos por factores tales como magnitud, alcance y duración de la exposición, edad, susceptibilidad de cada persona, entre otros (1).

Puede ser especialmente dañina para personas con enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas, y puede ser más dañina en poblaciones que trabajan principalmente en el corredor vial, ancianos, embarazadas y niños (2 y 3).

METODOLOGÍA

Gestión del Proyecto

En el año 1999 se crea la Dirección de Salud Ambiental, dentro la estructura de la Secretaría de Salud Pública. Del análisis estratégico inicial (FODA), surge como debilidades a) la no existencia a nivel municipal de indicadores de calidad de aire y de estudios sobre riesgo en la población por contaminantes críticos; b) la no priorización en la agenda local.

Con el análisis de los escasos antecedentes municipales, se realiza un muestreo para evaluar el porcentaje de emisión de monóxido de carbono y material particulado de los caños de escape del parque automotor. Se consulta al Departamento de Salud Ambiental del Ministerio de Nación y se delinean los objetivos de la primera etapa; ampliándose en forma progresiva, con una visión epidemiológico-toxicológica. (Figura 1).

Dentro de los objetivos específicos de la gestión se propone: a) evaluar los principales contaminantes en aire que impacten en la salud; b) realizar mediciones de compuestos críticos; c) identificar la población vulnerables dentro del proyecto; d) priorizar según magnitud de riesgo, las áreas a gestionar; e) estimar la magnitud de la población bajo programa; f) utilizar la metodología de Riesgo de OPS; g) seleccionar elementos "trazadores de situación", que permitan detectar tempranamente problemas del estado de salud de la población, referidos al ambiente; h) utilizar biomarcadores específicos; i) realizar acciones de Educación en Salud Ambiental (4)

Dentro de los compuestos críticos, se dio prioridad al estudio de Monóxido de Carbono; del Material Particulado PM 10 y PM 2,5; sumándose en etapas posteriores la determinación de com-

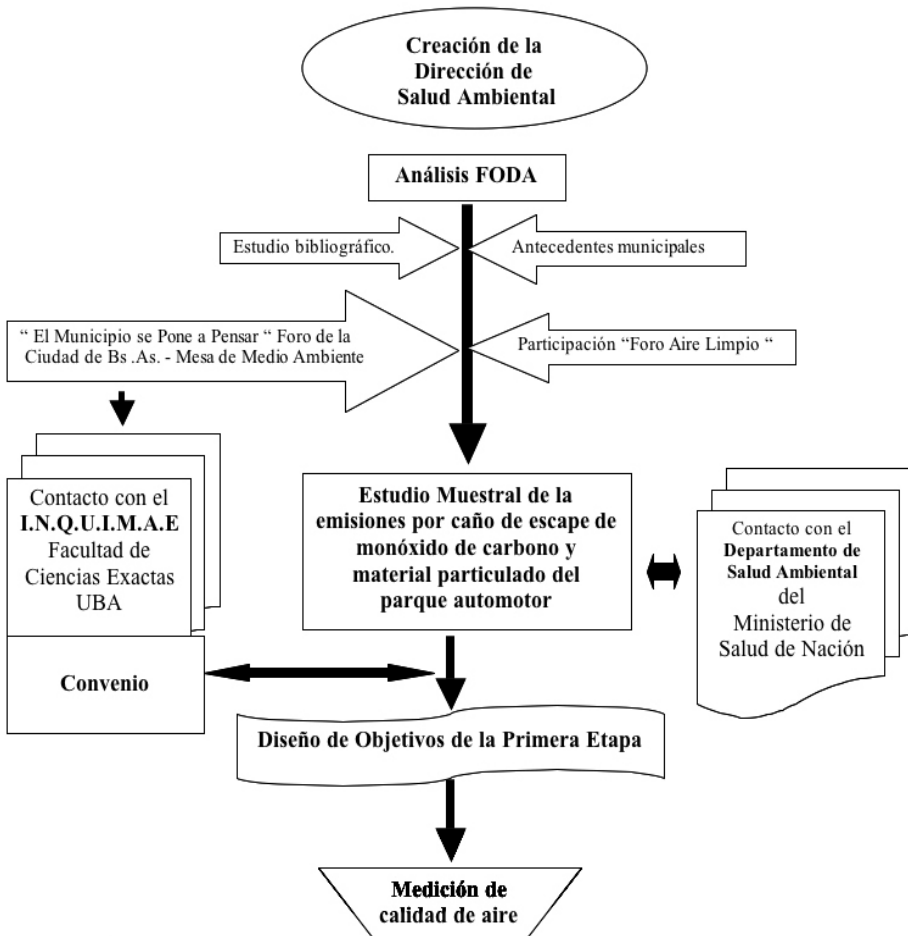


Figura 1. Primera Etapa de la Planificación

puestos carcinógenos y/ o mutagénicos (IARC tipo I) principalmente el benceno, el benzo[a]pireno y los Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAP).

El municipio recibió el asesoramiento de Organismos de Gestión Pública Nacional y Provincial y conformó un equipo propio de especialistas en Salud Pública y en Contaminación Ambiental.

Solicitó la participación de Universidades Nacionales y Centros de Investigación por su "know how" y por contar con laboratorios de alta tecnología; solicitando la realización de determinaciones específicas.

La Dirección de Salud Ambiental aportó para tal fin, los recursos económicos necesarios y la logística de campo, sumándose en la toma de muestra. Hasta la fecha participaron: INQUIMAE (2000-2001)¹; CIMA (2003-2004)²; y CNEA (2005-2006)³. Como Centros Privados especializados, participaron Dock Norte (2002) y el Grupo Induser S.R.L (2005). Las acciones en Educación para la Salud

1INQUIMAE – Facultad de Cs. Exactas y Naturales – Universidad de Buenos Aires

2CIMA: Facultad de Ciencias Exactas - Universidad Nacional de la Plata

3CNEA: Comisión Nacional de Energía Atómica

Ambiental atraviesan horizontalmente todos los programas de la Dirección. El Programa de Calidad de Aire y Riesgo en la Salud, en todas sus etapas, genera Talleres y Foros Juveniles Participativos en Salud Ambiental con la participación activa de alumnos y de profesionales que conforman sus redes (Fotos 1, 2 y 3).

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestreo

Se realizó un monitoreo de parámetros de calidad de aire en zonas de alto tránsito vehicular e industrial en el Partido de Vicente López. El monitoreo se llevó a cabo en 4 etapas.

Etapa 1

Determinación de la emisión vehicular de monóxido de carbono y M.P.

Se evaluó el grado de emisión por los caños de escape de monóxido de carbono y material particulado en vehículos a nafta y a diesel respectivamente

(5). El muestreo se realizó en conjunto con la Dirección de Tránsito municipal, el Ente de Verificación Técnica Vehicular Provincial (VTV) y la Dirección de Salud Ambiental en el año 2000. (Foto 4 y 5).

Determinación de la concentración de material particulado

Se realizó la determinación activa del promedio diarios de concentración de material particulado P.M. 10 y P.M. 2,5 en Puente Saavedra y Autopista Panamericana este y oeste durante la primavera-verano del 2000/01 e invierno del 2001. El INQUIMAE utilizó durante 26 días, un equipo de bajo volumen, portátil Mini Vol de la firma Airmetrics, con impactores intercambiables tanto P.M. 10 como P.M.2,5. Las tomas de muestra se realizaron en forma conjunta. (Fotos 6 y 7).

Determinación de la concentración dióxido de nitrógeno

En el verano del 2001, durante cuarenta días el INQUIMAE, colocó detectores pasivos de dióxido de nitrógeno en 25 sitios del municipio. Los tubos fueron puestos de a pares sobre luminarias, entre 6 y 8 metros de altura.



Fotos 1, 2 y 3: Alumnos participando de talleres con profesionales de la Dirección de Salud Ambiental, del CIMA y CNEA respectivamente.
Fotos 4 y 5: Toma de muestras vehicular de Material Particulado.
Fotos 6 y 7: Toma de muestra.
Foto 8: Toma de muestras- Personal del CIMA y de Salud Ambiental

Determinación de la concentración de monóxido de carbono

Se realizó determinaciones diarias activa de concentración de monóxido de carbono en puente Saavedra (Av. Maipú 169 – 5 metros de altura) durante la primavera-verano de 2000/1 y primavera lado este y oeste verano-otoño de 2001. El INQUIMAE utilizó como instrumento un equipo Labs Inc.

Etapa 2

Se inició la segunda etapa en dos áreas del municipio. La Zona 1 de estudio fue Puente Saavedra; un área urbana –corredor vial. La zona 2 fue Av. San Martín 4700 Florida Oeste; área mixta–interfase urbano e industrial (bajo tránsito vehicular y de alto nivel industrial).

Material Particulado total, PM 10 y PM < 2,5

Durante 12 semanas se efectuaron muestreos semanalmente de concentración de material particulado. El CIMA utilizó sobre el nivel del suelo, muestreadores activos de alto volumen, con filtros de fibra de vidrio. Se determinaron concentración de material particulado en suspensión en aire, diferenciando material particulado total, material particulado inhalable (PM10) y fracciones menores (Foto 8).

Determinación de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHS)

En el laboratorio del CIMA se determinaron los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHS) asociados al material particulado de las 2 zonas en estudio. Los análisis químicos fueron realizados por cromatografía líquida – HPLC /detección UV.

Test de mutagenicidad (AMES)

El CIMA evaluó en la segunda etapa la mutagenicidad de extractos orgánicos de material particulado en suspensión en aire (fracción respirable) por medio del Ensayo de Ames utilizando la cepa TA98 de *Salmonella typhimurium*.

Etapa 3

Determinación de Compuestos Orgánicos Volátiles en forma activo

El laboratorio proveniente del grupo Induser S.R. L., realizó los análisis de COVs., utilizando una bomba de muestreo de caudal constante “SKC” mod 224-PCXR8,.La metodología de muestreo utilizada, fue ASTM D 3686 (muestreo) y ASTM D 3687 (análisis). Se midieron, a principio del 2005, por 5 días durante 8 horas diarias. Se utilizó una estación meteorológica portátil marca “DAVIS ”, modelo Monitor II (6) y (9).

Determinación de biomarcadores

En forma complementaria a la medición activa de los COVs, se evaluó en Puente Saavedra, a la población trabajadora expuesta. Dichas determinaciones se efectuaron en forma comparativa, con

trabajadores de un área con menor emisión vehicular (residencial). Número de personal bajo estudio: 25 Se consideraron los antecedentes de fumador activo y pasivo. Se utilizaron además en ambos grupos biomarcadores pasivos individuales para COVs (3 días de exposición de 8 horas) y como biomarcadores biológicos se determinó el ácido trans mucónico en orina (primer y último día de la semana).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La evaluación realizada sobre 419 vehículos, determinó que el 55,9% vehículos utilizaban como combustible nafta y 44,1% restante diesel. El 33,4% de los autos a nafta presentaron valores que superaron las normas sobre monóxido de carbono por emisión vehicular. Del total del vehículo con motor a diesel el 37,2% no cumplía las normas para material particulado. Sobre el total de autos nafteros patentados hasta diciembre de 1991 el 65,4% duplica los valores establecidos de emisión de monóxido de carbono que vertían en el aire.

El estudio de material particulado de la primera etapa, se lo realizó en la zona más crítica del corredor vial, a escasos metros de los vehículos y a una altura de 5 metros.

El promedio del P.M.10 para 22 días, fue de 88 ug/m³ y el valor máximo registrado fue de 133 ug/m³; (valor norma P.M 10 150 ug/m³- NAAQS). La concentración de P.M. 2,5 es de alrededor del 60% de la P.M. 10 lo cual constituyó un indicio de que este material proviene del tránsito automotor. Las partículas P.M.2,5 superaron el valor estándar fijado por la US-EPA, de 65ug/ m³, en el 20,6% de los días medidos en verano. Dentro del período registrado de invierno dicho valor fue superado el 75% de los días.

Los valores promedio de P.M. 2,5 se encuentran alrededor de estándares de la US-EPA. El promedio de dicha fracción fue de 49 ug/m³ para 26 días de mediciones en Puente Saavedra primavera-verano 2000/2001, incluyendo fines de semana, y el valor máximo de 72 ug/m³.

En referencia al dióxido de nitrógeno, los mayores promedios del estudio, se obtuvieron a lo largo de la Av. Maipú y de la Autopista Panamericana. Dentro del área en estudio, el valor máximo fue 12 ppb. La NAAQS fija como límite anual en 100 ug/m³, equivalente a 53 ppb. Por antecedentes de mediciones en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires en diversas épocas del año, los valores hallados en el total de los puntos de muestreo, permitiría inferir que no parece probable, que los promedios anuales se hallen encima de la norma. Las concentraciones de Monóxido de Carbono en Puente Saavedra y en Autopista Panamericana, están por debajo de los valores norma.

En la segunda etapa se estudiaron dos sitios; zona 1 (área urbana del corredor vial (Puente Saavedra) y zona 2 (área mixta –interfase urbana-industrial (Florida). Se seleccionó para los muestreadores,

sitios abiertos, sin la influencia de pantallas, siguiendo los criterios utilizados en muestreos con equipos de alto volumen.

En Puente Saavedra fue posible realizarlo, a metros del muestreo de la primera etapa; a consecuencia de la gestión y concreción del Municipio “de un Pulmón de Manzana”, de más 4000 m².

En comparación con mediciones de PM < 2,5 anteriores en dicha zona, el CIMA detectó concentraciones inferiores de material particulado, siendo la fracción más fina la más abundante. Al analizar el material particulado total (<100µm), en simultaneidad con el PM10, pudo detectar una importante contribución de material mayor a 10µm por comparación de resultados.

La mayor concentración de hidrocarburos policíclicos aromáticos no sustituidos (16 compuestos prioritarios sugeridos por la USE-PA) correspondió a las fracciones de material particulado más finas y con mayor poder de penetración en las vías respiratorias. Algunos HAPs detectados son reconocidos mutagénicos y cancerígenos.

El benzo[a]pireno se encontró presente en el 21% de las muestras o fracciones analizadas. La mayor concentración HAPs se asocia con las fracciones más finas (<3µm), observándose una disminución significativa en las fracciones correspondientes al PM10 y TSP (particulado total en suspensión).

Del estudio de mutagenicidad, el CIMA observó que comparando los efectos biológicos de los extractos del sitio 1 (Puente Saavedra) con el sitio 2 (área mixta), que el primero presenta una actividad mutagénica aproximadamente 3 veces superior en la fracción más fina. Los estudios biológicos de las partículas más finas, presentan mayor actividad mutagénica.

Parametro	Minimo	Maximo	Promedio	Niv Guia	Unid.
Benceno	0,0023	0,0061	0,003862	0,000095	mg/m3
Tolueno	0,0014	0,0146	0,00804	1,4	mg/m3
m-p-Xileno	0,0013	0,01	0,00522	5,2	mg/m3
o-Xileno	0,0007	0,0022	0,0013	5,2	mg/m3

Tabla 1. Valores obtenidos de COV's en forma activa.

De los COVs analizados en forma activa (Tabla. 1), se encontró el benceno, como único elemento con valores superiores (Promedio, Mínimo y Máximo) a los valores guía.

Dirección de Salud Ambiental

El análisis de riesgo se efectuó únicamente para el benceno por ser un contaminante crítico. Esta metodología permite calcular la dosis de exposición y calcular el índice de peligro (7 y 8). Dado que el Índice de Peligro calculado (figura 2) para niños menores de 6 años es mucho mayor que 1, existe una mayor probabilidad de manifestar efectos adversos debido a la exposición crónica del benceno (11 y 12).

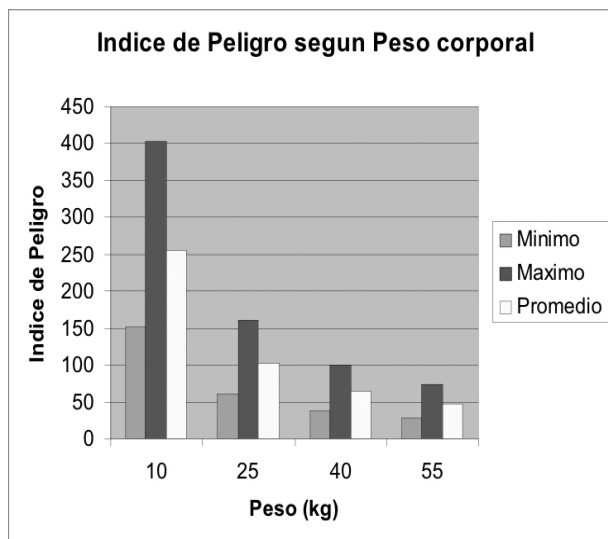


Figura 2. Indice de Peligro según peso corporal del niño. Dirección de Salud Ambiental.

CONCLUSIONES

El enfoque dado al trabajo, permite centrar la investigación y la gestión en el binomio niño-ambiente y categorizar el riesgo de compuestos tóxicos específicos; permitiendo definir mejor las medidas de prevención y remediación.

La metodología de riesgo de la OPS aporta una herramienta práctica de gestión, permitiendo la estimación del riesgo infantil. Esto facilita una mejor visualización de la problemática, optimizando la toma de decisión y la gestión desde la Salud Pública.

Los valores de PM 10 y PM 2,5 medidos con equipo de alto volumen, se encontraron dentro de los valores permitidos. El PM < 2,5 encontrado con los equipos de alto volumen, si bien cumple con el estándar de 65 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. (NAAQS, National Ambient Air Quality Standards de los EEUU), el equipo considera como potencialmente de riesgo para la población infantil susceptible, por su poder de penetración, por el tipo y concentración de compuestos que contienen y por las características anatómicas y fisiológicas del niño.

La evaluación de los biomarcadores en trabajadores de Puente Saavedra, enmarcados en la experiencia, tiene resultados positivos desde la gestión, desde el aprendizaje en terreno y en la concreción de nuevas redes. Ante la evidencia de los resultados incongruentes obtenidos, el equipo fue crítico de la metodología aplicada. El resultado final es altamente positivo, porque permitió la aplicación de nuevas herramientas y el aprendizaje en campo, mediante prueba-error. Capacitación y perfeccionamiento que aporta la praxis.

El reemplazo del plomo por el benceno en las naftas, modifica el tipo de riesgo para la población general e infantil en particular; debiéndose generar nuevos caminos de investigación para evaluar la magnitud epidemiológica del mismo.

Los altos niveles de benceno medidos en Puente Saavedra superan los valores guía indicando un mayor riesgo en la población infantil.

De acuerdo al criterio de riesgo, la Dirección de Salud ambiental inició en mayo del 2006 la cuarta etapa. En forma conjunta con la CNEA, se iniciaron estudios de COVs en forma activa; PM 2,5 y la determinación de metales pesados en establecimientos educacionales y comercios (intramuros) y en el corredor vial de puente Saavedra.

Las acciones se integran a la visión epidemiológica-toxicológica: a) Permite un abordaje Medio Ambiente - Salud; b) Estima el riesgo de la población infantil, mediante el análisis de riesgo dado por la OPS (benceno); c) Evalúa el riesgo mutagénico (ensayo de Ames); d) Detecta cancerígenos y/mutágenos en el material inhalable.

Es clave que desde la gestión local, se tienda a optimizar los efectos positivos y minimizar los negativos. Una toma de decisiones adecuada puede reducir los contaminantes críticos y su impacto en la salud. La ausencia de decisión o una no acertada, pueden ser factores de aumento de las de las emisiones ambientales (10).

El figura 3, permite ver el escenario donde se desarrolla "Programa de Calidad de Aire y Evaluación de Riesgo" de la Dirección de Salud Ambiental. En el se visualizan factores que potencian y otras que actúan disminuyendo el riesgo infantil, dentro de la complejidad del problema.

ANÁLISIS ESTRATÉGICO

Ventajas de un proyecto con este perfil

La complementación del proyecto con Centros de Investigación e Instituciones Privadas reconocidas, permite potenciar la visión de riesgo, la vigilancia epidemiológica y las acciones de educación comunitaria de la gestión local con el "know how" del ámbito académico. La mirada multidisciplinaria, complementa visiones sumando nuevos conocimientos, técnicas y logística al proyecto. Moviliza a los establecimientos educacionales mediante las estrategias educativas en Salud Ambiental; como a los medios de comunicación y al resto de la estructura estatal local, además potencia la triada gestión - investigación - acción y puede ser reproducida en otros municipios por ser viable técnicamente y económicamente.

Desventajas de un proyecto con este perfil

Parte de un ir hacia delante, de un aprendizaje en el camino, con una visión de prueba error; puede no ser una prioridad político-técnica o de agenda local; pues dependen del esfuerzo más grupal, que estructural.

FUTUROS PASOS A SEGUIR

Continuar con nuevos estudios epidemiológicos-ambientales en el área de puente Saavedra, priorizando a la población infantil y a trabajadores del corredor vial. Ampliar los estudios iniciados con la CNEA de COVs en forma activa y material particu-

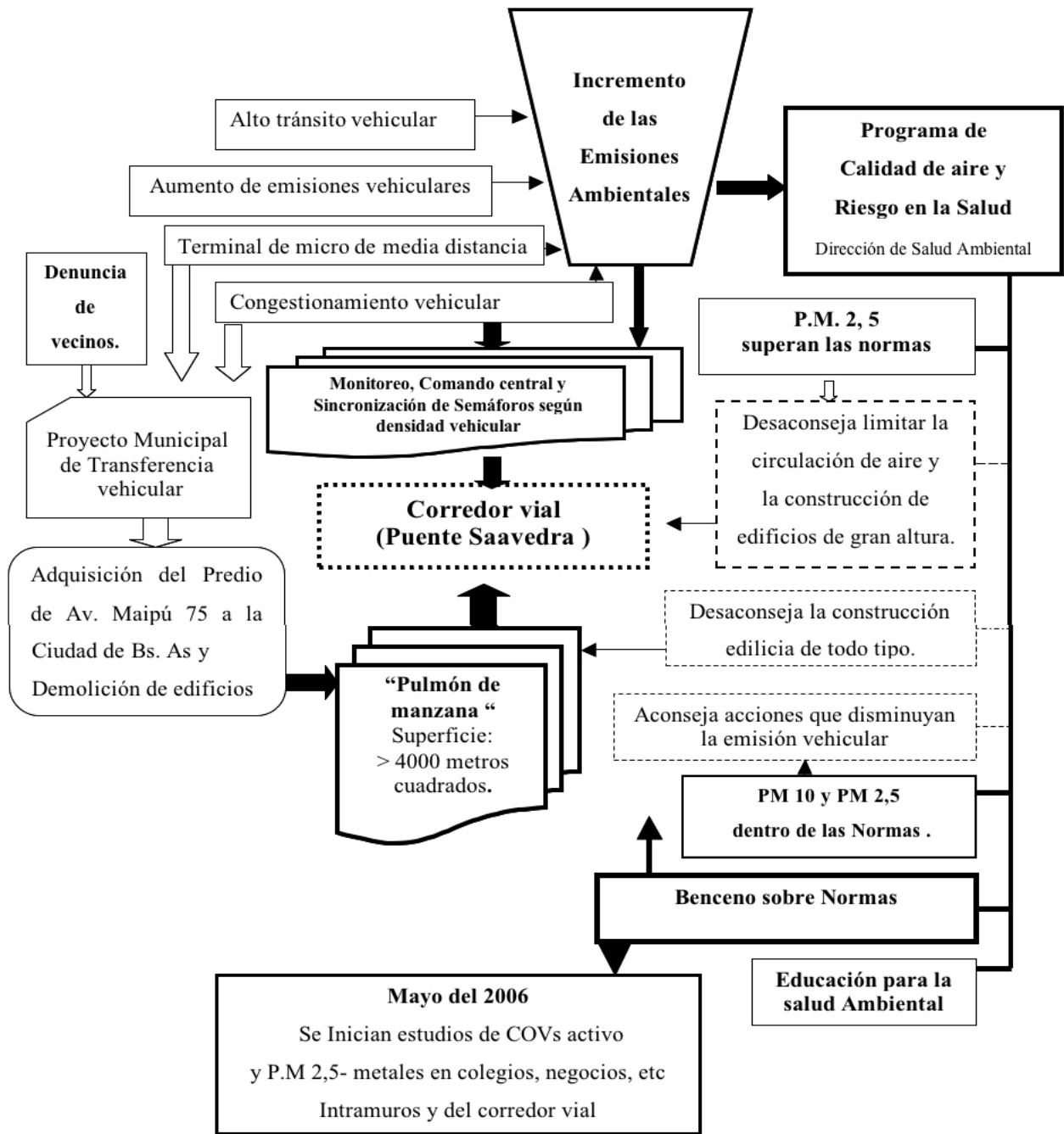


Figura 3. Causales de la contaminación de la Calidad de Aire en Puente Saavedra, Programa Calidad Aire y Riesgo en la Salud y medidas de gestión desde lo local.

lado P.M. 2,5 en colegios (indoor - altura 1,60 metros) jardines infantiles, comedores, etc., del área programa. Iniciar a nivel local una eficiente comunicación de riesgo y conformar redes de remediación. Difusión de los nuevos resultados y de propuestas preventivas a nivel local (áreas de control vehicular y concejo deliberante) A mediano plazo, posicionar la problemática en la agenda gubernamental de la región metropolitana, dado su complejidad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todos los investigadores participantes por su trabajo, dedicación y espíritu de compañerismo. A las organizaciones gubernamentales, especialmente al Ministerio de Salud de la Nación y a la Secretaria de Medio Ambiente de nación En especial a Carlos Romero (CNEA) por su apoyo incondicional y a Fernando Díaz Barriga (OPS-OMS) por su sencillez y capacidad de enseñar. De la CNEA: a Roberto E. Servant.; del CIMA: M.

Negrin, L. Massollo y A. Ronco; a OCROBA; INQUIMAE y DOCK NORTE y a los todos los vecinos que participan del programa.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. D.F. Ballester, J.M. Tenías y S. Pérez-Hoyos. Efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud: una introducción. Revista especial Salud Pública. Vol 73, N°2. España, 1999.
2. R. Alley y Associates, Inc. Manual de la calidad del aire. Mc Graw Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. de México, D.F, 2001.
3. A. P. Martínez. Introducción al monitoreo atmosférico. Capítulo 2 Editorial Atlántida. Buenos Aires, Argentina, 1999
4. L. Canter Manual de Evaluación de Impacto Ambiental. Segunda Edición. McGraw-Hill. Colombia, 1999.
5. Organización Mundial de la Salud. Contaminación atmosférica causada por vehículos automotores. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud México, 1992.
6. U. Schink, M. Rehwagen, M. Damm, N. Richter, M. Borte, O. Herbarth. Seasonal cycle of indoor VOCs: comparison of apartments and cities. Atmospheric
7. CEPIS-OPS. Curso de Autoevaluación de Riesgo asociado a Contaminación de Aire. 2003
8. Swisscontact. Metodología para el análisis de contaminantes del aire. Segunda Edición, San José de Costa Rica, 1998.
9. A. Ronco, M. Rehwagen, O. Herbarth. Investigación de Compuestos orgánicos volátiles en el aire del Gran La Plata. Gerencia Ambiental Pág. 106-111, 2001
10. La Ciudad Invita a pensar. pag 113-132. Eudeba. Buenos Aires, Argentina, 1999
11. Fernando Diaz Barriga. Metodología de identificación y evaluación de Riesgos para la Salud en sitios contaminados. Centro Panamericano de Ingeniería Sanitaria y Ciencias del Ambiente - División Salud y Ambiente - OPS -OMS; lima 1999
12. Nestor V. Rojas. Material Particulado Atmosferico y Salud autor. Ediciones Uniandes. Pp.15 a 35; 2005

BIOMARCADORES DE EXPOSICIÓN FETAL A MÚLTIPLES SUSTANCIAS QUÍMICAS EN CORDÓN UMBILICAL HUMANO.

ANÁLISIS TOXICOGENÓMICO PARA IDENTIFICAR GRUPOS POTENCIALES DE ALTO RIESGO DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LOS NIVELES DE EXPOSICIÓN Y SUSCEPTIBILIDAD

Mori, Chisato^{1,2,3}

- 1 - Department of Bioenvironmental Medicine
- 2 - Environmental Health Science Project for future generations, Graduate School of Medicine, Chiba University
- 3 - Center of Environmental Health Science for future generations (NPO), Chiba, Japan

Correspondence to: Prof. Chisato Mori. Department of Bioenvironmental Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University. 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba City. Chiba 260-8670, Japan. E-mail: cmori@faculty.chiba-u.jp
Telephone: 81-43-226-2017. Fax: 81-43-226-2018

Palabras clave: fetos humanos, cordón umbilical, suero materno, toxicogenómica

INTRODUCCIÓN

En estudios realizados en humanos sobre los efectos por exposición a múltiples factores ambientales, hemos puesto atención en dos problemas clave (1). Uno es la presencia de un grupo de alto riesgo en la población. Tanto la elevada exposición como la alta susceptibilidad genética a múltiples agentes ambientales deberían ser considerados como los aspectos de mayor riesgo para los individuos. Otro es la prevalencia de alto riesgo de exposición durante etapas de la vida como son el periodo fetal y embrionario. Los embriones humanos, fetos e infantes son los que tienen mayor sensibilidad a una variedad de agentes ambientales comparados con los adultos (1-6). Se ha pensado que los desordenes reproductivos, en el sistema inmune y nervioso en la salud humana, tienen su origen en la exposición a múltiples contaminantes ambientales (1,4-6).

En este trabajo resumimos los resultados de nuestra evaluación de la exposición fetal usando suero materno y cordón umbilical en bebés japoneses ordinarios (1,4-10). Sugiero que el análisis toxicogenómico en cordón umbilical humano sea usado como un nuevo método de evaluación de riesgo para detectar un grupo potencial de alto riesgo desde el punto de vista de niveles de exposición y susceptibilidad (1,6). El objetivo de este artículo es introducir nuestras pruebas para encontrar al grupo potencial de alto riesgo en las próximas generaciones, a fin de prevenir los efectos a largo plazo por exposición fetal (etapa de vida de alto riesgo) a múltiples sustancias químicas.

Presencia de un grupo potencial de alto riesgo en fetos expuestos a múltiples agentes ambientales

Nuestro grupo ha investigado la exposición de fetos humanos a múltiples agentes ambientales en Japón por medio de análisis de cordón umbilical y sangre de cordón umbilical (1, 4-8). Los cordones umbilicales humanos -parte del tejido fetal- fueron colectados a partir de recién nacidos normales. Los cordones umbilicales son fáciles de colectar

ética y tecnológicamente después del nacimiento. Nuestra evaluación de la exposición fetal reveló que al menos veinte sustancias químicas ambientales y sustancias tóxicas han sido transferidas de madres a sus hijos a través de la placenta (4-8). Los tóxicos y las sustancias químicas detectadas fueron bifenilos policlorados (PCBs), dioxinas (PCDDs + PCDFs + co-PCBs), DDTs, DDEs, aldrin, clordanos, hexaclorobenzeno (HCB), hexaclorociclohexano (BHC), fitoestrógenos y metales pesados (Cd, Pb). Todas estas sustancias químicas y tóxicas, fueron detectados en más del 50% de los cordones umbilicales analizados en nuestro estudio. Además, la concentración de dioxinas, PCBs y DDEs (sustancias químicas persistentes) parecen ser más altas en bebés recién nacidos que en bebés de mayor edad. También, los fetos que acumularon PCBs en altos niveles tuvieron una tendencia a acumular otras sustancias químicas en altos niveles (9,10). En conclusión, nuestra evaluación de exposición sugiere que hay fetos con mayor exposición a múltiples sustancias químicas persistentes. Esto significa que existe un grupo potencial de alto riesgo en fetos humanos expuestos a múltiples agentes ambientales.

Sin embargo, la evaluación de riesgo tradicional se enfoca a adultos maduros y al riesgo de exposición a las sustancias químicas individuales (11). Existe una falta de consideración a la exposición de múltiples sustancias químicas, la susceptibilidad y el umbral de susceptibilidad (1). Por lo tanto, creemos que el establecimiento de un nuevo método de evaluación de riesgo en salud derivado de la exposición fetal a múltiples sustancias químicas es urgentemente necesario (1, 6).

Necesidad de detectar marcadores de exposición fetal a múltiples sustancias químicas persistentes para evaluación del riesgo en salud y exposición en etapas de vida de alto riesgo (periodo fetal)

Fuertes evidencias proveen de manera clara que los fetos humanos son contaminados por múltiples sustancias químicas persistentes. Hay una

genuina preocupación por la exposición a múltiples sustancias químicas persistentes en etapas de la vida de alto riesgo que puedan causar efectos en los humanos a largo plazo. Por lo tanto, creemos que comprender la actual situación de exposición fetal a organoclorados en etapas tempranas es muy importante para la salud de futuras generaciones. Es así que investigamos la concentración de organoclorados en suero materno, suero de cordón umbilical y tejido umbilical para evaluar los niveles de contaminación de exposición fetal a organoclorados en Japón (7,9-10), y encontrar un indicador de los niveles de contaminación fetal. Llevamos a cabo comparaciones de PCBs totales en suero materno y PCBs totales, HCHs, HCB, y p,p'-DDE en suero de cordón umbilical y en cordón umbilical. Nuestros resultados mostraron que pudimos estimar la exposición fetal a PCBs y a otros organoclorados a partir de los niveles totales de PCBs en suero materno (9, 10). Estos resultados son muy importantes y útiles desde la visión de la salud pública. Con una sencilla estimación de contaminación fetal con organoclorados, aunque de manera burda, podemos encontrar al grupo de mayor riesgo en etapas de vida tempranas y ver su desarrollo cuidadosamente.

Una nueva aproximación tecnológica usando toxicogenómica desde el punto de vista de los niveles de exposición y susceptibilidad.

En la evaluación de riesgo tradicional, hay una falta de consideración acerca de la susceptibilidad. Necesitamos considerar la susceptibilidad de la gente además de los niveles de exposición. Efectos desfavorables en salud podrían ocurrir en bebés que son genéticamente más susceptibles a las sustancias químicas. El reto de la nueva evaluación de riesgo es encontrar al grupo potencial de alto riesgo en las próximas generaciones. Tanto los niveles de exposición actual como la alta susceptibilidad genética, deberían ser considerados como de mayor alto riesgo en salud para el individuo.

Estrategia para establecer nuevos métodos de evaluación de riesgo basados en fetos usando cordón umbilical

Ahora hemos considerado como estrategia establecer un nuevo método en la evaluación de riesgo basado en fetos usando cordón umbilical. Hemos iniciado una aproximación de estudios de transcriptoma usando microarreglos de ADN, biomarcadores y análisis toxicogenómico. Por ejemplo, recientemente hemos introducido nuestros ensayos aplicando el análisis de toxicogenómica de cordón umbilical usando

microarreglos de ADN para la futura evaluación de riesgo en salud (6) (Figura 1); ya que el cordón umbilical es parte del tejido fetal, es posible estimar los efectos de los agentes ambientales sobre el feto por análisis de la alteración de la expresión génica. La toxicogenómica ha sido rápidamente desarrollada en años recientes. Esto es, el estudio de los genes y sus productos los cuales muestran la respuesta adaptativa hacia los tóxicos (12,13).

Nuestro protocolo para el análisis toxicogenómico usando cordón umbilical consiste en cuatro pasos (Figura 1). En cada cordón umbilical, la expresión génica se examinó por medio de microarreglos de ADN. Hemos analizado la relación entre los niveles de concentración de las sustancias químicas persistentes (PCBs y pesticidas organoclorados) y el perfil de expresión génica en cordón umbilical. Los perfiles de expresión de los cordones umbilicales fueron estudiados por análisis de grupos jerárquicos y comparados con la suma de los perfiles de concentración de las sustancias químicas. Como resultado del análisis de ADN, los perfiles de expresión mayormente coincidieron con la suma de los perfiles de concentración de las sustancias químicas en cordón umbilical. Sin embargo, hay un caso excepcional en el cual el perfil de expresión es más parecido al del grupo altamente expuesto en vez del grupo de baja exposición. Necesitamos considerar la susceptibilidad individual, además de los niveles de exposición. Una de las posibles causas puede ser que este bebé fue altamente expuesto a otras sustancias químicas las cuales no fueron medidas en este estudio como son nicotina. Otras razones pueden ser que este bebé es muy susceptible a sustancias químicas aun a bajos niveles de exposición. Ambos podrían ser considerados factores de mayor riesgo en salud para el bebé. Una importante aportación de este estudio es que por medio del uso de

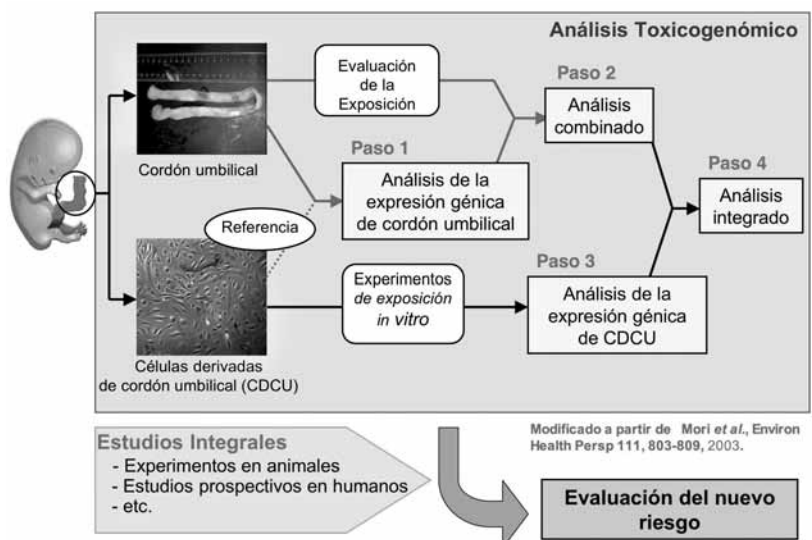


Figure 1. Our challenging framework to establish a new risk assessment of human fetal exposure using toxicogenomics (Modified from ref. 6)

perfiles de expresión génica, podemos ver diferentes parámetros para la evaluación de riesgo en salud los cuales son indetectables en la evaluación de la exposición. Estos resultados sugieren que los perfiles de expresión génica de cordón umbilical pueden detectar un grupo potencial de alto riesgo a partir del punto de vista de la alta exposición actual y la alta susceptibilidad genética a múltiples sustancias químicas durante el periodo fetal (1).

CONCLUSIONES

La principal meta de un nuevo método para la evaluación de riesgo en salud en fetos humanos es encontrar al grupo potencial de alto riesgo en la próxima generación y prevenir los efectos a largo plazo causados por exposición fetal a múltiples sustancias químicas. Nuestros estudios previos analizando cordones umbilicales mostraron que fetos humanos en etapa de vida de alto riesgo son expuestos a múltiples agentes ambientales en Japón (1,4-10) y por ello hemos trabajado en el análisis toxicogenómico de cordones umbilicales usando microarreglos de ADN para la evaluación predictiva del riesgo en salud (1,6). También propusimos una nueva idea para la evaluación de riesgo desde el punto de vista de los niveles de expresión y susceptibilidad a fin de encontrar grupos de alto riesgo o grupos potenciales de alto riesgo (Figura 2). En caso de que tanto exposición como susceptibilidad sean altos, el bebe debe ser considerado dentro del grupo de alto riesgo. En el caso de que solo uno sea alto, el bebe debe estar en el grupo potencial de alto riesgo. En el caso de que tanto exposición como susceptibilidad sean bajos, el bebe habrá de ser considerado como sujeto de bajo riesgo.

Además del establecimiento de la nueva evaluación de riesgo, es necesario desarrollar un método

de reducción del riesgo para evitar exposiciones a múltiples sustancias químicas (14) y así poder reducir los niveles de concentración de sustancias químicas en el cuerpo humano (15,16). Para reducir el riesgo en las generaciones futuras, la cooperación mundial es requerida urgentemente poniendo atención en los grupos y etapas de la vida de alto riesgo. Esto por que los problemas de exposición a múltiples sustancias químicas para las próximas generaciones no están confinados a Japón. Toda la gente alrededor del mundo esta expuesta a similares o peores condiciones de contaminación ambiental.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Mori C (2004) High risk group and high risk life stage: Key issues in adverse effects of environmental agents on human health. *Reprod. Med. Biol.* 3, 51-58.
2. World Health Organization (WHO) (1986) Principles for Evaluating Health Risks from Chemicals during Infancy and Early Childhood: The Need for a Special Approach. *Environmental Health Criteria* 59. Geneva.
3. Needam L.L. and K. Sexton (2000) Assessing children's exposure to hazardous environmental chemicals: an overview of selected research challenges and complexities. *J. Exposure Anal. Environ. Epidemiol.* 10, 611-629.
4. Mori C (2001) Possible effects of endocrine disruptors on male reproductive function. *Acta Anatomica Nippon* 76, 361-368.
5. Todaka E and C. Mori (2002) Necessity to establish new risk assessment and risk communication for human fetal exposure to multiple endocrine disruptors in Japan. *Congenit. Anom. Kyoto* 42, 87-93.
6. Mori C, M. Komiyama, T. Adachi, K. Sakurai, D. Nishimura, K. Takashima and E. Todaka (2003) Application of toxicogenomic analysis to risk assessment of delayed long-term effects of multiple chemicals including endocrine disruptors in human fetuses. *Environ. Health Persp.* 111, 803-809.
7. Fukata H, M. Omori, H. Osada, E. Todaka and C. Mori (2005) Necessity to measure PCBs and organochlorine pesticide concentrations in human umbilical cords for fetal exposure assessment. *Environ. Health Perspect.* 113, 297-303.
8. Todaka E, K. Sakurai, H. Fukata, H. Miyagawa, M. Uzuki, M. Omori, H. Osada, Y. Ikezaki, O. Tsutsumi, T. Iguchi and C. Mori (2005) Fetal exposure to phytoestrogens - the difference of phytoestrogen status in mother and fetus. *Environmental Research* 99, 195-203.
9. Todaka E, H. Fukata, K. Sakurai, T. Jotaki, Y. Nakatomi, Y. Kawashiro, N. Omori N, M. Omori-Inoue and C. Mori (2005) Measurement of total PCBs concentration is useful for exposure assessment of dioxins in human. *Proceedings of Dioxin 2005 and ISPAC-20*, 1614-1616.
10. Omori-Inoue M, H. Fukata, E. Todaka, H. Osada and C. Mori (2005) Estimation of fetal exposure to organochlorines from total PCBs levels in maternal serum. *Proceedings of Dioxin 2005 and ISPAC-20*, 1592-1595.

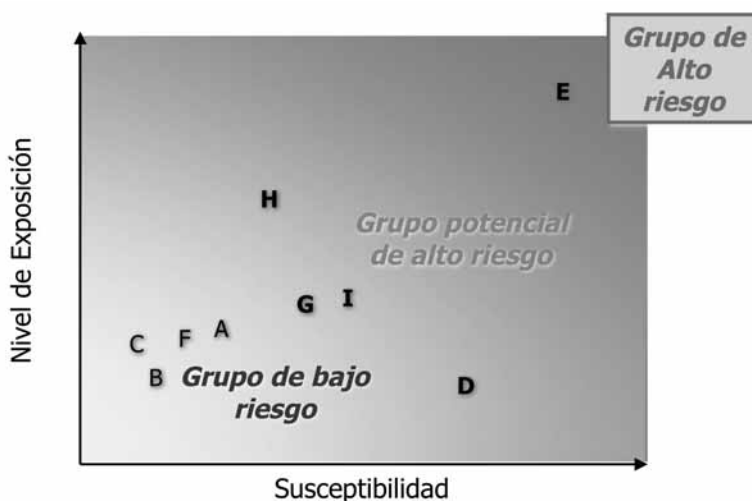


Figure 2. Proposal of our new risk assessment using toxicogenomic analysis of human umbilical cords to detect potential high risk group from the views of exposure level and susceptibility

11. National Research Council. 1983. Risk assessment in the Federal Government: managing the process. National Academy Press, Washington DC
12. Nuwaysir E.F., M. Bittner, J. Trent, J.C. Barrett, and C.A. Afshari (1999) Microarrays and toxicology: the advent of toxicogenomics. *Mol. Carcinog.* 24, 153-159.
13. Tennant R.W. (2002) The national center for toxicogenomics: using new technologies to inform mechanistic toxicology. *Environ. Health Perspect.* 110, A8-A10
14. Todaka E, K. Sakurai and C. Mori C (2005) An experimental trial to establish risk communication as a tool to decrease the risk by exposure to multiple chemicals for the future generations. *Reproductive Medicine and Biology* 4, 65-70.
15. Sakurai K, E. Todaka, Y. Saito and C. Mori (2004) The pilot study to reduce dioxin in human body. *Internal Medicine* 43, 792-795.
16. Sakurai K, H. Fukata, E. Todaka, Y. Saito, H. Bujo and C. Mori (2006) Colestimide reduces blood polychlorinated biphenyls (PCB) levels. *Internal Medicine*, (in press)

DAÑO AL ADN ASOCIADO AL CONTENIDO DE ARSÉNICO URINARIO EN UNA POBLACIÓN DE JÓVENES EXPUESTA AL ARSÉNICO POR EL AGUA DE BEBIDA

Navoni, Julio A¹; González Cid, Marcela²; Olivera, Mónica¹; Tschambler, Javier³; Bovi Mitre, Graciela³; Larripa, Irene²; Villaamil Lepori, Edda¹

1-Cátedra de Toxicología y Química Legal Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

2- Departamento de Genética. II hema, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires

3- Grupo de Investigaciones en Química Aplicada, InQA. Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Jujuy

RESUMEN. Julio A Navoni; Marcela González Cid; Mónica Olivera; Javier Tschambler; Graciela Bovi Mitre³; Irene Larripa; Edda Villaamil Lepori. **DAÑO AL ADN ASOCIADO AL CONTENIDO DE ARSÉNICO URINARIO EN UNA POBLACIÓN DE JÓVENES EXPUESTA AL ARSÉNICO POR EL AGUA DE BEBIDA.** *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 48-51.* El arsénico es un contaminante ampliamente distribuido en el mundo. En Argentina se estima que cerca de un millón y medio de personas están expuestas a sus efectos deletéreos por ingesta de agua con altos tenores de este metaloide. El presente trabajo tuvo como objetivo establecer si existe correlación entre la exposición a arsénico inorgánico (AsI) a través del consumo de aguas y el nivel de daño al ADN. Muestras de orina y sangre fueron recolectadas de una población de la provincia de Santiago del Estero. Sobre éstas se evaluó el contenido de arsénico urinario (Asu) como marcador de exposición reciente y el daño producido al ADN mediante el ensayo de electroforesis de células únicas (test del cometa) en sangre como índice de genotoxicidad. De la población total estudiada (n=65), el 41,54% fueron niños. El 57% de la población infantil presentó valores de Asu superiores al valor máximo referencial (hasta 40µgAs/g creatinina) en un rango comprendido entre 41,78 y 3918,10 µgAs/g creatinina. La evaluación genotóxica en sangre reveló que los niños expuestos a elevados niveles de arsénico presentaron un porcentaje de células con alto daño al ADN significativamente mayor al compararlo con aquellos con Asu menor al valor de referencia (32,79% ± 3,32 vs 9,77% ± 6,59; p<0,001). A pesar del bajo número de muestras analizadas en este estudio preliminar, existe una buena correlación entre el contenido de arsénico urinario en la población general y el daño al ADN (r=0,6509; p=0,0117). Los resultados obtenidos muestran que la población estudiada expuesta a altos niveles de arsénico, representa un grupo de riesgo para el desarrollo de patologías relacionadas con este tóxico.

ABSTRACT. Julio A Navoni; Marcela González Cid; Mónica Olivera; Javier Tschambler; Graciela Bovi Mitre³; Irene Larripa; Edda Villaamil Lepori. **DNA DAMAGE ASSOCIATED TO URINARY ARSENIC CONTENT IN A CHILDREN POPULATION EXPOSED TO ARSENIC BY DRINKING WATER.** *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 48-51.* Arsenic is an environmental pollutant widely distributed in the world. In Argentina about a million and a half of inhabitants are exposed to its deleterious effect by drinking water with high levels of this metalloid. In this work the correlation between the exposure to inorganic arsenic and the level of DNA damage in blood cells was assessed. Urine and blood samples were taken from a population of Santiago del Estero province. Urinary total arsenic (Asu) content (a recent exposure biomarker) and single cell gel electrophoresis (Comet assay) were performed. Children represented the 41.54% of the sampled population (n=65) and 57% of them had Asu levels between 41.78 and 3918.10 µgAs/g creatinine (reference value: less than 40µgAs/g creatinine). Comet assay showed that children with high level of Asu presented a percentage of cells with high DNA damage increased respect to those with Asu below the reference value (32.79% ± 3.32 vs 9.77% ± 6.59, p< 0.001). Despite the small number of samples analyzed in this preliminary study, there is a clear tendency of correlation between total arsenic content in urine and DNA damage (r=0.6509, p=0.0117). The data obtained showed that the children population exposed to high levels of arsenic represent a group of risk for developing pathologies related with this toxic.

Palabras claves: Arsénico, genotoxicidad, hidroarsenicismo, población infantil

Keywords: Arsenic, genotoxic effects, drinking water, infant population

INTRODUCCIÓN

El arsénico (As) es un metaloide ampliamente distribuido en la naturaleza como un elemento puro y en combinación con otros metales en depósitos geográficos. Se han reportado áreas endémicas con altos contenidos de As inorgánico (AsI) en aguas de bebida en Taiwan (1), México (2), Argentina (3, 4), Chile (5), y más recientemente India (6). Se calcula que en Argentina, por lo menos un millón y medio de personas distribuidas en once provincias, beben en forma permanente agua con tenores de As que superan los valores guías de 0,05 ppm, fijado por el Código Alimentario Argentino mientras que organismos internacionales recomiendan no superar 0,01 ppm en el agua. Las concentraciones de As en el agua, presentan niveles que llegan en algunos casos hasta 1,5 ppm lo cual pone en riesgo la salud de la población expuesta. Los alimentos producidos en estas regiones contaminadas contienen también altas concentraciones

de AsI y aportan importantes cantidades del metaloide en forma diaria siendo los niños los potencialmente más afectados por ingerir mayores cantidades en relación a su peso corporal. El hidroarsenicismo es considerado una patología de larga evolución. Hasta el momento se carece de datos acerca de la población infantil expuesta a este elemento.

El arsénico total urinario es un biomarcador útil para evaluar la exposición reciente al arsénico (7). El test electroforético de células únicas (test del cometa) es un método que ha sido usado ampliamente para evaluar el efecto genotóxico de muchas sustancias debido a su sensibilidad, reproducibilidad y bajo costo (8-13).

El presente trabajo tuvo como objetivo principal determinar el grado de exposición de una población de una zona afectada por Hidroarsenicismo y correlacionar los niveles de arsénico urinario encontrados con el grado de daño al ADN.

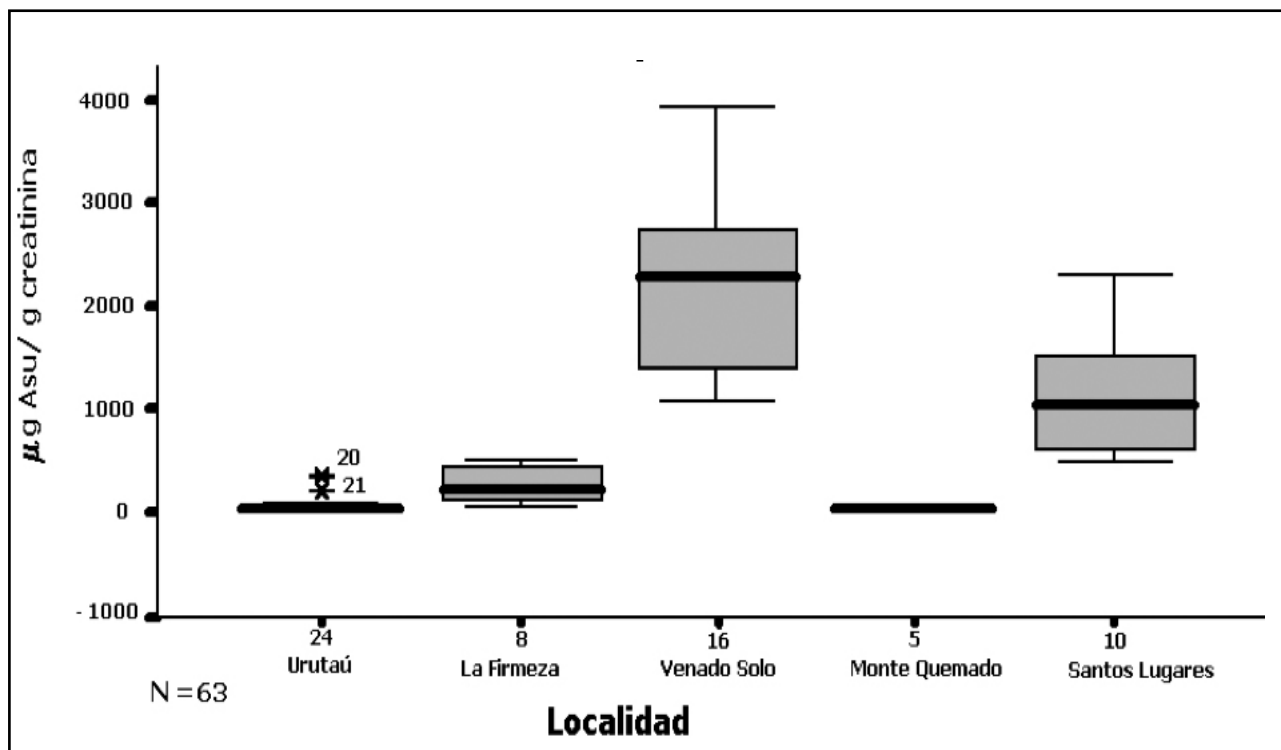


Figura 1. Representación de las medias y medianas de los valores de Asu de acuerdo a la localidad

MATERIALES Y MÉTODOS

Población estudiada

La población estudiada pertenece al Departamento de Copo provincia de Santiago del Estero donde se realizó la recolección de 14 muestras de sangre y 65 muestras de orina de pobladores de cinco localidades: Urutaú (UT), Monte Quemado (MQ), Santos Lugares (SL), Venado Solo (VS) y La Firmeza (LF). El

protocolo de trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional A. Posadas y las muestras fueron obtenidas y analizadas con el consentimiento previo de los participantes.

Métodos

Determinación de la concentración urinaria de arsénico(Asu).

Se procedió a la mineralización de la muestra mediante tratamiento con HNO₃ concentrado, y agente Dry ashing (solución de nitrato de magnesio al 20% p/v y óxido de magnesio 2% p/v), secadas y tratadas en mufla a 450 °C por 12 hs. La cuantificación de Asu fue realizada por el método de curva externa mediante espectrometría de absorción atómica, atomización por llama, generación de hidruros, utilizando un equipo de absorción atómica Varian AAS 475 acoplado a una bomba peristáltica Varian VGA 77 de acuerdo a Muñoz y colaboradores (14).

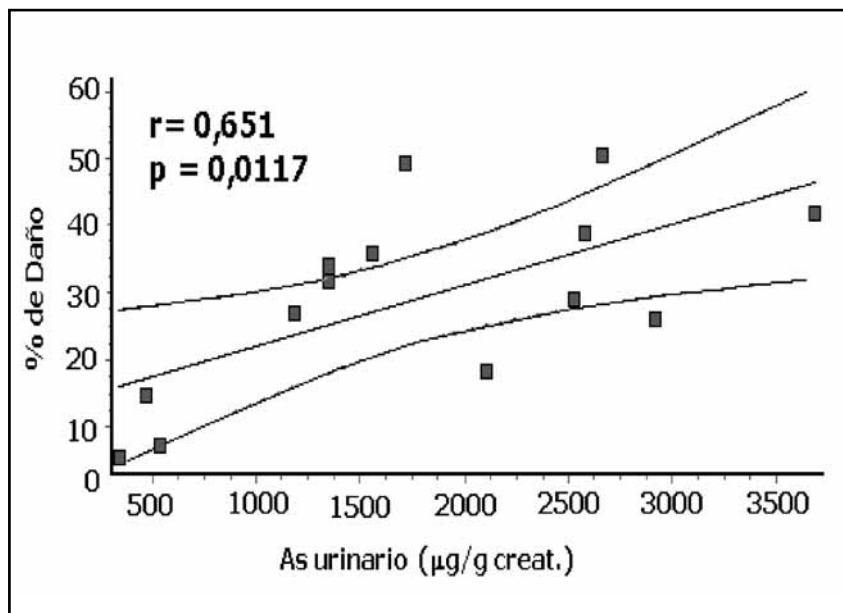


Figura 2. Curva de correlación entre los niveles de arsénico urinario y el daño al ADN en muestras de sangre

Electroforesis de células únicas (test cometa)

Se realizó el test del cometa en condiciones alcalinas para la determinación de daño a nivel de ADN. 15ll de sangre se mezclaron con

	Urutaú		La Firmeza		V. Solo		M. Quemado		S. Lugares	
	I	A	I	A	I	A	I	A	I	A
n	14	10	3	5	7	10	1	5	2	8
Promedio	72	61	280	267	2745	1846	52	41	1539	1013
Mediana	39	33	262	214	2671	1610	-----	37	1539	668
Mínimo	20	11	68	111	1352	1069	-----	29	1512	482
Máximo	344	355	511	438	3918	2919	-----	60	1566	2299
Dif. de medianas	6		48		899		-----		871	
Dif de maximos	11		73		999		-----		526	

I= Infantes; A= Adultos

Tabla 1. Diferencias entre las concentraciones de Asu (?g/L) medianas y máximas de las poblaciones infantil y adulta.

Zona	Baja exposición (<50 mgAs/l agua)	Alta Exposición (>50mgAs/l agua)
% de daño elevado	10 ± 7	33 ± 3*

*Diferencia significativa entre grupos p< 0,001. Zona de baja exposición n = 2. Zona de alta exposición n = 3.

Tabla 2. Porcentaje de células con elevado daño en el ADN en muestras provenientes de la población infantil

15l de PBS libre de Ca²⁺/Mg²⁺ y con 70l de agarosa de bajo punto de fusión (ABPF, 0,75%) y se distribuyeron sobre portaobjetos cubiertos con agarosa de punto de fusión normal. Luego se agregó una tercera capa de ABPF sobre la mezcla realizada. Los portaobjetos preparados fueron colocados en solución de lisis fría (2,5 M NaCl, 100 mM EDTA, 10 mM Tris, pH 10, 1% Triton X-100, 10% DMSO) y mantenidos a 4° C durante 1 h. Los portaobjetos fueron transferidos a una cuba horizontal de electroforesis conteniendo solución alcalina a pH 13 (300 mM NaOH, 1 mM EDTA) por 20 min a 4° C. La corrida eletroforética se realizó aplicando una corriente de 30 V y 250 mA durante 25 min. Los portaobjetos fueron removidos y neutralizados con una solución de Tris 0,4 M pH 7.5 y teñidos con 20 l de de bromuro de etidio (20 lg/mL).

Para la evaluación del test del cometa se utilizó un microscopio de fluorescencia. Se contaron 200 cometas clasificándolos visualmente de acuerdo a la intensidad de fluorescencia de la cola, el largo de la misma y a la integridad del nucleóide, en células sin daño al ADN, células con un grado intermedio y células altamente dañadas (10, 15,16).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se realizó el estudio descriptivo de las muestras. El estudio de correlación se realizó mediante la aplicación del test ANOVA y la comparación entre medias mediante la prueba t de Student con un 95% de intervalo de confianza. Se utilizó el programa GraphPad InStat, GraphPad Software Inc.

RESULTADOS

De acuerdo al origen de las muestras obtenidas, la distribución de las mismas fue la siguiente: 38% de UT; 25% de VS; 16% de SL; 13% de LF y 8%

de MQ. Estas muestras correspondieron a un 58,46% de adultos (mayores de 15 años) y un 41,54% de jóvenes (desde 2 meses a 15 años) siendo un 53% del sexo femenino y 47% masculino.

El 57% de la población infantil presentó valores de Asu en un rango comprendido entre 41,78 y 3918,10 µgAs/g creatinina, superiores al valor máximo referencial de 40µgAs/g creatinina (17).

La *Figura 1* representa la distribución de la concentración de arsénico total urinario en las muestras de acuerdo a la localidad de procedencia. En la *Tabla 1* se señalan las diferencias entre medianas y entre máximos niveles de Asu encontrados en las cinco localidades estudiadas. De dicha tabla se deduce un aumento de la excreción de Asu en

la población infantil, respecto a la de adultos, debido probablemente a una mayor ingesta de As a través del agua y alimentos contaminados.

En la *Figura 2* se representa la recta de correlación entre los niveles de arsénico urinario y el daño al ADN establecido en las muestras de sangre de la población general, observándose una correlación estadísticamente significativa entre ambos parámetros.

En la *Tabla 2* se indican los resultados de la comparación de los porcentajes de células con alto nivel de daño al ADN en la población infantil estudiada de acuerdo a su procedencia. En la zona de alta exposición los niños presentan mayor porcentaje de células con elevado daño que en las zonas de baja exposición.

DISCUSIÓN

Las localidades de VS y SL seguido por LF correspondieron a zonas de elevada exposición al As, en tanto que MQ y UT mostraron ser los lugares de menor exposición de las cinco localidades estudiadas (*Figura 1*).

El análisis descriptivo de los resultados pone en evidencia una mayor exposición de la población infantil en las zonas más afectadas (*Tabla 1*). A pesar del bajo número de muestras de sangre evaluadas, se pudo observar que los jóvenes provenientes de zonas de muy baja exposición presentaron una proporción significativamente menor de daño al ADN en comparación con aquellos provenientes de localidades de alta exposición (*Tabla 2*). El Hidroarsenismo ha sido históricamente definido como una enfermedad de evolución lenta pero recientes hallazgos clínicos revelan que ya a temprana edad se hacen presentes los clásicos signos y síntomas de evolución de la enfermedad. La IARC ha ubicado al As dentro del grupo I clasificándolo como probado carcinógeno humano. Debido a las evidencias demostradas sobre riesgo

de contraer cáncer por la ingesta de aguas contaminadas con este metaloide, organismos internacionales recomiendan menores tenores de arsénico en el agua (0,01 ppm) (18). Con los resultados obtenidos en esta experiencia se pudo observar una asociación entre el contenido de As urinario y el daño al ADN, indicando este estudio preliminar el riesgo al que estarían expuestos estos pobladores siendo la población infantil la probablemente más afectada.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Chen SL, Dzung SR, Yang MH, Chiu KH, Chieh GM, Wai CM. 1994. Arsenic species in groundwater of the blackfoot disease area, Taiwan. *Environ Sci Technol*; 28(5): 877-881.
2. Cebrián ME., Albores A., Garcia-Vargas, Del Razo LM. 1994. *Chronic Arsenic Poisoning in Humans: The case of Mexico. Arsenic in the Environment, Part II: Human Health and Ecosystem Effects*, ISBN 0-471-3046-0 John Wiley and Sons, Inc.
3. Astolfi E., Besuschio SC., García Fernández JC., Guerra C., Maccagno A. 1982 Hidroarsenicismo crónico regional endémico. FECIC, Buenos Aires.
4. Rey de Sastre MS., Varillas A, Kirschbaum P. 1987. Estudio Cuantitativo de Arsénico en las aguas de la Provincia de Jujuy. Argentina.
5. Sancha, M. 1994. Arsénico en Chile, Contenidos Naturales I Contaminantes, in INIA.
6. Mandal BK, Chowdury TR, Samanta G, Basu GK, Chowdhury PP, Chanda CR, Lodh D, Karan NK, Dhar RK, Tamili DT, Das D, Kaha KC, Chakraborti D. 1997. Chronic arsenic toxicity in West Bengal. *Curr Sci India*; 72 (2): 144-117.
7. Environmental Health Criteria 224, 2001 Arsenic and Arsenic Compound. Second Ed. IPCS- WHO, Geneva.
8. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. 1988. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res* 175, 184-191.
9. Collins AR., 2004. The comet assay for DNA damage and repair: principles, application, and limitations. *Mol Biotechnol* 26, 249-261.
10. Danadevi K., Rozati R., Saleha Banu S., Hanumanth Rao P., Grover P. 2003. DNA damage in workers exposed to lead using comet assay. *Toxicology* 187, 183-193.
11. Fracasso M., Pabellini L. Soldá S. Tamalini G., Franceschetti P. 2002. Lead induced DNA strand breaks in lymphocytes of exposed workers: role of reactive oxygen species and protein Kinase C. *Mutation Research* 515, 159-169.
12. Palus J., Rydzynsk K., Dziubaltowska E., Wyszynska K., Natarajan AT., Nilsson R. 2003. Genotoxic effects of occupational exposure to lead and cadmium. *Mutation Research*, 540, 19-28
13. Mourón SA, Golijow CD, Dulout FN. 2001. DNA damage by cadmium and arsenic salts assessed by the single cell gel electrophoresis assay. *Mutation Research*, 498, 47-55.
14. Muñoz O., Bastías JM., Araya M., Morales A., Orellana C., Rebolledo R., Velez Dinoraz. 2005. Estimation of the dietary intake of cadmium, lead, mercury, and arsenic by the population of Santiago (Chile) using a Total Diet Study. *Food and Chemical Toxicology* 43, 1647-1655.
15. Vellón L, González Cid M, Karara A, de Campos Nebel M, Cuello MT, Larripa I. 2002. Enhanced uptake of antisense oligonucleotides using cationic liposomes and the apoptotic effect of idarubicin in K-562 cell line. *Leukemia Res*, 26, 669-676.
16. Vellón L, González Cid M, de Campos Nebel, Larripa I. 2005. Additive apoptosis effect of STI571 with the cytoprotective agent amifostine in K-562 cell line. *Cancer Chemother Pharmacol* 55, 602-608.
17. Navoni, JA.; El Kassis, Y.; Piñeiro, AE. ; Sosa, G; Pandolfo, M.; Kuprewicz, A.; López, C.M.; Villamil Lepori, EC.; Roses, OE. 2004. Valores de Referencia de Arsénico Total Urinario en Poblaciones No Expuestas Profesionally en el Área Metropolitana de Buenos Aires. *Acta Toxicol. Argent.* 12 (Supl.): 19. ISSN 0327-9286
18. WHO (2001) Arsenic in drinking water Fact sheet N° 221.

ESTUDIO PRELIMINAR SOBRE LOS NIVELES DE EXPOSICIÓN A PBDES EN SANGRE Y LECHE MATERNA EN MÉXICO

López, Dania¹; Athanasiadou, María²; Athanassiadis, Ioannis²; Yáñez, Leticia¹; Ramírez, Rocío¹; Díaz-Barriga, Fernando¹ y Bergman, Åke²

1 - Laboratorio de Toxicología Ambiental de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Medicina, San Luis Potosí, México.

2 - Departamento de Química Ambiental, Universidad de Estocolmo, Suecia.

Dirección Postal: Dania López, Ave. Venustiano Carranza 2405, Col. Lomas los Filtros, C.P. 78210, San Luis Potosí, S.L.P., México.
Teléfono y Fax: (444) 826-23-54. e-mail: loguz_1999@yahoo.com

RESUMEN. Dania López, María Athanasiadou, Ioannis Athanassiadis, Leticia Yáñez, Rocío Ramírez, Fernando Díaz-Barriga y Åke Bergman². **ESTUDIO PRELIMINAR SOBRE LOS NIVELES DE EXPOSICIÓN A PBDES EN SANGRE Y LECHE MATERNA EN MÉXICO.** Acta *Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 52-54*. Los retardantes de flama bromados han sido muy usados en las últimas décadas en muchos productos de consumo. Su producción, uso, lipofilicidad y persistencia, los han vuelto contaminantes ambientales ubicuos. Han sido detectados en el ser humano en varios países y poco se conoce sobre sus efectos tóxicos. El propósito de este estudio fue determinar de manera preliminar los niveles de exposición a difeniléteres polibromados (PBDEs) en la población mexicana. Se tomaron muestras de sangre a 5 mujeres de una zona urbana y muestras de leche materna a 7 de una zona rural. Los niveles de PBDEs en las mujeres de la zona urbana fueron de 21.5-37.5 ng/g lípido y los de las mujeres rurales fueron 0.8-5.4 ng/g lípido.

ABSTRACT. Dania López, María Athanasiadou, Ioannis Athanassiadis, Leticia Yáñez, Rocío Ramírez, Fernando Díaz-Barriga y Åke Bergman². **EXPOSURE LEVELS OF PBDES IN BLOOD AND BREAST MILK IN MEXICO, A PRELIMINARY STUDY.** Acta *Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 52-54*. The brominated flame retardants have been used in the last decades in many products. Their production, use, lipophilicity and persistence, make them ubiquitous in the environment. They have been detected in humans in several countries and little is known about their toxic effects. The aim of this pilot study was to determine exposure levels of polybrominated diphenylethers (PBDEs) in the Mexican population, blood samples were taken from five women living in an urban area, whereas breast milk samples were collected from seven rural women. The levels of PBDEs in the urban area were 21.5-37.5 ng/g lipid; whereas milk concentrations in rural women were 0.8-5.4 ng/g lipid.

Palabras clave: PBDEs, retardantes de flama bromados, sangre, leche materna.

Key words: PBDEs, brominated flame retardants, blood, breast milk.

Palavras chaves: PBDEs, retardadores brominated da flama, soro de sangue, leite materno

INTRODUCCIÓN

Los retardantes de flama bromados (RFBs) se han adicionado a productos de consumo, como plásticos, textiles, circuitos electrónicos, etc.; para reducir la inflamabilidad de un material o para demorar la propagación de las flamas a lo largo y a través de su superficie (1). Hay tres principales clases: tetrabromobisfenol A (TBBPA) y sus derivados, polibromados difenil éter (PBDEs) y hexabromociclododecano (HBCDD) (2).

La producción de los PBDEs es de alrededor de 67 000 ton./año, con un consumo aproximado del 50% en Norteamérica, y del 12% en Europa (3). Dichos compuestos pueden ser absorbidos, metabolizados y bioacumulados en la fauna y en el hombre (4). Muestras de leche humana de Suecia, Japón, Canadá y Estados Unidos fueron comparadas, encontrándose diferencias en los niveles promedio de Suecia y Japón (3.2 y 1.4 ng/g lípido, respectivamente) (5) con los de Canadá y E.U. (25 y 41 ng/g lípido, respectivamente) (6). La tendencia temporal de los PBDEs indica un aumento en los niveles en Norteamérica, ya que existen reportes de niveles de PBDEs en sangre en los E.U. (15 a 580 ng/g lípido) y éstos son 50 veces mayores a los reportados en Europa y Japón (0.3 ng/g lípido y 12 ng/g lípido, respectivamente) (5,6). Con respecto a México, no se cuentan con estudios que determinen niveles de

PBDEs en muestras humanas; en consecuencia, el objetivo del presente trabajo fue el de obtener valores de PBDEs en muestras de sangre y leche materna de mujeres mexicanas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestras: La sangre fue donada por cinco mujeres de la ciudad del San Luis Potosí, y la leche materna por siete mujeres de La Huasteca Potosina (zona rural localizada a 300 kilómetros al este de la ciudad de San Luis Potosí). La leche materna de las cinco mujeres suecas se obtuvieron de un hospital de Estocolmo, Suecia.

Análisis: La extracción de PBDEs en sangre se basa en el método desarrollado y validado por Hovander et al. (7). La extracción de PBDEs en muestras de leche sigue el mismo procedimiento con la siguiente modificación: el HCl 6M es remplazado por ácido fórmico concentrado y el metil-terbutileter por éter. La cuantificación de los diferentes compuestos se realiza con un cromatógrafo de gases HP-5890 con automuestreador, utilizando como detector captura de electrones.

RESULTADOS

En la *Tabla 1* se muestran las medias y el rango de las concentraciones de seis congéneres de PBDEs (BDE-47, BDE-99, BDE-100, BDE-154, BDE-153 y BDE-209), así como la sumatoria de

Analito	Plasma/México (n = 5)		Leche/México (n = 7)		Leche/Suecia (n = 5)	
	Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango
BDE-47	9,0	3,0 – 14,5	1,7	1,1 – 4,3	1,5	0,8 – 2,4
BDE-99	2,0	0,6 – 3,6	0,6	0,3 – 1,2	0,5	0,2 – 0,8
BDE-100	3,7	1,8 – 7,4	0,8	0,5 – 1,3	0,6	0,3 – 1,1
BDE-154	1,0	0,5 – 1,3	0,2	0,1 – 0,3	0,5	0,3 – 1,0
BDE-153	3,9	0,9 – 6,6	0,8	0,4 – 1,6	1,7	1,1 – 2,4
BDE-209	9,5	4,8 – 14,6	0,3	0,1 – 0,6	0,4	0,3 – 0,4
Σ PBDEs	29,1	21,5 – 37,5	4,4	2,7 – 9,0	5,2	3,5 – 7,3

Tabla 1. Concentraciones (ng/g lípidos) de los congéneres de PBDEs individuales y la suma de PBDEs en muestras de plasma y leche de mexicanas y muestras de leche de mujeres suecas.

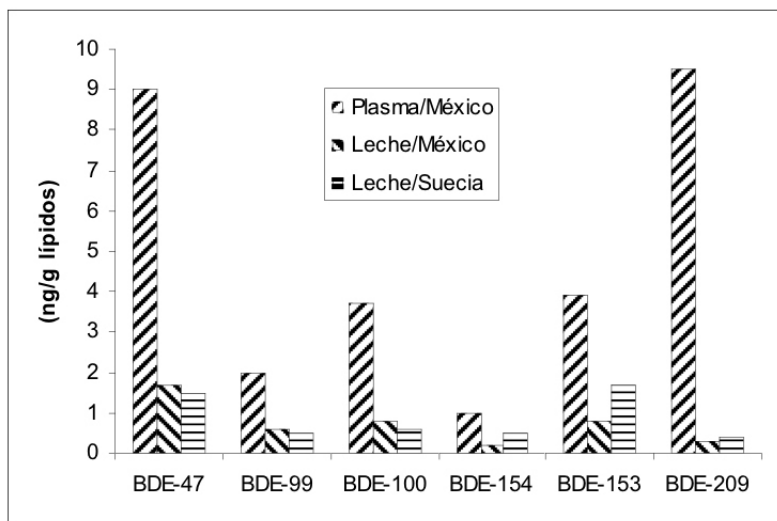


Figura 1. Perfiles de niveles promedio de los congéneres de PBDEs en plasma y leche de mujeres mexicanas, y leche de madres suecas.

éstos (Σ PBDEs) en sangre y leche materna de mujeres mexicanas. También se muestran los valores en leche de madres suecas. Los niveles encontrados en la sangre de mujeres mexicanas, son las que presentan los mayores niveles de Σ PBDEs (29.1 ng/g lípido), siguiéndoles los de leche materna en mujeres suecas y finalmente los de leche materna en mujeres mexicanas (5.2 ng/g lípido y 4.4 ng/g lípido, respectivamente) (Tabla 1). Los perfiles de los niveles promedio de cada uno de los congéneres de PBDEs en sangre y leche materna se muestran en la Figura 1. Las concentraciones encontradas para los seis congéneres son mayores en la sangre de mujeres mexicanas y los niveles en leche materna son similares para México y Suecia. Los resultados que se obtuvieron en sangre, muestran que el BDE-209 obtuvo la mayor concentración que el resto de los congéneres (9.5 ng/g lípido). Con respecto a los valores que se obtuvieron en leche materna, el BDE-47 presenta los mayores niveles en México (1.7 ng/g lípido), en tanto para Suecia los más significativos

fueron el BDE-153 y el BDE-47 (1.7 ng/g lípido y 1.5 ng/g lípido, respectivamente).

DISCUSIÓN

Las concentraciones determinadas en sangre (29.1 ng/g lípido) en México, se encuentran de 2 a 96 veces por arriba de los niveles reportados en Europa y Japón (0.3 ng/g lípido y 12 ng/g lípido, respectivamente) (6). Si comparamos con las concentraciones que se tienen en E.U. (15 a 580 ng/g lípido), las mujeres que viven en la ciudad de San Luis Potosí muestran una exposición parecida a dicho país, que es el que tiene los mayores niveles de PBDEs reportados en el mundo (5). La presencia de niveles altos de BDE-209 (9.5 ng/g lípido) en sangre de las mujeres mexicanas, implica un escenario de exposición muy diferente al de Suecia (3.9 ng/g lípido) (8).

La leche de las madres mexicanas que viven en un ambiente rural (4.4 ng/g lípido) y las madres suecas (5.2 ng/g lípido) son similares, sin embargo, si comparamos con los valores encontrados en Canadá y E.U. (25 y 41 ng/g lípido), las madres mexicanas están por debajo de estos valores y también indican un escenario de exposición muy diferente a los países del norte.

CONCLUSIÓN

El actual estudio es una investigación preliminar de los niveles de exposición de PBDEs en sangre y leche materna de México y por lo tanto debe tomarse como indicativo de la presencia de estos compuestos en el ambiente mexicano. Es necesario definir el escenario de exposición que se tiene a los PBDEs, tanto en zona rural como en una zona urbana y de esta manera tener una visión del riesgo para la salud asociado a dichos compuestos.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. WHO Environmental Health Criteria 192. (1997). Flame Retardants: A General Introduction; International Program on Chemical Safety, World Health Organization: Geneva, Switzerland.
2. Birnbaum, L. S., Staskal, D.F. (2004). Brominated Flame Retardants: Cause for Concern?. *Environ. Health Perspect.* (112), 9-17 .
3. BSEF. (2001). Major Brominated Flame Retardants Volume Estimates Total Market Demand by Region. Brussels Bromine Science and Environmental Forum. Available http://www.bsef-sit-com/docs/BFR_vols_2001.doc.
4. Alaei M., Luross J., Whittle D., Sergeant D. (2002). Bioaccumulation of polybrominated diphenyl ethers in the Lake Ontario pelagic food web. *Organohalogen Compounds.* 57, 427-430.
5. Sjödin, A., Patterson D., Bergman A. (2003). A review on human exposure to brominated flame retardants-particularly polybrominated diphenyl ethers. *Environment International.* 29, 829-839.
6. Ryan J., Patry B. (2002). Recent trends in levels of brominated flame retardants in human milks from Canada. Presented at Dioxin 2002, 11-16 August 2002, Barcelona, Spain.
7. Hovander L., Linderholm L., Athanassiadou M., Athanassiadis I., Trnovec T., Kocan A., Petrik J., Bergman A. (2004). Analysis of PCB and PCB metabolites in Humans from Eastern Slovakia. *Organohalogen Compounds.* (66), 3525-3551.
8. Thuresson K., Jakobson K., Rothenbacher K., Bergman A. (2004). Polybrominated Diphenyl Ethers in Blood from Swedish workers – A follow up study in an electronics recycling industry. The Third International Workshop on Brominated Flame Retardants, BFR 2004. 45-48.

RESIDUOS DE PLAGUICIDAS ORGANOCORADOS EN LECHEs INFANTILES Y PRODUCTOS LÁCTEOS Y SU EVALUACIÓN DEL RIESGO

Villaamil Lepori, Edda*; Ridolfi, Adriana; Álvarez, Gloria; Rodríguez Girault, Ma. Eugenia

Toxicología y Química Legal. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires

Junín 956 (1113) Buenos Aires-Argentina. Tel/Fax: ++54-11-964-8283/8284

E-mail: evillaam@ffyb.uba.ar

Proyecto UBACYT B 001.

RESUMEN. Edda Villaamil Lepori; Adriana Ridolfi; Gloria Álvarez; Ma. Eugenia Rodríguez Girault. **RESIDUOS DE PLAGUICIDAS ORGANOCORADOS EN LECHEs INFANTILES Y PRODUCTOS LÁCTEOS Y SU EVALUACIÓN DEL RIESGO.** Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 55-59. Se considera que la población infantil es el grupo más sensible a los contaminantes provenientes de la ingesta de alimentos y debido a la alta relación consumo/ peso corporal. En vista de la problemática mundial de la contaminación ambiental por plaguicidas en Argentina no existe hasta el momento información sobre ingestas de plaguicidas y evaluación del riesgo en este grupo.

Los alimentos infantiles (leches y productos lácteos) cubren una parte importante de los requerimientos nutricionales diarios para esta población pero al mismo tiempo puede contribuir con la exposición a contaminantes.

El presente trabajo fue realizado a fin de investigar plaguicidas en alimentos especialmente desarrollados y recomendados para neonatos y niños. Se analizaron residuos de plaguicidas organocorados en 50 muestras de leches maternizadas y en 51 muestras de productos lácteos (postres y yugures) recogidas en el mercado local de Buenos Aires durante el período febrero de 2001 a diciembre de 2003. La investigación fue realizada mediante cromatografía gaseosa con detector de captura de electrones e inyección automática. Los resultados fueron expresados en ng/mL y se consideraron los siguientes grupos: Σ Aldrinas; Σ Clordano; Σ DDT; Σ Endosulfán; Σ HCH; Σ Heptachloro; Endrin; HCB y Lindano. Con los resultados obtenidos se calculó la Ingesta Diaria Estimada (IDE) en base al consumo de alimentos lácteos y el peso corporal. Los resultados fueron comparados con las IDAs recomendadas por el Codex Alimentarius.

De las 101 muestras analizadas el 10 % no contiene ninguno de los plaguicidas investigados, 24,8% contiene al menos un pesticida, 19,7% contiene dos y el 2 % mostró evidencia de siete u ocho plaguicidas organocorados de los diferentes grupos.

De todos los grupos de pesticidas investigados las Σ Aldrinas y Σ DDT tuvieron porcentajes representativos (32%), y el Σ Heptachloro y Σ HCH las frecuencias más elevadas, (57%) y (53%) respectivamente.

La contribución al IDA considerando neonatos y leches maternizadas estuvieron comprendidas para el Σ Heptachloro entre 13,06 y 111 veces la IDA y para las aldrinas entre 2,85 y 30 cuando se consideraron las concentraciones medias y máximas respectivamente. En los productos lácteos el grupo del Σ Heptachloro supera la IDA 6,38 veces en el caso de niños pequeños y considerando la máximas concentraciones halladas. Si se toman las concentraciones medias y medianas el grupo del Σ Heptachloro aporta el 0,81 y 0,60 de la IDA respectivamente.

ABSTRACT. Edda Villaamil Lepori; Adriana Ridolfi; Gloria Álvarez; Ma. Eugenia Rodríguez Girault. **RISK ASSESSMENT OF ORGANOCORORINE PESTICIDES RESIDUES IN INFANT MILKS AND MILK PRODUCTS.** Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 55-59. Children population is considered the most sensitive group to contaminants by food intake due to the high ratio food consumption/ body weight. Despite the worldwide problematic of pesticides environmental pollution in Argentina until this moment does not exist data about pesticide intake and risk assessment in this group. Baby food (milk and milk products) cover an important part of the daily nutritional requirements of this population but as the same time could contribute with the exposure to contaminants.

The present work was aimed to investigate pesticides in products specially manufactured and recommended for neonates and infants. Organochlorine pesticides residues were assessed on 50 milk samples and 51 milk products collected at different local markets at Buenos Aires, between February 2001 and December 2003. The pesticides determination was performed by gas chromatography electron capture detection. The results were expressed in ng/mL and it was considered the following groups: Σ Aldrins; Σ Chlordane; Σ DDT; Σ Endosulfan; Σ HCH; Σ Heptachlor; Endrin; HCB and Lindane. With the result obtained the Estimate Daily Intake (EDI) was calculated on the basis of the daily consumption and the average body weight. The result obtained was compared with the Acceptable Daily Intake (ADI) recommended by the Codex Alimentarius.

Among 101 samples analyzed, 10% did not contain pesticides residues, 24.8% contained at least one pesticide, 19.7% contained two and 2% showed evidence of seven and eight organochlorine pesticides. Among all pesticides groups investigated Σ Aldrins and Σ DDT had representative percentages (32%), and Σ Heptachlor (57%) and Σ HCH (53%) were the highest frequency groups.

The EDI calculated for neonates (using the mean and maximal pesticides levels in milk samples) showed that the contribution for Σ Heptachlor ranged from 13.06 to 111 and for Σ Aldrins from 2.85 to 30 times the ADIs respectively.

When was taking into account maximal Σ Heptachlor concentration ? in milk products, ADI rise above 6.38 times and for mean and median concentration the contribution to the ADI were 0.81 and 0.60 times respectively.

Palabras Clave: Plaguicidas organocorados; Niños; Leches y productos lácteos Dietas infantiles; Evaluación de riesgo

Keywords: Chlorinated pesticide; Children; Total diet; Infant milks and milk products; Risk evaluation

INTRODUCCIÓN

Los plaguicidas organocorados (POC) se utilizaron extensivamente en la agricultura, en el área forestal y en la salud pública para el control de plagas. Sufren una muy escasa y lenta degradación. Su consecuencia es la alta persistencia en el medio ambiente y su acumulación en la cadena

alimentaria. (1)

The Environmental Working Groups (2), considera que los niños norteamericanos están expuestos diariamente a combinaciones de plaguicidas en sus alimentos que presentan serios riesgos para la salud a largo plazo.

Estudios realizados en Estados Unidos y en otros

Peso corporal (edad)	ml leche/día	ml producto lácteo/ día
3 Kg (neonato)	450	-
6 Kg(3 meses)	750	100
15 Kg (12 meses)	1000	200

Tabla 1. Ingestas diarias de leche y de productos lácteos de acuerdo a la edad

países (3-7), señalan la presencia en los alimentos de plaguicidas que no se comercializan desde hace muchos años como es el caso del DDT el cual aún está presente en alimentos.

Exposiciones prenatales y de niños pequeños, a plaguicidas organoclorados, fueron relacionadas con una deficiencia en el desarrollo neurológico y bajo peso corporal (8, 9).

En Argentina se hallaron niveles elevados del heptacloro y su metabolito en productos de origen animal (10) pero no existen otros datos de residuos de plaguicidas en dietas infantiles.

Los niños consumen diariamente importantes cantidades de leche y productos lácteos y se estima que en algunos casos pueda superarse la ingesta diaria admitida (IDA) recomendada. Por tales razones se decidió investigar la presencia de residuos de plaguicidas organoclorados (POC) en leches y productos lácteos recomendados e indicados para lactantes y niños pequeños y determinar la ingesta diaria estimada (IDE) de los (POC) en leches y productos lácteos recomendados por el Codex Alimentarius (11) para lactantes y niños y su aporte a la ingesta diaria admisible (IDA).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron 50 muestras de leches maternizadas y 51 muestras de yogures y postres. Para la extracción y purificación se siguió el método indicado por FAO (12). Se aplicó el procedimiento de purificación según AOAC (13). La investigación se realizó por cromatografía gaseosa (Hewlett Packard - 5890) con detector de captura de electrones (GC-ECD) equipado con inyector automático dual - HP - 5890, columnas capilares HP-5 y HP-PAS 1701 de 30 m de longitud y 0,25 mm de diámetro interno y 0,25 μ m de espesor de la capa. Se utilizó como gas vector N₂ cromatográfico. Se utilizó el siguiente programa de temperaturas: temperatura inicial: 80°C y luego 1 minuto; incremento a 190°C a una velocidad de 30°C /minuto (0 minuto) y aumento hasta 250°C con un aumento de 3,6° C/minuto (0 minuto). Los datos fueron registrados mediante una PC HP 3365 con el sistema Chemstation.

Se utilizaron los siguientes testigos de plaguicidas: Aldrin (98%); γ -HCH (99%) y δ -HCH (99%); HCB (97%); Heptacloro (99,9%); β -HCH (99%); Epóxido de heptacloro (99,3%); α -HCH (99,8%); α -Clordano (99,9%); γ -Clordano (99,4%); α -Endosulfán (99%); β -Endosulfán (98,8%); op'-DDE (99,4 %); pp'-DDE (99%); op'-DDT (99,4%); pp'-DDT (99,5%); Dieldrin (99,3%); Endrin (95,9%)

y Mirex (99%) provistos por Riedel-de Haën. La calidad de los testigos fueron controlados con testigos certificados provistos por Varian.

Los extractos de las muestras en n-hexano (2 μ l) fueron inyectados en el cromatógrafo por triplicado al igual que los blancos de reactivos y testigos en concentraciones comprendidas entre 0,01 y 0,1 μ g/ml y se establecieron las curvas de calibración. El análisis de los picos en los extractos se realizó en base a los tiempos de retención relativos al Aldrin de los testigos y muestras en ambas columnas. Se determinaron los límite de detección (LD) y límite de cuantificación (LC) de acuerdo a los criterios de McDougall, D. y col. (14) (LC igual entre 3 y 10 veces el LD). Los límites de detección estuvieron comprendidos ente 1 y 3 ng/ml con un coeficiente de variación comprendido entre 3,8 y 16%, con un 95% de confianza, dependiendo del plaguicida. Este laboratorio participa en sistemas de control de calidad Inter laboratorio del Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI), Argentina. A fin de evaluar el riesgo para la población infantil del consumo de alimentos con residuos de POC se procedió a determinar la IDE de los diferentes grupos de POC hallados en estos alimentos y a calcular su aporte a la IDA. Los grupos de POC considerados fueron los siguientes: Σ Aldrinas = Aldrin + Dieldrin; Σ Clordano = α + β -Clordano; Σ DDT = op'-DDE + op'-DDT + pp'-DDE y pp'-DDT; Σ Endosulfán = α + β -Endosulfán ; Σ HCH = α + γ + δ -HCH; Σ Heptacloro = Heptacloro + heptacloro epóxido; Endrin; HCB y Lindano (γ -HCH)

En base a las ingestas diarias de leche y de productos lácteos recomendados por los médicos pediatras argentinos, al peso corporal medio según la edad (tabla 1) y a las concentraciones máximas, medias y medianas encontradas de cada grupo de POC, fue calculada la IDE para cada una de las categorías.

La IDE calculada de cada grupo de POC fue comparada con las IDAs recomendadas por FAO (15) (1993).

RESULTADOS

El 10% de las muestras analizadas no contenían ninguno de los plaguicidas investigados; el 24% contenía al menos un POC; el 20% dos; el 18% tres; el 13% cuatro; el 9% cinco; el 4% seis; y el 1% siete u ocho grupos distintos de POC.

De los grupos de plaguicidas hallados el del Σ Heptacloro fue el que apareció con mayor frecuencia (57,4%) en el total de muestras analizadas, siguiéndole en importancia el grupo de Σ HCH (53,5%), el Σ DDT y Σ Aldrinas (31,7 % respectivamente), el Σ Clordano (28,7%), el Endrin (18,8%), el Lindano (10,9%) y por último el Σ Endosulfán y HCB (9,9 % respectivamente).

Las concentraciones medias, desviaciones estándar y el rango de concentraciones de POC expresados en ng/mL, en las muestras de leches maternizadas analizadas (n=50), se señalan en la tabla 2. Las concentraciones medias, desviaciones estándar

Grupo de POC	Conc. Media (ng/ml)	DS (ng/ml)	Mediana (ng/ml)	Rango (ng/ml)
HCB	0,2	1,0	0,0	<LD- 7,0
Σ Aldrinas	1,0	3,0	0,0	<LD- 20,0
Endrin	2,0	7,0	0,0	<LD- 48,0
Σ Heptacloro	7,0	10,0	5,0	<LD- 74,0
Σ Clordano	1,0	3,0	0,0	<LD- 25,0
ΣHCH	4,0	6,0	1,0	<LD- 4,0
Lindano	2,0	12,0	0,0	<LD- 125,0
Σ Endosulfán	0,3	1,0	0,0	<LD- 5,0
ΣDDT	3,0	1,1	0,0	<LD- 72,0

LD= Limite de detección; LC= Limite de cuantificación LD (ng/ml) 0,2 a 1 y LC (ng/ml) 1 - 3

Tabla 2. Concentraciones medias, desviaciones estándar (DS), medianas y rango de concentraciones de POC en 50 muestras de leches maternizadas

Grupo de POC	Conc. Media (ng/ml prod. lácteo)	DS (ng/ml prod. lácteo)	Mediana (ng/ml prod. lácteo)	Rango (ng/ml prod. lácteo)
HCB	1,5	3,1	0,0	<LD- 20,0
Σ Aldrinas	0,7	1,8	0,0	<LD- 8,7
Endrin	0,4	2,4	0,0	<LD- 16,0
Σ Heptacloro	0,5	0,9	0,0	<LD- 4,2
Σ Clordano	0,5	1,4	0,0	<LD- 5,4
ΣHCH	0,1	0,3	0,0	<LD- 2,2
Lindano	1,3	4,8	0,0	<LD- 30,0
Σ Endosulfán	0,3	1,1	0,0	<LD- 7,0
ΣDDT	0,1	0,7	0,0	<LD- 4,4

LD= Limite de detección; LC= Limite de cuantificación LD (ng/ml) 0,2 a 1 y LC (ng/ml) 1 - 3

Tabla 3. Concentraciones medias, desviaciones estándar (DS), medianas y rango de concentraciones de POC en 51 muestras de productos lácteos

dar (DS) y el rango de concentraciones expresados en ng/mL, de las muestras de productos lácteos (n=51) investigadas se indican en la *tabla 3*.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El grupo de POC que presentó la máxima concentración en las leches maternizadas fue el Lindano (125 ng/ml) siguiéndole en importancia el grupo del heptacloro (74 ng/ml). Sin embargo el Lindano aporta en el neonato (3 Kg de peso corporal) sólo el 0,2 veces la IDA recomendada por FAO (15) y WHO (16), mientras que el Heptacloro y su epóxido lo hace 111 veces y el Endrin 2,3 veces. Considerándose las concentraciones medias y medianas de los POC en leches, las ingestas estimadas en neonatos de los POC decaen por debajo de las IDAs recomendadas, no siendo así en el caso del Heptacloro ya que supera la IDA 18 y 13 veces respectivamente.

En lactantes (6 y 15 Kg de peso corporal) el grupo del ΣDDT y ΣEndosulfán, teniendo en cuenta las concentraciones máximas en las leches, contribuyen escasamente a la IDA (0,04 y 0,1 veces respectivamente) pero se observan importantes aportes al IDA para los grupos de Aldrinas, Clordano y Lindano (30; 7 y 2 veces la IDA respectivamente).

En los productos lácteos los únicos POC que colaboran con cantidades que superan la IDA fueron el Heptacloro (supera la IDA 6 veces) y el Endrin (3 veces), considerando la concentración máxima hallada y niños de aproximadamente 3 meses (6 Kg de peso corporal).

Teniendo en cuenta las concentraciones medias y

medianas, sólo el Heptacloro contribuye con cantidades considerables: 0,8 y 0,6 veces la IDA respectivamente. Esto último indica un probable alto riesgo de exposición de los lactantes al Heptacloro y su epóxido.

Estos resultados en leches son concordantes con la presencia de estos plaguicidas en manteca y lechuga en la provincia de Santa Fé, Argentina reportados por Maitre, M.I., y col. (17) y Lenardón, A. y col. (18). Estos autores han encontrado con mayor frecuencia en manteca Argentina el γ -HCH, el Epóxido de heptacloro, el Heptacloro y el α -HCH (19).

Aún cuando ninguna de las muestras analizadas

mostraron concentraciones superiores a los límites máximos de residuos (LMR) que establece el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) (20), superan muchas veces la IDA en el caso de niños y los grupos de POC ya mencionados.

La presencia del Heptacloro en los alimentos, podría deberse a su amplia utilización en nuestro país para el control de hormigas y la consiguiente contaminación de suelos y aguas, teniendo en cuenta su lenta degradación ya que se han encontrado residuos en suelos después de varios años de ser aplicado (21) y a haber restringido y prohibido su uso en forma tardía en la Argentina. Este plaguicida fue prohibido para el uso agropecuario por disposición del las autoridades del Instituto Argentino de Sanidad Animal y Calidad Vegetal en 1993: Resolución N° 27/93 (22). Los bajos niveles de Heptacloro hallados en estos alimentos infantiles descartan un uso actual como pesticida es altamente probable que sea debido a su alta persistencia en el medio ambiente y su bioacumulación.

Informes sobre exposición de niños pequeños a contaminantes ambientales a través de la leche materna, y alimentos infantiles han sido descritos en muchas oportunidades (4, 6, 23, 24). La mayoría de estos y otros informes señalan que los residuos de POC decrecen con el tiempo tanto en alimentos como en leches materna (25).

El DDT fue ampliamente utilizado en Argentina pero recién en 1990 fue totalmente prohibido su uso (22). El acaricida Dicofol aún se utiliza en el país a pesar de que se ha señalado que contiene

cantidades significantes de DDT como impurezas de su fabricación. La utilización del Clordano en Argentina está restringido al control de las hormigas y al tratamiento de suelos. El Aldrin al igual que el DDT fue totalmente prohibido en 1990 pero con anterioridad fue muy utilizado. Sin embargo raramente es detectado como tal en los estudios de monitoreo ya que en el medio ambiente rápidamente es transformado a Dieldrin, el cual es más resistente a sufrir nuevas biotransformaciones. La poca frecuencia de aparición del Aldrin a pesar de su uso en el pasado y la alta frecuencia de detección del Dieldrin es un hecho común en los estudios sobre contaminantes en Argentina (19).

Es altamente probable que los residuos de POC encontrados en este estudio especialmente los del grupo del Heptacloro y las Aldrinas sean la consecuencia de prohibiciones totales tardías. Aún cuando el Comité de Expertos sobre Aditivos Alimentarios de FAO/OMS (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) y otros organismos considera que la IDA no debe ser aplicada a neonatos e infantes jóvenes hasta los 12 meses (16, 26, 27), no deja de ser interesante evaluar los niveles de ingestas de POC respecto a los adultos. Aunque no hay datos epidemiológicos en Argentina que relacione causalidad de enfermedad o alteraciones biológicas en los infantes por tan alta exposición, no deja de ser un llamado de atención a fin de evitar exposiciones a xenobióticos innecesarias.

Teniendo en cuenta que en alrededor del 10% de las muestras de leches y productos lácteos analizados no se detectaron residuos de POC se recomienda controlar los niveles de residuos de POC en las partidas de leches destinadas a la preparación de alimentos lácteos infantiles y no utilizar aquellas partidas que contengan niveles de residuos cuantificables.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Ecobichon, Donald J. (2001) Pesticide use in developing countries. *Toxicology* 160 27-33
2. The Environmental Working Groups (EWG) (1998). Pesticides in Baby Food. http://www.ewg.org/reports/Baby_food/Baby_Home.html
3. Environmental Protection Agency (EPA) (2003) America's Children and the Environment. Measures of Contaminants, Body Burdens, and Illnesses. Second Edition. EPA 240-R-03-001.
4. Losada A., Fernández N., Dies M. J., Terán M.T., García J.J., Sierra M. (1996) Organochlorine pesticide residues in bovine milk from Leon (Spain). *The Science of The Total Environment* 181, 133-135
5. Koletzko B., Aggett P. J., Agostoni C., Baerlocher K., Bresson J-L, Cooke R. J., Decsi T., Deutsch J., Janda J., Manz F., Moya M., Rigo J., Socha J. (1999) Pesticides in dietary foods for infants and young children. *Arch Dis Child*; 80:91-92 <http://adc.bmjournals.com/cgi/content/full/80/1/91>
6. Dougherty C.P., Holtz S. H., Reinert J. C., Panyacosit L., Axelrad D. A., and Woodruff T.J. (2000) Dietary Exposures to Food Contaminants across the United States Environmental Research Section A84, 170-185
7. Wong M.H., Leung A.O.W., Chan J.K.Y., Choi M.P.K. (2005) A review on the usage of POP pesticides in China, with emphasis on DDT loadings in human milk. *Chemosphere* 60, 740-752
8. ILSI, (2001) Europe Report Series Applicability Of The Acceptable Daily Intake (ADI) To Infants And Children. Eds. Taylor & Francis ISBN 1-57881-018-3 - Reprinted from Food Additives and Contaminants [15 (1998) Supplement, pp. 1-9] with kind permission of Taylor & Francis, 11 New Fetter Lane, London EC4P 4EE, UK, <http://www.tandf.co.uk>. ILSI Press, Brussels, Belgium.
9. Benford Diane (2000) The Acceptable Daily Intake a Tool for Ensuring Food Safety. ILSI Europe ISBN1-57881-091-4 ILSI Press Brussels Belgium
10. Villaamil E. C., Ridolfi A., Ravenna A., Paonessa, A.; Roses O. E. (1998). Investigación de Residuos de Plaguicidas Organoclorados en Alimentos Grasos de Consumo Habitual en Buenos Aires. Libro de resúmenes del X Congreso Latinoamericano de Toxicología. La Habana, Cuba.
11. Codex Alimentarius, 2001. FAO/WHO Codex Alimentarius Commission. Maximum Residue Limits for Pesticides. FAO/WHO, Rome, Italy.
12. FAO (1994) Manuales para el Control de Calidad de los Alimentos- 3. Análisis de Residuos de Plaguicidas en Laboratorios de Inspección Alimentaria. FAO-ONU. Roma, 68-70. ISBN 92-5-303269-3
13. AOAC (1996) Pesticide and Industrial Chemical Residues. Sawyer, L.D.; McMahon, B.M.; Newsome, W.H. Official Methods of Analysis. Ch. 10, 1-78.
14. McDougall, D.; Crummett, W.B. (1980) Guidelines for Data Acquisition and Data Quality Evaluation in Environmental Chemistry. *Anal. Chem.* 52, 2242-49.
15. FAO (1993) Codex Alimentarius. Pesticide Residues in Food. Vol 2nd Ed. Joint
16. WHO (1987). Environmental Health Criteria 70: Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food. World Health Organization, Geneva.
17. Maitre, M.I.; Larenzanti, E.; Lenardón, A. (1994) Residuos de Plaguicidas Clorados en Leche Materna. *Acta Toxicol. Arg.* Vol. 2 (1-2), 14.
18. Lenardón, A.; Maitre de Hevia, M.I.; Enrique de Carbone, S.. (1994) Organochlorine Pesticides in Argentinian Butter. *The Science of the Total Environment* 144, 273-277.
19. González M., Miglironza K.S.B., Aizpún de Moreno J.E., Moreno V. J. (2005) Evaluation of conventionally and organically produced vegetables for high lipophilic organochlorine pesticide (OCP) residues. *Food and Chemical Toxicology* Volume 43, (2), 261-269
20. SENASA (2003). Cuadro Comparativo de los LMR Establecido por la Res. N° 256/03 vs. los LMR Establecidos por U.E, U.S.A y Codex. <http://www.senasa.gov.ar/agroquimicos/residuos/anexo6.pdf>
21. ATSDR-(1993) Toxicological Profile for Heptachlor and Heptachlor Epoxide. Agency for Toxic Substances and Disease Registry <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp12.html>

22. Ministerio de Defensa y Ministerio de Salud (2005) Sustancias o compuestos químicos prohibidos o restringidos en la República Argentina. Ministerio de Defensa - Ministerio de Salud -7/02/2005
http://www.sertox.com.ar/es/info/apuntes/2005/0222_listado-plagui.htm
23. Koidu Norén, Daiva Meironyté. (2000) Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20±30 years. *Chemosphere* 40 1111-1123
24. Campoy C., Jiménez M., Olea-Serrano M.F., Moreno Frias M., Cañabate F., Olea N., Bayés R., Molina-Font J. A. (2001) Early Analysis of organochlorine pesticides in human milk: Preliminary Results. *Human Development* 65 Suppl. S183-S190
25. NRC (National Research Council) (1993), Pesticides in the Diets of Infants and Children. Committee on Pesticides in the Diet of Infants and Children. Board on agriculture and Board on Environmental Studies and Toxicology. Commission on Life Science. National Academy Press, Washington, 3-24
26. WHO (1986). Environmental Health Criteria 59: Principles for Evaluating Health Risks from Chemicals during Infancy and Early Childhood: The Need of a Special Approach. World Health Organization, Geneva.
27. Renwick A.G, Barlow S.M., Hertz-Picciotto I., Boobis A.R., Dybing E., Edler L., Eisenbrand G., Greig J.B. Kleiner J., Lambe J., Muller D.J.G., Smith M.R., Tritscher A., Tuijelaars S., van den Brandt P.A., Walker R., Kroes R. (2003) Risk characterisation of chemicals in food and diet. *Food and Chemical Toxicology* 41, 1211-1271

CENTROS DE INVESTIGACIÓN DE SALUD MEDIOAMBIENTAL Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES DE NIÑOS. DESDE 1998 AL PRESENTE

Instituto Nacional de Ciencias de Salud Medioambiental (NIEHS) y La Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (US EPA)

Eskenazi, Brenda

Centro de Investigación de la Salud Medioambiental de los Niños. Escuela de Salud Pública. Universidad de California Berkeley, California

Dirigir correspondencia a: Dra. Brenda Eskenazi

University of California at Berkeley, School of Public Health. 2150 Shattuck Avenue, Suite 600. Berkeley, CA 94720-7380
eskenazi@berkeley.edu

HISTORIA

En 1993, la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos recomendó a la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA, por sus siglas en inglés) que modificara los procedimientos utilizados para establecer estándares de exposición a pesticidas, para que estos consideraran las dietas, actividades, y características fisiológicas de infantes y niños en sus diferentes etapas del desarrollo. En 1996, se aprobó el Acta de Protección de la Calidad de los Alimentos (FQPA por sus siglas en inglés), que obligó a la EPA a determinar los niveles seguros de residuos de pesticidas en los alimentos. El Acta también especificó que la EPA debía considerar todas las fuentes dietéticas y no-dietéticas de exposición a pesticidas, como también las vulnerabilidades de los niños. Cambios en la política pública de los Estados Unidos llevaron a que, durante el mes de abril de 1997, el presidente norteamericano, Bill Clinton, firmara una orden ejecutiva aprobando el financiamiento de ocho centros de investigación de salud medioambiental en niños. Es así como, en 1998, el Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Medioambiental (NIEHS por sus siglas en inglés) junto con la EPA financiaron ocho centros de investigación de salud medioambiental en niños. Desde entonces, los centros se han multiplicado y, actualmente, existen once centros de investigación ubicados en:

- University of Washington
- UC Davis
- UC Berkeley
- USC/UCLA
- University of Illinois
- Cincinnati Children's Hospital
- Johns Hopkins University
- Columbia University
- Harvard University
- Mt. Sinai Medical Center
- School of Medicine and Dentistry, New Jersey

OBJETIVO Y ESTRUCTURA

La función de los centros es establecer una red nacional que fomente la comunicación, innova-

ción e investigación en salud medioambiental en niños, con la finalidad de reducir la morbilidad en los niños, que resulta a raíz de la exposición a sustancias dañinas en el medioambiente. Cada uno de los centros fomenta el trabajo multidisciplinario en ciencias básicas, prestación de servicios de salud y ciencias del comportamiento, para evaluar las exposiciones a niños y entender las consecuencias que estas tienen en la salud. Además, los centros colaboran para acelerar la transición de investigación a implementación de resultados. Cada centro está estructurado con, por lo menos, dos proyectos de investigación en las siguientes áreas: epidemiología, evaluación y remediación de exposición, ciencias del comportamiento e investigación en políticas económicas y/o sociales. Además, cada centro cuenta con un proyecto de investigación de laboratorio, un proyecto de colaboración con la comunidad, un grupo de administración e instalaciones, y un grupo responsable de llevar los resultados de la investigación a la práctica.

ÁREAS DE INVESTIGACIÓN

Los centros tienen tres áreas de enfoque científico: 1) enfermedades de las vías respiratorias, 2) crecimiento y desarrollo y 3) neurocomportamiento y discapacidades del desarrollo. Dentro del estudio de enfermedades respiratorias, varios centros se han enfocado en el estudio de asma relacionada a exposiciones medioambientales. Desde el año 1998 hasta el 2003, la Universidad de Michigan llevó a cabo un proyecto sobre la relación entre asma, contaminación y presencia de alérgenos en el aire en la ciudad de Detroit. Durante el mismo periodo, la Universidad de Iowa investigó la relación entre asma y polvo de grano y endotoxinas en zonas rurales. Las universidades del Sur de California y Johns Hopkins concentraron sus esfuerzos en el estudio de la relación entre asma y la contaminación del aire y presencia de alérgenos en las ciudades de Los Ángeles y Baltimore, respectivamente. Desde 1998, la Universidad de California en Berkeley ha colaborado con una comunidad agrícola para estudiar la relación entre asma y endotoxinas, así como los

alérgenos y pesticidas. Por último, Columbia University, en la ciudad de Nueva York, esta llevando a cabo una investigación sobre la relación entre asma y la contaminación del aire, hidrocarburos poli-aromáticos (HPA), humo de tabaco ambiental (HTA) y diesel. El trabajo sobre asma ha resultado en estudios epidemiológicos, evaluación de exposición en humanos, definición de agentes medioambientales, investigación de mecanismos de efecto y en proyectos de prevención.

Varios centros también están estudiando diferentes sustancias en el medioambiente que pueden tener efectos en el crecimiento, maduración sexual, y desarrollo neurológico (ver Tabla 1).

Investigadores en la Universidad de California en Davis y la Escuela de Medicina y Odontología de New Jersey están estudiando la relación entre la exposición medioambiental y factores fisiológicos con el autismo. También están llevando a cabo estudios sobre los mecanismos de efecto, evaluación de exposición y proyectos de prevención.

Seis centros, incluyendo Columbia, Mt. Sinai, Berkeley, Cincinnati, Harvard y FRIENDS Illinois, están llevando a cabo investigaciones de tipo cohorte longitudinal de embarazos. Por ejemplo, los investigadores de Illinois reclutaron parejas de edad reproductiva y las siguieron durante sus embarazos. Luego evaluaron a los niños de los participantes empezando por el primer año de vida hasta su adolescencia. Estudios en poblaciones llevados a cabo por los centros han servido como modelos para la Investigación Nacional de Niños que propone seguir a 100,000 bebés hasta que estos cumplan los 21 años de edad en los Estados Unidos. Este estudio nacional dará comienzo este año (2005).

Algunos de estos centros también han encontrado los mismos efectos fisiológicos vistos en animales en humanos. En la ciudad de Baltimore en Maryland, investigadores de la Universidad de Johns Hopkins, están investigando si las partículas del aire inducen inflamación y efectos fisiológicos parecidos a los del asma en roedores. En paralelo, otro estudio encontró que los niños que vivían en casas las cuales tenían filtros de aire ins-

talados y que recibieron educación para la prevención del asma pudieron reducir los síntomas relacionados con esta condición respiratoria. Los investigadores del estudio FRIENDS de Illinois también están implementando métodos usados en investigaciones con animales en humanos. Por ejemplo, los investigadores de Illinois desarrollaron métodos para medir pérdidas en la audición en su población a causa de exposición a ciertos químicos basados en métodos usados para medir la audición de roedores expuestos a químicos similares. A través de este método están evaluando la audición en niños cuyas mamás fueron expuestas a mercurio en los pescados que consumieron en esa región.

LAS COMUNIDADES

Otro aspecto importante de los Centros, es que incluyen estudios sobre poblaciones económicamente, socialmente y étnicamente diversas. La Universidad de Washington y la Universidad de California en Berkeley colaboran con comunidades latinas de trabajadores agrícolas en los valles de Yakima en Washington y Salinas en California. Indígenas de los Estados Unidos que viven cerca de un lugar contaminado conocido como Tar Creek en el estado de Oklahoma son el enfoque de una investigación de Harvard. En otro centro, refugiados de comunidades Hmong en Vietnam y Laos que viven cerca de Green Bay en Wisconsin forman parte de otras investigaciones. Estudios en diversas poblaciones étnicas permite que se estudie la interacción entre los factores sociales y las exposiciones medioambientales. Además de las investigaciones científicas, los Centros colaboran entre sí y comparten ideas e implicaciones de los resultados de sus investigaciones y como estos resultados pueden ser utilizados para otras investigaciones y programas para disminuir exposiciones. Por ejemplo, colaboraciones entre los Centros sobre el estudio de pesticidas ha incluido investigaciones epidemiológicas, evaluaciones de exposición, y estudios sobre los mecanismos de efecto de estos compuestos. La colaboración entre los centros de la Universidad de Washington

Centro	Sustancia del medio ambiente bajo investigación
Columbia University	Órganofosfatos (OFs), piretroides, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HPA), humo de tabaco ambiental (HTA), metales pesados
Escuela de Medicina de Mt. Sinai	Cloropirifos, bifenilos policloronatos (BPCs), phthalates, bisphenol A
University of Washington	Uso agrícola de OFs
UC Berkeley	Uso agrícola de OFs, organoclorados (OCs), plomo, BPCs
Harvard	Metales, sitio de desechos contaminados
Children's Hospital de Cincinnati	Plomo, HTA, OFs, piretroides
University of Illinois	BPCs, metil mercurio en pescado

Tabla 1. Centros con investigaciones relacionadas al crecimiento y desarrollo de los niños

y de la Universidad de California en Berkeley han permitido investigar si polimorfismos en el gen que codifica para la enzima PON1 (paraoxonase) pueden estar relacionados con la susceptibilidad de individuos a exposiciones y los efectos fisiológicos derivados de estas, tales como el peso al nacer y la circunferencia de la cabeza de los recién nacidos. En términos de la transición de investigación a implementación de resultados, los centros se han enfocado en la difusión de resultados científicos para el uso de la comunidad, prestadores de servicios médicos, y personas que influyen en la política pública. Esta transición de resultados a implementación, ha concentrado sus esfuerzos en la difusión del material producido a enfermeras, promotores de salud, organizaciones comunitarias, organizaciones religiosas, organizaciones de cabildeo por la salud de niños, sociedades profesionales, y organizaciones gubernamentales al nivel estatal y local.

CONCLUSIÓN

En conclusión los Centros de Salud Medioambiental de Niños están:

- Produciendo información acerca la relación entre exposición y efectos en la salud
- Llevando a cabo estudios paralelos en humanos e animales
- Explorando los mecanismos de efecto
- Considerando las complejas interacciones entre factores medioambientales, sociales, biológicos y genéticos
- Desarrollando estrategias culturalmente apropiadas para la promoción de salud en las comunidades bajo estudio
- Brindando información fundamental para la evaluación de riesgos y formación de políticas públicas
- Colaborando entre todos los centros
- Capacitando científicos medioambientales en varias disciplinas

INDICADORES BIOLÓGICOS DE EXPOSICIÓN A PESTICIDAS Y SU RELACIÓN CON LA SALUD DE LOS NIÑOS

Eskenazi, Brenda; Bradman, Asa; Harley, Kim; Holland, Nina

Centro de Investigación de la Salud Medioambiental de los Niños
Escuela de Salud Pública, Universidad de California, Berkeley, California
Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas (CHAMACOS)
Centro para la Evaluación de la Salud de las Madres y los Niños de Salinas 1998 al presente

Dirigir correspondencia a: Dra. Brenda Eskenazi
University of California at Berkeley, School of Public Health, 2150 Shattuck Avenue, Suite 600, Berkeley, CA 94720-7380
eskenazi@berkeley.edu

INTRODUCCIÓN

El Centro de Investigación de la Salud Medioambiental de los Niños en la Universidad de California en Berkeley, conocido como CHAMACOS (por sus siglas en inglés), lleva a cabo uno de los estudios clave como parte de los 11 centros que están investigando la salud medioambiental de los niños en los Estados Unidos cuyos fondos son provistos por el Instituto Nacional de Ciencias de Salud Medioambiental (NIH, por sus siglas en inglés) y la Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (US EPA, por sus siglas en inglés). Los objetivos específicos del estudio CHAMACOS son:

1. Determinar las fuentes, vías y niveles de exposición a pesticidas en utero y posparto en niños que viven en una comunidad agrícola.
2. Establecer si los pesticidas están relacionados con el bajo nivel de desarrollo neurológico, crecimiento retardado y/o enfermedades respiratorias.
3. Entender los mecanismos de acción de pesticidas en humanos.
4. Reducir la exposición a pesticidas en niños a través de proyectos de prevención y promoción de la salud en la comunidad.

La investigación se está llevando a cabo en el Valle de Salinas en California, que se encuentra aproximadamente a 160 kilómetros al sur de San Francisco. El Valle de Salinas es conocido como la "Canasta de Verduras del Mundo", ya que es considerado como uno de los lugares con mayor riqueza agrícola a nivel mundial. Es por esto, que cada año, se aplican alrededor de 530,000 libras (240,400 kilogramos) de organofosforados (OFs), los cuales son pesticidas que contienen fósforo.

POBLACIÓN

Desde 1998 al 1999, nuestro grupo de investigación reclutó a 601 mujeres embarazadas con 20 o menos semanas de gestación. Los requisitos para participar en el estudio eran: (1) mujeres elegibles para el programa de Medi-Cal (programa público de California que paga por servicios de salud y de atención a largo plazo, así como otros con gastos médicos, para californianos de bajos ingresos), (2) mujeres que tenían por lo menos 18 años de edad, (2) mujeres que estaban llevando a cabo su cuidado prenatal en la Clínica de Salud del Valle de

Salinas o el Hospital de Natividad, y (3) mujeres que planeaban dar a luz en el Hospital de Natividad en Salinas, California. En resumen, la gran mayoría de las mujeres son hispano parlantes (92%), nacidas en México (85%) y que han vivido en los Estados Unidos por cinco años o menos (54%). En términos de su perfil socioeconómico, 96% viven por debajo del 200% del nivel federal de pobreza, 44% no han completado un nivel de educación más alto que la primaria, 44% trabajaron en campos agrícolas durante sus embarazos, y 84% viven con otros trabajadores agrícolas. Posterior a la primera entrevista, las mujeres fueron entrevistadas a las 26 semanas de gestación, inmediatamente después del parto y cuando sus niños cumplieron 6, 12, 24 y 60 meses y, eventualmente, se les entrevistará nuevamente cuando los niños cumplan 84 meses. Hasta la fecha, hemos tomado y seguimos tomando muestras de orina materna, orina paterna, sangre del cordón umbilical, orina del niño/a, sangre materna, sangre del niño/a, leche materna, y saliva del niño/a.

INDICADORES BIOLÓGICOS

Los investigadores emplean tres clases de indicadores biológicos: indicadores de exposición, efecto, y susceptibilidad. Para evaluar la exposición a pesticidas hemos realizado estudios biológicos de la orina, sangre y leche materna. También hemos tomado muestras del medio ambiente, como muestras de polvo en los hogares de los participantes, hemos analizado reportes acerca del uso de pesticidas que publica el gobierno estatal, y hemos hecho inspecciones en los hogares de los participantes. Indicadores biológicos de exposición que se han implementado en la población de CHAMACOS incluyen los siguientes expuestos en la *tabla 1*.

También hemos examinado la presencia de otros pesticidas, los cuales podrían interrumpir el sistema endocrino. Estos pesticidas han sido medidos en muestras de orina y los químicos analizados incluyen: maneb, iprodiono, permetrina, carbaryl, vinclozolina, mancozeb, cipermetrina, endosulfano, lindano, 2,4-D, y atrazina. También se han medido otros químicos en el suero sanguíneo los

En la orina	En la sangre	Nivel de Desarrollo
Fosfatos de dialquilo (metabolitos de organofosfatos- DAPs, por sus siglas en inglés)	Organoclorados (OCs)	Pesticidas que no son persistentes en la leche materna
Metabolitos específicos	Acetilcolinesterasa (AChE)	
Pesticidas que tienen el potencial de interferir con el sistema endocrino	Bifenilos policloronatos (BPCs)	
	Éteres difenilicos polibromados o PBDEs en una muestra de la población	
	Plomo	
	Organofosfatos (OFs)	

Tabla 1.

cuales incluyen: pp-DDE, op- and pp-DDT, dieldrina, hexaclorobenzina, β y γ - HCH (Hexaclorociclohexano), heptaclor epóxido, mirex, trans-nonachlor, oxyclordano, BPCs (bifenilos policloronatos), y PBDEs .

RESULTADOS DE INDICADORES BIOLÓGICOS

Los resultados indican que durante el embarazo, las mujeres de CHAMACOS presentan niveles más altos de fosfatos de dialquilo (DAPs) en la orina, en comparación a mujeres entre los 18-40 años en la población general de los Estados Unidos. Con respecto a los niños, estamos investigando que factores predicen los niveles de DAPs en la orina a causa de la exposición a los OFs. También, hemos encontrado que los niveles de DDT, DDE, hexaclorobenzeno, y β -HCH, los cuales son pesticidas del tipo organoclorado, son más altos en la población de CHAMACOS que en la población del estudio NHANES (1999-2000), que es una encuesta a nivel nacional en los Estados Unidos. También se midieron los niveles de DDT/DDE y se encontró que los niveles son más altos en mujeres provenientes de la costa de México.

RESULTADOS DE INDICADORES MEDIOAMBIENTALES

Nuestro centro ha utilizado una variedad de equipos para medir la exposición a pesticidas en el medioambiente. Hemos usado equipos tales como sistemas de posición global, aspiradoras, y monitores de aire, entre otros. También hemos hecho uso de datos provistos por el Estado en términos de la cantidad de pesticidas que se aplican en los campos de California, pues la ley requiere que se documente todo uso de pesticidas en los campos agrícolas. Bajo esta ley, los usuarios de pesticidas tienen que informar al Estado lo siguiente: la cantidad de pesticida(s) aplicados (en libras), el lugar geográfico de la aplicación, y la fecha y hora de cada aplicación de pesticida. Hemos encontrado que los datos del uso de pes-

ticidas en el estado de California están relacionados con los niveles de pesticidas en el aire (1).

RESULTADOS DE INDICADORES DE SUSCEPTIBILIDAD

La evidencia de una variación en susceptibilidad a exposiciones medioambientales está aumentando. Es posible que la susceptibilidad a exposiciones medioambientales de un individuo varíe según su edad y genotipo. Nuestro grupo ha utilizado los niveles de PON1 (paraoxonase),

enzima que participa en el metabolismo de OFs, para estudiar la susceptibilidad de niños y madres a pesticidas con respecto a los niveles de PON1 en sus organismos. Nuestros resultados sugieren que la susceptibilidad a los efectos negativos de organofosfatos en niños y madres está relacionada a los niveles de PON1 en cada individuo (2,3).

LA EXPOSICIÓN A PESTICIDAS Y LA SALUD DE LOS NIÑOS

Para determinar si la exposición a pesticidas afecta la salud de los niños, los investigadores de CHAMACOS han estudiado posibles efectos en los participantes. Se encontró que la duración de gestación fue, en promedio, más corta en los niños de madres que estaban expuestas a niveles más altos de pesticidas del tipo OF. También se encontró que bebés de madres con exposiciones más altas de pesticidas del tipo OF presentaban mayor frecuencia de reflejos anormales, en comparación a niños de madres con exposiciones más bajas (4,5). Asimismo, se ha estudiado la posible relación entre la exposición a OFs y OCs y el índice de desarrollo de los niños.

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LA EXPOSICIÓN A PESTICIDAS EN NIÑOS

El grupo de investigación de CHAMACOS también está investigando programas de prevención y promoción de salud como estrategias para reducir la exposición a pesticidas en niños. Se realizó un proyecto para evaluar un programa de prevención en el campo con un grupo de trabajadores agrícolas. El propósito del programa era reducir la exposición a pesticidas en trabajadores agrícolas, a través del uso de materiales de educación, ropa protectora e instalaciones para la higiene personal. También se desarrollaron materiales de prevención de exposición a pesticidas, que aún se siguen utilizando en la comunidad de Salinas. Los investigadores de CHAMACOS participan en actividades para facilitar el uso de los resultados

en la comunidad. Se está desarrollando un programa educativo de prevención de exposición medioambiental que las clínicas de Salinas pueden usar con mujeres embarazadas. Además, los miembros de la comunidad y participantes de los estudios de nuestro centro son invitados a foros comunitarios donde se detallan los resultados de una manera accesible para personas que no son familiares con los métodos científicos.

CONCLUSIÓN

Avances hasta la fecha en la investigación CHAMACOS incluyen:

1. Se ha encontrado, en muestras biológicas y medioambientales, que los participantes están expuestos a una variedad de pesticidas de tipo OFs y OCs.
2. La exposición a ciertos tipos de pesticidas está relacionada a una duración de gestación más corta y reflejos anormales.
3. Ciertas poblaciones son más susceptibles a OFs.
4. Probablemente, se puede reducir la exposición a pesticidas en niños a través de programas de prevención y promoción de la salud.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Harnly M, McLaughlin R, Bradman A, Anderson M, and Gunier R. (2005). "Correlating agricultural use of organophosphates with outdoor air concentrations: a particular concern for children." *Environ Health Perspect* 113(9): 1184-9.
2. Holland NT, Furlong CE, Bastaki M, Richter R, Bradman A, Huen K, Beckman R, and Eskenazi B. (2006). Paraoxonase Polymorphisms, Haplotypes and Enzyme Activity in Latino Mothers and Newborns. *Environ Health Perspect*. <http://www.ehponline.org/docs/2006/8540/abstract.pdf>
3. Furlong CE, Holland NT, Richter R, Bradman A, Ho A, and Eskenazi B. et al. (2006). PON1 status of farmworker mothers and children as a predictor of organophosphate sensitivity. *Pharmacogenet Genomics* 16(3): 183-190.
4. Young J, Eskenazi B, Gladstone E, Bradman A, Pedersen L, Johnson C, Barr DB, Furlong CE, and Holland NT. (2005). Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology* 26(2): 199-209.
5. Eskenazi B, Harley K, Bradman A, Weltzien E, Jewell NP, Barr DB, Furlong CE, and Holland NT. (2004). "Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population." *Environ Health Perspect* 112(10): 1116-24.

BIOMARCADORES DE EFECTO Y SU USO EN LA IDENTIFICACIÓN DEL PELIGRO: FUNCIÓN PULMONAR/ASMA

Sly, Peter D.

Telethon Institute for Child Health Research & Centre for Child Health Research, University of Western Australia, Perth, Australia.

Los niños pequeños son especialmente vulnerables a los efectos de contaminantes inhalados y a los tóxicos atmosféricos. Las exposiciones antes del nacimiento y las posnatales pueden impactar en el crecimiento y desarrollo del pulmón. Esto en parte se debe al rápido crecimiento y desarrollo pulmonares que ocurren durante los primeros dos años de vida. Además, algunos factores que incrementan la susceptibilidad incluyen a la mayor superficie pulmonar en relación al volumen; mayor ventilación por minuto y al menor calibre de la vía aérea, lo cual favorece un aumento en el depósito de partículas y en una menor habilidad para metabolizar ciertos contaminantes.

Los efectos adversos de la exposición ambiental incluyen: alteraciones en el crecimiento pulmonar y alveolarización; incremento en el depósito de colágeno en las paredes de las vías aéreas; inflamación y alteración en los patrones de ramificación de las vías aéreas; incremento en la susceptibilidad a infecciones respiratorias y en el desarrollo de enfermedades pulmonares inflamatorias como el asma.

En la actualidad existen varios biomarcadores para estos efectos (*Tabla 1*). Sin embargo, varios de ellos requieren laboratorios sofisticados y no son aplicables a los estudios en campo y varios de los biomarcadores potenciales requieren todavía

Biomarcador	Efecto Medido	Aplicación
Marcadores Inmunológicos		
Skin Prick Test	Sensibilización Alérgica	Fácil de realizar, los resultados pueden estar afectados por la carga parasitaria.
IgE Sérica	Sensibilización Alérgica	Fácil de realizar en laboratorios especializados.
Mediciones de Citocinas	Maduración del sistema inmune, Sensibilización alérgica	Técnicas de ELISA o PCR en laboratorios especializados
Mediciones de Células T	Respuestas inmunes específicas	Requiere laboratorios especializados
Marcadores Inflamatorios		
Óxido Nítrico Exhalado	Inflamación pulmonar	Puede emplearse en estudios de campo, el estado atópico puede ser un factor de confusión.
Condensación de aire exhalado	Inflamación pulmonar	Enfriamiento inmediato, requiere análisis especializado
Marcadores de activación de eosinófilos sanguíneos.	Asociado con inflamación alérgica de los conductos aéreos.	El conteo fácil de realizar en laboratorios clínicos, los marcadores de activación requieren análisis especializado
Cortisol en saliva	Eje HPA	Colecta sencilla en el campo y pueden enfriarse para análisis posterior.
Metabolitos urinarios	Productos de inflamación, daño pulmonar	Puede emplearse en estudios de campo, se requiere de análisis especializados
Crecimiento pulmonar y de conductos aéreos		
Función pulmonar en el infante	Exposición intrauterina y temprana posnatal	Requiere laboratorios especializados
Función pulmonar en el preescolar	Exposición neonatal y temprana posnatal	Útiles para estudios de campo
Espirometría	Exposición acumulada	Útiles para estudios de campo
Hiperreactor Bronquial	Inflamación de los conductos aéreos y asma	Requiere laboratorios especializados

Tabla 1. Biomarcadores Potenciales de Impacto Ambiental sobre Crecimiento Pulmonar y Desarrollo de Asma.

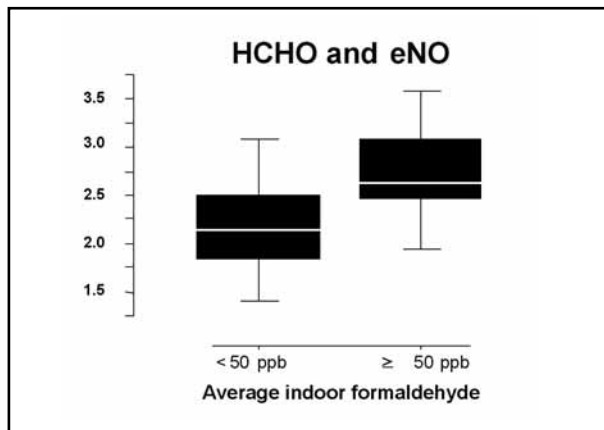


Figura 1.

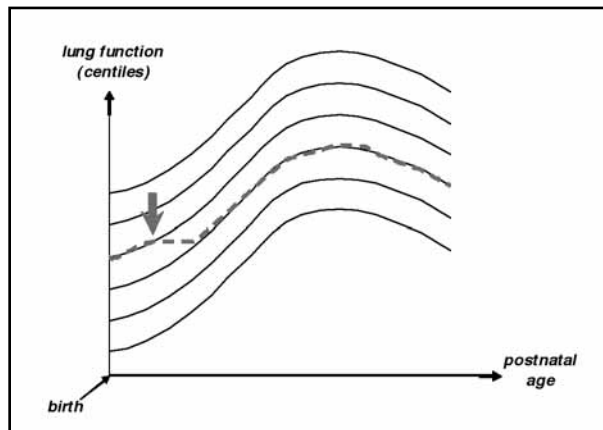


Figura 2.

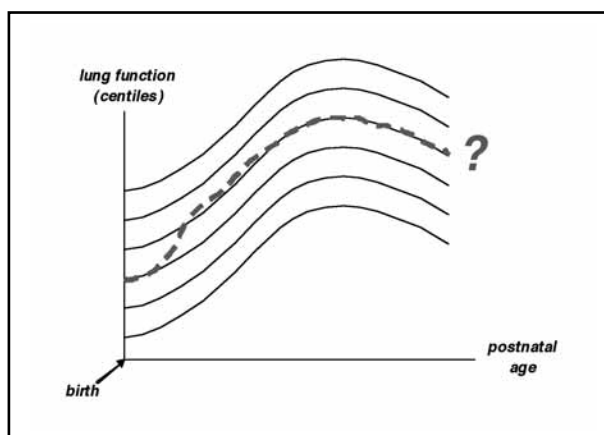


Figura 3.

de una discusión más específica. Tal es el caso del óxido nítrico, que es producido en los pulmones tanto por las células epiteliales como por las células inflamatorias, como resultado de la acción de una isoforma inducible de la óxido nítrico sintetasa. Niveles altos se han registrado en la exhalación en presencia de conductos aéreos inflamados y en niños con asma. La exposición a tóxicos atmosféricos como el formaldehído, resulta en un incremento en la exhalación del óxido nítrico (eNO) (Figura 1). Niños que viven en viviendas con mayores concentraciones de formaldehído presentan mayores valores de eNO. Sin embargo, mayores valores de eNO también pueden apreciarse en niños con sensibilización alérgica, sin evidencia de inflamación en los conductos aéreos y sin signos clínicos. Esto implica que se necesita saber si el niño está sensibilizado a cualquier alérgeno (estado atópico) antes de interpretar los datos sobre niveles de eNO.

Tradicionalmente, la función pulmonar no está considerada como un biomarcador. Sin embargo por varias razones la función pulmonar puede ser un excelente biomarcador de efecto ante exposiciones ambientales. La función pulmonar al nacimiento determina ampliamente la función pulmonar del niño por el resto de su vida. Esto se debe

a que la función pulmonar posnatal se continúa a lo largo de trayectorias; el fenómeno se demuestra esquemáticamente en la Figura 2. La medición de la función pulmonar al nacimiento puede detectar efectos adversos por exposiciones intrauterinas. Por ejemplo, bebés de madres fumadoras durante el embarazo, tienen la función pulmonar anormal al nacer y es probable que se mantenga de esa manera por el resto de sus vidas. Sin embargo, como una gran parte del crecimiento y del desarrollo pulmonar ocurre en la etapa posnatal, la función pulmonar también puede ser dañada por exposiciones que ocurran temprano en la vida. Exposiciones como el tabaquismo pasivo y las infecciones virales, pueden resultar en un crecimiento pulmonar menor.

En la Figura 2 se muestra el potencial efecto de una infección viral severa en una época temprana de la vida. La flecha indica el tiempo al que ocurre la infección viral que retrasa el crecimiento pulmonar, y se observa, como después de recuperarse, el crecimiento pulmonar sigue a lo largo de una trayectoria menor.

Información reciente sugiere que un estímulo inflamatorio generado por una exposición ambiental, por ejemplo, de alérgenos, tóxicos atmosféricos, etc. puede limitar el crecimiento pulmonar. Así, un grupo en Manchester, Inglaterra, diseñó un estudio bajo estrictos criterios de limpieza para reducir al mínimo la exposición al polvo doméstico como alérgeno debido a la presencia de ácaros. Encontraron que los niños en el ambiente controlado ambientalmente tuvieron una mejor función pulmonar a los tres años de edad que los niños "normales" cuyos hogares no fueron intervenidos. Esto a pesar de que la función pulmonar de ambos grupos era similar a las cuatro semanas de edad. Es decir, demostraron un efecto posnatal. La Figura 3 muestra esquemáticamente como este efecto puede afectar la función pulmonar a lo largo de la vida. A pesar de que estos efectos deben ser confirmados, los resultados sugieren que la medición de la función pulmonar puede ser

un biomarcador útil para evaluar los efectos adversos de la exposición ambiental sobre los pulmones.

El estudio óptimo sería incluir mediciones de la función pulmonar tan pronto después del nacimiento y a intervalos a lo largo de la infancia. A pesar de que la medición pulmonar esta actualmente restringida a un número especializado de

laboratorios, es posible medir la función pulmonar en etapas preescolares usando técnicas razonablemente simples. La técnica de la oscilación forzada al respecto promete ser de amplia utilidad durante la respiración tidal normal y no requiere maniobras respiratorias especiales, además proporciona información sobre la función de los conductos y sobre la función pulmonar.

BIOMARCADORES PARA EL MONITOREO DE LA EXPOSICIÓN INTRAUTERINA A PLAGUICIDAS EN COMUNIDADES RURALES

Souza, María Sol¹; Rovedatti, María Gabriela^{1,3}; Sanchez, Susana^{1,4}; Santa Cruz, Silvia²; Pechén de D'Ángelo, Ana María¹ y Gladis Magnarelli^{1,4}.

1. LIBIQUIMA. Facultad de Ingeniería.
2. Servicio de Tocoginecología, Hospital Área Programa Cinco Saltos.
3. Carrera de Psicología, Facultad de Ciencias de la Educación.
4. Escuela de Medicina, Universidad Nacional del Comahue, Buenos Aires 1400, 8300 Neuquén. Tel/fax: 0299-4490385. Contacto Gladis Magnarelli: E-mail: gmagnarelli@yahoo.com.ar

RESUMEN. María Sol Souza; María Gabriela Rovedatti; Susana Sanchez; Silvia Santa Cruz; Ana María Pechén de D'Ángelo y Gladis Magnarelli. **BIOMARCADORES PARA EL MONITOREO DE LA EXPOSICIÓN INTRAUTERINA A PLAGUICIDAS EN COMUNIDADES RURALES.** *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 69-72.* La prevención del daño por exposición a contaminantes ambientales requiere identificar biomarcadores que representen una medida del proceso toxicológico antes de la manifestación de daños irreversibles. Considerando la alta vulnerabilidad del período de gestación, este trabajo fue diseñado para evaluar el impacto de la exposición in utero a plaguicidas organofosforados (OP) y la utilidad de biomarcadores de exposición/efecto en tejidos fácilmente accesibles. Se entrevistaron 342 embarazadas del área frutícola del Alto Valle de Río Negro y Neuquén donde se alternan períodos de 6 meses de fumigación y receso. Se registraron características, hábitos y lugar de residencia materna, parámetros del neonato y de la placenta a término. Los estudios analíticos incluyeron colinesterasas sanguíneas, hemograma de las embarazadas y enzimas placentarias. Los datos fueron analizados por ANOVA regresión y correlación. La actividad de colinesterasa plasmática en época de fumigación disminuyó significativamente (18 %) y presentó asociación con la duración de la exposición. Tanto la actividad de acetilcolinesterasa (AChE) como catalasa (CAT) placentaria aumentaron en dicho período (40%) y la edad gestacional disminuyó en dos semanas. El perímetro cefálico aumentó por la residencia rural materna y por la fumigación en el hogar. Este parámetro se asoció con la actividad de CAT. Estos resultados indican que el uso combinado de la AChE y CAT placentarias, enzimas involucradas en eventos adaptativos, serían herramientas útiles en programas de monitoreo ambiental. Asimismo, corroboran que este tejido, el más accesible de la tríada madre – placenta – feto, muestra efectos acumulativos que reflejan el ambiente intrauterino.

ABSTRACT. María Sol Souza; María Gabriela Rovedatti; Susana Sanchez; Silvia Santa Cruz; Ana María Pechén de D'Ángelo y Gladis Magnarelli. **BIOMARKERS FOR MONITORING INTRAUTERINE ORGANOPHOSPHATE PESTICIDE EXPOSURE IN RURAL COMMUNITIES.** *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 69-72.* Improvement of children's health requires preventing environmental exposures and identifying predictive biomarkers that represent the toxicological process before irreversible injury appears. Considering the high vulnerability of the intrauterine development, this study was designed to investigate the impact of in utero exposure to organophosphate pesticides and biomarkers of early effects in easily accessible tissues. A cohort of 342 women living in the agricultural area of High Valley of Río Negro and Neuquén, where 6 month spraying and non spraying periods are alternated, were interviewed in order to characterize their demographic characteristics and lifestyle habits. Morphometric information about the offspring and placentas were recorded. The analytical studies included pregnant women hemogram, blood cholinesterases as well as placental enzymes activities. Data were analyzed by ANOVA, regression and correlation. During spraying season plasma cholinesterase diminished significantly (18%) and was associated to exposure length. In this period, placental acetylcholinesterase (AChE) and catalase (CAT) increased in a similar extent (40%) and gestational age diminished in two weeks. An increase in cephalic circumference was observed in newborns from women residents in rural areas and also in ones having indoors fumigation habits. This parameter was associated to CAT activity. These results indicate that the combined use of the placental AChE and CAT, enzymes involved in adaptative events, seems to be a useful tool in environmental monitoring programmes. Also, they corroborate that this tissue, the most accessible and available component of the triad mother-infant-placenta shows cumulative effects that reflect the intrauterine environment in which the newborn was developed.

Palabras clave: placenta, organofosforados, biomarcadores, catalasa, acetilcolinesterasa.

Key words: placenta, organophosphate, biomarkers, catalase, acetylcholinesterase.

INTRODUCCIÓN

En los individuos expuestos los plaguicidas, los cambios bioquímicos a nivel subcelular preceden a las disfunciones permanentes por lo que la prevención del daño requiere detectar estas alteraciones tempranas en tejidos fácilmente asequibles (1). Para tal fin se utilizan biomarcadores que representan una medida de la exposición subyacente y del proceso toxicológico. En el Alto Valle de Río Negro y Neuquén, considerado el mayor productor de peras y manzanas de Argentina, el período de aplicación intensiva de plaguicidas se extiende de seis a ocho meses. Entre los plaguicidas más usados predominan los organofosforados (OP) como el Metilazinfos, Fosmet, Clorpirifos y Dimetoato cuyos residuos aparecen en aguas superficiales y subterráneas en el período octu-

bre-marzo (2, 3) y presentan mayor persistencia en suelos (4). Esta dinámica ambiental, sumada a las características geomorfológicas (5) y climáticas, determina que el riesgo de exposición a estos compuestos no sólo alcance a individuos laboralmente expuestos sino a la población en general. Los niños constituyen el grupo social más vulnerable a los contaminantes ambientales y la exposición intrauterina resulta la primera vía de contacto, por lo que estos tóxicos pueden alterar el delicado equilibrio del sistema madre-placenta-feto. La placenta, con un rol central en la nutrición y crecimiento, la función endocrina y la biotransformación de drogas (6) representa una potencial fuente de información ya que refleja el ambiente intrauterino en el que se desarrolló el neonato (7). El objetivo de este trabajo fue estudiar el impacto

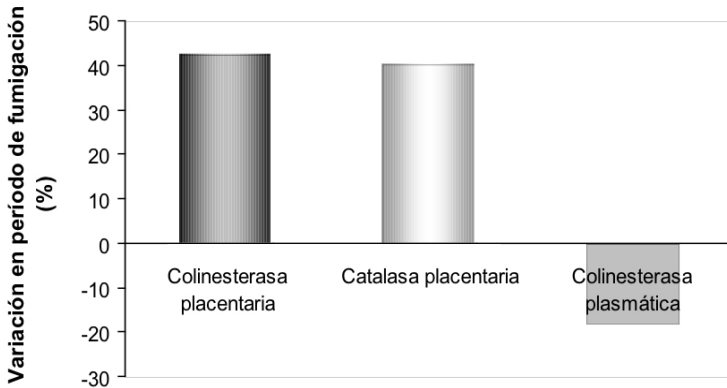


Figura 1. Biomarcadores de exposición/efecto en relación con la exposición a organofosforados en placenta y sangre de embarazadas. Datos expresados como porcentaje de variación en el período de fumigación respecto al período de receso. Colinesterasa placentaria, período de receso: n = 68, período de fumigación: n = 45, ANOVA, p < 0,0001. Catalasa placentaria, período de receso: n = 14, período de fumigación: n = 14, ANOVA, p < 0,0001. Colinesterasa plasmática, período de receso: n = 32, período de fumigación: n = 33, ANOVA, p < 0,01.

físicas, nivel educativo, hábitos de vida y residencia. Se registraron complicaciones en el embarazo, parámetros antropométricos del neonato, edad gestacional y peso de la placenta. Los estudios analíticos incluyeron hemograma y colinesterasas eritrocitaria y plasmática (8) de muestras de sangre obtenidas en los controles de rutina de la embarazada. El valor de la colinesterasa eritrocitaria se ajustó por el recuento de glóbulos rojos. En placenta a término se determinaron acetilcolinesterasa (9) y catalasa (10). Los datos se analizaron por ANOVA, regresión y correlación.

RESULTADOS

La exposición de las embarazadas a los OP fue evaluada mediante la determinación de colinesterasas sanguíneas. En la *Figura 1* se observa que durante el período de fumigación la colinesterasa plasmática disminuyó significativamente (18%). Esta disminución se correlacionó con la duración de la exposición (r = 0,36; p < 0,05). La colinesterasa eritrocitaria no presentó cambios significativos (datos no mostrados). Como se indica en esa figura, la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) y de la catalasa (CAT) placentaria aumentaron en forma altamente significativa (p < 0,0001) y en magnitud similar (40%) en el mismo período. La actividad de ambas enzimas placentarias se correlacionaron entre sí (r = 0,45; p < 0,0001).

En cuanto a los efectos sobre el neonato, se observó que la edad gestacional se redujo en dos semanas (*Figura 2*) en época de fumigación. Se registró un aumento del perímetro cefálico (PC) en los neonatos de las mujeres que vivían en áreas rurales y que fumigaban en el hogar (*Figura 3*). Este parámetro se correlacionó positivamente con la actividad de CAT (r = 0,50; p < 0,05).

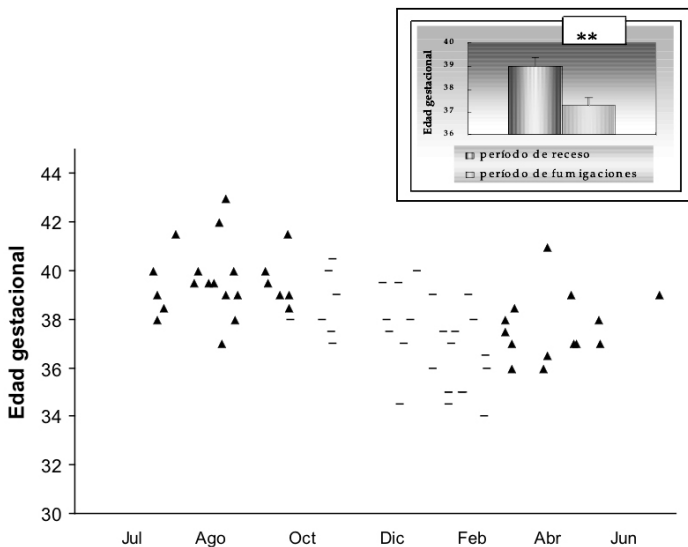


Figura 2. Variaciones estacionales de la edad gestacional, en semanas. Época de no fumigación: triángulos; época de fumigación: guiones. Inserto: medias ± ESM de cada período. ANOVA: ** p ≤ 0,001.

de la exposición intrauterina a OP en los neonatos de mujeres residentes en comunidades rurales y evaluar posibles biomarcadores de efecto en la placenta a término.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudió una cohorte de 342 embarazadas de entre 17 y 35 años asistentes al Hospital Público de Cinco Saltos, provincia de Río Negro, Argentina, que firmaron un consentimiento informado. Se excluyeron mujeres con hipertensión arterial, diabetes gestacional, enfermedades tiroideas, medicadas y con complicaciones en el embarazo. Se documentaron las características

DISCUSIÓN

La evaluación de la exposición materna residencial a OP evidenció que la actividad de la colinesterasa plasmática resultó inhibida en época de fumigación (*Figura 1*) y se correlacionó con la duración de la exposición. En coincidencia con reportes previos (11, 12), estos resultados corroboran que la colinesterasa plasmática es un indicador más sensible que la colinesterasa eritrocitaria. Sin embargo, aún no se ha reconocido un único biomarcador para establecer la exposición subcrónica en poblaciones de riesgo (13). Contrariamente a lo esperado, AChE placentaria aumentó significativamente (*Figura 1*) en el mismo período. El gen de AChE humano se expresa en múltiples tipos celulares y fases del desarrollo. Por procesamiento postranscripcional da origen a distintos productos proteicos, los cuales difieren en

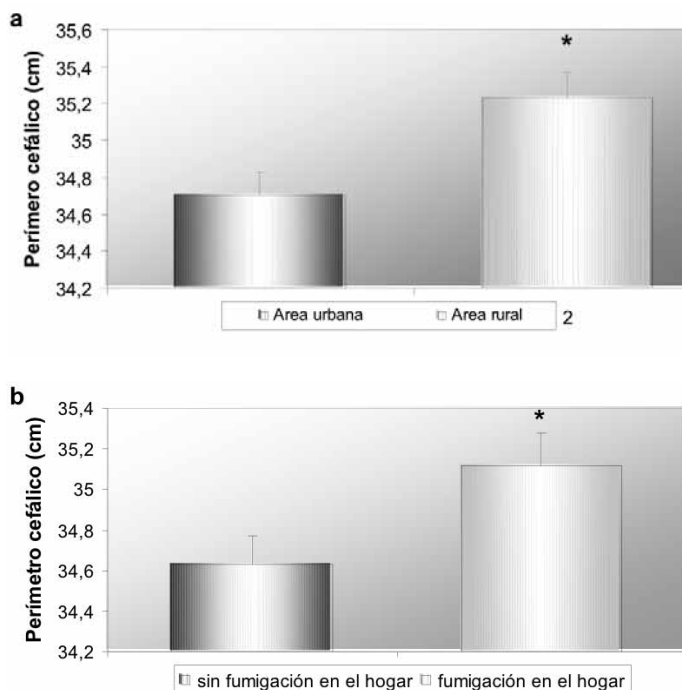


Figura 3 (a y b). Perímetro cefálico (cm) del neonato en relación con el área de residencia y el hábito de fumigación en el hogar. a: área urbana (n=115), área rural (n=179). b: sin fumigación en el hogar, (n=110), fumigación en el hogar (n=135), media ± ESM, ANOVA: * p ≤ 0,05.

el ensamblaje multimérico, la localización subcelular, el modo de inserción en la membrana plasmática y la modalidad de regulación en condiciones de estrés. La producción de la isoforma AChE-R, que se expresa en tejidos embrionarios y tumorales, es inducida en respuesta al estrés psicológico y por inhibidores de AChE (14). Estos hallazgos sugieren que el aumento de actividad que hemos verificado en las muestras de placenta se podría explicar por cambios en la respuesta transcripcional de los genes localizados en el "locus colinérgico" debidos a la exposición a OP. En concordancia con observaciones previas (15), el stress químico producido por los plaguicidas se verificó por el aumento de la actividad de CAT placentaria (Figura 1). Las especies reactivas de oxígeno que se generan por la exposición a estos agentes pueden dañar el corio-amnios y producir ruptura prematura de las membranas (16). De hecho, Nguyen et al. (17) reportaron que la exposición a plaguicidas aumenta el riesgo de nacimientos pre-término. Coincidentemente, nuestros resultados demuestran disminución en la edad gestacional en época de fumigación (Figura 2).

En cuanto al impacto de la exposición materna a OP sobre los parámetros antropométricos del neonato, nuestros resultados indican que el PC fue el más afectado. Se verificó un aumento asociado a la residencia rural materna y al hábito de fumigación en el hogar (Figura 3). También, Eskenazi et al. (18) establecieron un aumento pequeño en el PC y disminución de la edad ges-

tacional asociados con la exposición intrauterina a OP. El PC, que se correlacionó con la actividad de CAT, es considerado indicativo del tamaño cerebral y predictivo del IQ (coeficiente intelectual) y la habilidad cognitiva. Sumando esto a la información disponible sobre cambios neuroconductuales en animales de experimentación por exposición in utero a plaguicidas y a disfunciones en habilidades cognitivas de niños que viven en áreas agrícolas (19), se evidencia un nuevo aspecto a ser considerado en el estudio de los potenciales efectos a largo plazo.

En conclusión, este estudio reveló cambios en el PC y edad gestacional asociados a la exposición in utero a plaguicidas OP. Aporta además una nueva herramienta para los programas de monitoreo ambiental en áreas agrícolas: el uso combinado de la colinesterasa plasmática, la AChE y la CAT placentarias como biomarcadores.

Agradecimientos

Subsidios de la Universidad Nacional del Comahue y FONCYT. Se agradece la colaboración de los Bioqs. Norma Morales de Pujó y Alejandro Rodríguez en la obtención de las muestras.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

- Manzo, L.; A. Castoldi; T., Coccini and L., Prockop (2001). Assessing effects of neurotoxic pollutants by biochemical markers. Environ. Res. A 85, 31-36.
- Loewy, M.; V. Kirs; G. Caravajal; A. Venturino and A. M. Pechén de D'Angelo (1999). Groundwater contamination by azinphos methyl in the Northern Patagonic Region (Argentina). Sc. Total Environ. 225, 211-218.
- Loewy, M.; L. G. Carvajal; M. Novelli and A. M. Pechén de D'Angelo (2003). Effect of pesticide use in fruit production orchards on shallow ground water. J. Environ. Sci. Health. B38 (3), 317-325.
- Kirs, V.E. (2000) Dinámica y degradación de plaguicidas organo-fosforados en suelos del Alto Valle de Río Negro y Neuquén. Tesis de Maestría, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional del Comahue.
- Massolo, A. (1998). Municipio y desarrollo local en la región del Comahue. Ed. Educo, Neuquén.
- Rama Sastry, B.V. (1999). Human placental cholinergic system. Biochemistry and Pharmacology 53, 1577-1586.
- Stoll, C.; Y. Alembik; B. Dott; M.P. Roth (2003). Study of placenta of children born with congenital malformations. Annales de génétique 46, 1-5.
- Voss, G. and K. Sachsse (1970). Red cell and plasma cholinesterase activities in microsamples of human and animal blood determined simultaneously by a modified acetylcholine/DTNB procedure. Toxicology and Applied Pharmacology 16, 764-772.
- Ellman, G.L.; D.K. Courtney; V. Andres and R.M. Featherstone (1961). A new rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Biochem. Pharmacol 7, 88-95.

10. Beers, R.F.; I.W. Sizer (1952). A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *Journal of Biological Chemistry* 195, 133-140.
11. Dyer, S.M.; M. Cattani; D.L. Pisaniello; F.M. Williams; J.W. Edwards (2001). Peripheral cholinesterase inhibition by occupational chlorpyrifos exposure in Australian termicide applicators. *Toxicology* 169, 177-185.
12. Walker, B. and J. Nidiry (2002). Current concepts: organophosphate toxicity. *Inhalation Toxicology* 14, 975-990.
13. Wessels, D.; D.B. Barr. And P. Mendola (2003). Use of biomarkers to indicate exposure of children to organophosphate pesticides: implications for a longitudinal study of children's environmental health. *Children's Health. Environmental Health Perspectives*. 111, 1939-1946.
14. Grisaru, D.; M. Sternfeld; A. Eldor; D. Glick; H. Soreq (1999). Structural roles of acetylcholinesterase variants in biology and pathology. *Eur J Biochem*. 264, 672-686.
15. John, S.; M. Kale; N. Rathone and D. Bhatnagar (2001). Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes. *Journal of Nutritional Biochemistry* 12, 500-504.
16. Woods, J.R. (2001). Reactive oxygen species and preterm premature rupture of membranes. *Placenta* 22, 38-44.
17. Nguyen, N.; D.A. Savitz and J.M. Thorp (2004). Risk factors for preterm birth in Vietnam. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 86, 70-78.
18. Eskenazi, B.; K. Harley; A. Bradman; E. Weltzien; N.P. Jewell; D.B. Barr; E. Clement; C.E. Furlong; and N.T. Holland (2004). Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environmental Health Perspectives* 112 (10).
19. Guillette, E.A.; M.M. Meza; M.G. Aquilar; A.D. Soto and I.E. Garcia (1998). An anthropological approach to evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. *Environ Health Perspect*. 106, 347-353.

BIOMARCADORES DE EXPOSICIÓN A TABACO AMBIENTAL EN ARGENTINA

Vacchino, Marta Noemí^{1,2}; Velurtas, Susana María²; Salinas, Guillermo Pablo³; Colino, María Cristina¹

1 - Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Juan H. Jara". Ituzaingo 3520. 7600. Mar del Plata Argentina.

2 - Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata

3 - Laboratorio BAS.

Correspondencia: Dra. Marta N. Vacchino.

Charlone 172. Mar del Plata (7600). Argentina. e-mail: vacchino@mdp.edu.ar

ABSTRACT. Marta Noemí Vacchino; Susana María Velurtas; Guillermo Pablo Salinas; María Cristina Colino. **BIOMARKERS OF ENVIRONMENTAL TOBACCO SMOKE (ETS) EXPOSURE IN ARGENTINE.** *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (Suplemento): 73-74.* Health effects of smoking have been studied intensely and there is substantial evidence on the harmful consequences for health that produces. In the last 20 years the effect of environmental tobacco smoke has been studied and researchers as governmental agencies have concluded that involuntary smoking is one of the causes of lung cancer and cardiovascular illness in adults and of adverse consequences, like the syndrome of sudden death of the nursing, asthma, bronchitis and pneumonia in small children (1,2). Epidemiological questionnaires have been the usual method to determine exposition to environmental tobacco, but they present bias and low sensibility that can lead to misinterpretations of associations between exposition and illness (3,4). Cotinine, a metabolite from nicotine with a relatively short half life in plasma (about 20-30 hours), is useful as a biomarker for categorization and verification of a recent exposition (5). The goal of this work was to determine the level of exposition to environmental tobacco smoke in a group of adolescents of the city of Mar del Plata, Argentina through the measurement of the bio-

INTRODUCCIÓN

Los efectos del hábito de fumar han sido estudiados intensamente y se ha reunido sustancial evidencia sobre los efectos nocivos para la salud que este produce. En los últimos 20 años se ha estudiado además el efecto del humo de tabaco ambiental y tanto expertos como agencias gubernamentales han concluido que el fumar involuntario es una de las causas del cáncer de pulmón y la enfermedad cardiovascular en los adultos y de adversas consecuencias como síndrome de muerte súbita del lactante, asma, bronquitis y neumonía en niños pequeños (1,2).

Los cuestionarios epidemiológicos han sido el método usual para determinar la exposición al tabaco ambiental, pero presentan sesgos y baja sensibilidad que pueden llevar a interpretaciones erróneas de asociaciones entre exposición y enfermedad. (3,4).

El biomarcador cotinina, un metabolito de la nicotina con una relativamente corta vida media en plasma de 20-30 horas, es útil en la categorización y verificación de una exposición reciente (5). El objetivo de este trabajo fue determinar el nivel de exposición a tabaco ambiental en un grupo de adolescentes de la ciudad de Mar del Plata, Argentina a través de la medición de biomarcador cotinina en orina.

MATERIAL Y METODOS

Población de estudio

Adolescentes que han completado la escuela secundaria y se presentaron a revisión médica para ingresar a la Universidad en marzo-abril de 2004, que accedieron participar en el estudio (n=98).

Se realizó a cada participante una encuesta epidemiológica para conocer datos demográficos y status de exposición a tabaco y se solicitó una muestra de orina.

Detección cotinina

Las muestras de orina se conservaron en freezer a -70°C hasta su análisis. Se realizó extracción de la orina (25 ml) con 5 ml de cloroformo al que se agregaron 1 ml NaOH 5M, 8,5g de NaCl. Previa centrifugación, se tomó 4 ml de la fase clorofórmica, y se llevó a sequedad a baja temperatura en ausencia de luz. El extracto se redisolvió con 100 µl de la solución metanólica del estándar interno y se inyectó 1 µl en cromatógrafo.

Se realizó la técnica de CGL (cromatografía gas-liquida). Se utilizó un cromatógrafo SHIMADZU GC-17A - FID; Columna: DB-5 (J&W), 30 mts x 0.253 mm; Modo split. Programa de temperaturas empleado: temperatura inicial horno: 95 °C durante 2,0 min; Incremento de 20 °C/min hasta 290 °C, temperatura sostenida por 25 min; tiempo total de corrida: 36,75 min; temperatura de inyector: 250 °C; temperatura de detector: 300 °C. Se usó como standard externo (-) cotinina ALDRICH 98% y como standard interno piridina 1,638.10⁻⁴ g/ml. Se prepararon soluciones testigo mediante el agregado artificial de cotinina en diferentes proporciones a orina negativa previo al proceso de extracción, recibiendo el mismo tratamiento que las muestras. Se realizaron dos curvas de calibración una para concentraciones bajas del orden de las detectadas en fumadores pasivos y otra para concentraciones altas del orden de las encontradas en fumadores activos. El límite de detección alcanzado fue 3ng/ml. C.V=6,8 %

RESULTADOS

El grupo estuvo constituido por 98 adolescentes (37 varones- 37,8% y 61 mujeres- 62,2%) de los cuales 69 declararon ser no fumadores y 29 fumadores. El promedio de edad tanto para varones como mujeres fue 18,4 años, DS: 0,5 años.

La distribución de concentración de cotinina fue asimétrica, por lo que la tendencia central fue

mejor representada por la mediana y la dispersión por el rango intercuartílico.

Los fumadores presentaron una mediana y cuartiles (Q) de concentración de cotinina: 248,5 ng/ml, 19,9ng/ml (Q1)-653,5ng/ml (Q3), promedio 434,0 ng/ml, D.S.=445,5 ng/ml respectivamente y los no fumadores 14,4ng/ml, 0 ng/ml (Q1)-32,2ng/ml (Q3), promedio 26,8 ng/ml, D.S.=37,6 ng/ml.

No se observaron diferencias significativas en las medianas de cotinina entre sexos tanto en los fumadores como en los no fumadores. Como era esperable la concentración urinaria de cotinina en los fumadores fue alrededor de 17 veces mayor a la observada en aquellos que se declararon no fumadores y que estuvieron expuestos al tabaco ambiental. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. (Wilcoxon Sumrank para medianas: $z = 3,846$ $p < 0,001$).

Se detectó cotinina en la orina del 73,0% de los no fumadores. La distribución de cotinina en orina de no fumadores fue: 26 (26,5%) no detectable, 8 (8,2 %) de 1 a 9 ng/ml, 24 (24,5%) de 10 a 19 ng/ml, 27 (27,6%) de 20 a 49 ng/ml, 8 (8,2%) de 50 a 99 ng/ml y 5 (5,1%) 100 + ng/ml.

Todos los no fumadores declararon estar sometidos a exposición a tabaco ambiental, 28 horas semanales en promedio, mediana 20 horas, e identificaron la mayor exposición en los lugares de estudio (83,3%) y recreacionales (84,9%), en menor proporción en el hogar (47,0 %).

No hubo correlación entre las horas de exposición declaradas en los no fumadores y las concentraciones de cotinina encontradas en sus orinas. Hubo una percepción de exposición mayor a la que se detectó a través del biomarcador cotinina.

DISCUSIÓN

Los adolescentes no fumadores están fuertemente expuestos a tabaco ambiental. El 65,4% de ellos presentó concentraciones de cotinina urinaria mayores de 10 ng/ml. En general se considera que concentraciones urinarias hasta 10 ng/ml pueden ser explicadas por exposiciones incidentales al humo de tabaco, mientras que concentra-

ciones entre 10 a 49 ng/ml hablan de exposiciones moderadas y de 50 a 85 ng/ml de exposiciones severas (6,7).

La exposición percibida por los adolescentes no se correspondió con las concentraciones de cotinina detectadas, por lo que lo que el cuestionario mostró no ser la estrategia adecuada para estimar esta información.

La exposición de los jóvenes al tabaco es un factor de riesgo evitable, no sólo se deben implementar estrategias para reducir el consumo de tabaco sino también desarrollar métodos que permitan proteger a los no fumadores de la exposición involuntaria al humo de tabaco ambiental. Es necesario adoptar medidas protectivas del medio ambiente y las personas e intensificar la vigilancia epidemiológica de las enfermedades relacionadas.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Organización Panamericana de la Salud. (2000). La epidemia del tabaco. Publicación Científica N° 577. Washington, DC 20037, EUA. p. 23-31
2. U.S. Department of Health and Human Services. (1986). The Health Consequences of Involuntary Smoking: A Report of the Surgeon General. U.S. DHHS, Public Health Service, Centers for Disease Control. DHHS Publication No. (CDC) 87-8398.
3. Caraballo RS, Giovino GA, Pechacek TF. 2004. Self-reported cigarette smoking vs. serum cotinine among U.S. adolescents. *Nicotine Tob Res.*;6(1):19-25.
4. M Rebagliato. 2002. Validation of self reported smoking. *Journal of Epidemiology and Community Health*;56:163-164
5. Benowitz N. (1996). Cotinine as a biomarker of Environmental Tobacco Smoke Exposure. *Epidemiol Rev.*; 18 (2): 188-203.
6. E.J. Sampson, L.L. Needham, J.L. Pirkle and W.H. Hannon. (1994). Technical and Scientific Developments in Exposure Marker Methodology. *Clin. Chem.* 40: 1376-1384.
7. Bazylak G, Brózik H, Sabanty W. (2000) HPTLC screening assay for urinary cotinine as biomarker of environmental tobacco smoke exposure among male adolescents. *J Pharm Biomed Anal*; 24 (1): 113-23.

INDICES - INDEXES / VOLUMEN 12 (2004)**AUTORES - AUTHORS**

Aguilar Alonso HG	20	Larripa I	48
Aguilar M	13	López Guzmán D	34, 52
Aguirre JC	37	López CM	2
Álvarez G	55	Magnarelli G	69
Athanasiadou M	34, 52	Makris S	7
Athanassiadis I	52	Martín M	13
Barberena M	13	Martínez L	31
Barberis S	2	Martínez López W	31
Barone S Jr	7	Massolo L	13
Bergman, Å	34, 52	Méndez Acuña L	31
Bovi Mitre G	48	Messina V	37
Bradman A	63	Morador MJ	31
Brown RC	7	Mori C	44
Buka I	25	Moya J	7
Buosi D	20	Navoni JA	48
Busi L	13	Olivera M	48
Carballeda A	13	Palácios M	20
Carpenter DO	11	Pechén de D' Ángelo AM	69
Carrizales L	27	Pessoa da Silva A	20
Céspedes M	13	Piñeiro A	2
Chiapperini V	13	Porta A	13
Cianni N	13	Ramírez R	52
Cifuentes E	22	Ridolfi A	55
Cohen Hubal E	7, 17	Ríos C	22
Colino MC	73	Rodríguez Girault ME	55
Cortéz JE	22	Rothenberg SJ	22
de Freitas Filhote MI	20	Rovedatti MG	69
de Magalhães Câmara V	20	Salinas GP	73
De Otó L	37	Sanchez S	69
Díaz Barriga F	27, 34, 52	Santa Cruz S	69
Eskenazi B	60, 63	Selevan SG	7
Euling S	7	Sly PD	66
Fróes Asmus CIR	20	Sonawane B	7
Fuster T	31	Souza MS	69
González Cid M	48	Spinetto MV	37
González H	13	Sponton F	31
González MI	22	Thomas T	7
Grimaldo Rodríguez M	27	Thompson C	7
Harley K	63	Tomasina F	31
Hernández Jerez A	29	Tschambler J	48
Herrera C	34	Vacchino MN	73
Holland N	63	Veiga MM	22
Jasso Pineda Y	27	Velurtas SM	73
Jovel E	22	Villaamil Lepori E	48, 55
Kimmel CA	7	Wichmann F	13
Laborde A	31	Yáñez Estrada L	34, 52