

## CONTAMINACIÓN POR DDT. ASPECTOS CLINICOS Y TOXICOLÓGICOS.

M<sup>a</sup> S. GÓMEZ<sup>1</sup>, E. DORADO<sup>2</sup>.

### RESUMEN.

El DDT es un pesticida organoclorado de amplio uso. Se analizan diferentes cuestiones relativas a su actividad como contaminante ambiental y disruptor endocrino, así como su relación con diversos cuadros patológicos que afectan a la reproducción, la fertilidad, la precocidad sexual o la muerte súbita del lactante.

### INTRODUCCIÓN.

Los pesticidas o plaguicidas constituyen un amplio grupo de sustancias químicas cuya finalidad es el control de las plagas, entendiendo como tales los organismos nocivos que transmiten enfermedades, compiten con alimentos y/o dañan bienes económicos y culturales.

El primer plaguicida usado en los años cuarenta fue el DDT. Su presentación principal se basaba en su eficacia para la mayoría de las plagas y su casi inocuidad para el hombre y otros seres vivos. El

descubrimiento fue tan revolucionario y se consideró de tal trascendencia que valió a su descubridor, Paul Hermann Müller, el Premio Nobel de Medicina en 1948.

Cuando se empezó a notar su notable persistencia ambiental, llevaba usándose varios años y eran enormes las cantidades de estos compuestos que habían sido vertidas al ambiente. Su insolubilidad en agua y el alto coeficiente de partición es lo que va a determinar el elevado tiempo de permanencia en el ambiente. A partir de ese momento, en algunos países

---

1 Médico forense. Profesor Asociado de Medicina Legal y Forense. Universidad de Alcalá de Henares.

2 Médico forense. Colaborador UMH.

**Correspondencia:** M<sup>a</sup> Soledad Gómez. Clínica Médico-Forense de Alcalá de Henares. C/ Colegios, 4 -28801 Alcalá.

se prohibió su uso, en otros se restringió y en otros muchos se sigue utilizando por razones diversas, fundamentalmente de tipo económico.

En la actualidad se sabe que los pesticidas organoclorados, entre los que destaca por su enorme uso el DDT, son una importante fuente de contaminación ambiental debido a su persistencia en la naturaleza y a sus potenciales efectos en la salud. DDT y DDE son pesticidas liposolubles que se acumulan en tejidos grasos (por su liposolubilidad y su lento metabolismo) y que, por lo tanto, pueden estar presentes como contaminantes en productos alimentarios (carne, pescado, leche, queso y aceite, así como vegetales, frutas y granos o semillas). La exposición crónica de la población general tiene su origen, fundamentalmente, a través de la cadena alimentaria.

Es sabido que el contacto humano con productos químicos ambientales puede producirse por el aire, agua o los alimentos. Durante mucho tiempo la mayor atención se ha centrado en los contaminantes del agua, considerando los xenobióticos acuáticos como el principal marcador de contaminación ambiental. Este hecho retardó notablemente el conocimiento de los efectos tóxicos de los plaguicidas.

Sin embargo la lipofilia de los compuestos clorinados, como el DDT y algunos metales pesados hace que se acumulen en el ganado

y que los niveles observados en estos miembros de la cadena alimentaria sean superiores a los ambientales.

Algunos de estos contaminantes cuando pasan al aire ejercen de forma directa e *in situ* la primera acción de citotoxicidad. Para muchos de ellos el margen de seguridad es bajo o incluso inexistente.

En la cadena alimentaria, tanto en alimentos terrestres como acuáticos se puede producir una acumulación de contaminantes ambientales hasta alcanzar concentraciones tóxicas. Para que una determinada sustancia se acumule en organismos acuáticos constituyentes de la cadena alimentaria se necesitan por lo menos tres requisitos: un elevado coeficiente de partición en agua, estabilidad química del producto y sus metabolitos tanto en el agua como en los organismos de la cadena alimentaria y baja toxicidad para estos organismos intermedios en la cadena alimentaria. Estos requisitos son cumplidos a la perfección tanto por el DDT como por sus derivados, por lo que dan lugar al denominado *efecto de bioacumulación en la cadena trófica*.

En zonas expuestas durante mucho tiempo a este tipo de insecticidas, se ha observado que los niveles de DDT no se relacionan con la edad, mientras que sí lo hacen los de DDE, principal metabolito del DDT. Esto indica que el DDT es un buen reflejo de exposición reciente, mientras que el DDE es el derivado

que se acumula en el tejido graso y por lo tanto resulta de gran utilidad para el estudio de exposiciones prolongadas.

Dado que el DDT es liposoluble y se acumula en tejidos adiposos podría tener un papel en el metabolismo lipídico.

Aunque los niveles de DDT en tejido adiposo son el mejor marcador para determinar el grado de exposición, lo cierto es que resulta mucho más fácil la obtención de una muestra sanguínea. Sin embargo, la información que existe sobre la relación de DDE en tejido adiposo y suero es escasa e inconsistente, viendo que las diferencias de esta proporción varían según el procedimiento utilizado para la cuantificación. En mujeres no se observa alteración según paridad, historia de lactancia y otras características reproductivas.

La prohibición reciente de utilización de DDT y sus derivados en algunos países ha hecho que la determinación de niveles de estos metabolitos en leche materna muestre un apreciable descenso en los últimos años.

Por otro lado, el uso excesivo de DDT ha provocado la aparición de resistencias en muchos de los organismos diana contra los que se ha utilizado como ocurrió en los años ochenta en Israel frente al *pediculus capitis*, siendo este otro de los motivos por el que su uso se ha visto limitado en los últimos tiempos.

## ACCIÓN HORMONAL.

En los últimos cuarenta años se ha constatado la existencia de contaminantes químicos ambientales con efecto hormonal, comprobado sobre todo en modelos animales. Algunos de estos compuestos son estructuralmente similares a los estrógenos, por lo que se les ha llamado "estrógenos ambientales"

En términos generales, a estas sustancias químicas capaces de ejercer, por su estructura y composición, una función de modulación endocrina (con papel en la aparición de alteraciones en el aparato reproductor y déficits comportamentales en niños) se les ha denominado "disruptores endocrinos".

Un disruptor endocrino es una sustancia exógena que produce efectos adversos en la salud de un organismo íntegro o su progenie, secundariamente a los cambios en la función endocrina. Dado que la mayoría de estos disruptores poseen propiedades estrogénicas se denominan también xenobióticos estrogénicos o xenoestrógenos.

Muchas de estas sustancias han permanecido desapercibidas y solo se han descubierto al ponerse de manifiesto sus efectos acumulativos.

Los efectos de estas sustancias en el hombre resultan difíciles de definir, ya que al producirse exposición a varios agentes de forma simultánea, el efecto final es diferente

a la suma de cada uno, por lo que la individualización a veces no es posible.

El sistema reproductivo de hombre y mujer está regulado hormonalmente. Las alteraciones en la producción dinámica de las hormonas, su metabolismo y eliminación, así como su almacenamiento en determinados órganos diana se ha asociado con alteraciones fisiopatológicas del sistema reproductor. No obstante, a pesar de saber que los estrógenos son el grupo hormonal con mayor papel en la reproducción y en el proceso de fertilización, los mecanismos bioquímicos y la vía de interferencia de estos estrógenos ambientales aún no está perfectamente definida.

## **ESTRÓGENOS AMBIENTALES Y DDT.**

Los insecticidas órgano clorados se han considerado desde hace mucho tiempo como "estrógenos ambientales". Recientemente se ha identificado el DDE (metabolito del DDT) como un potente agonista de receptores androgénicos.

En respuesta a la acción estrogénica que posee, el DDT provoca síntesis proteica. En laboratorio, cuando se exponen células granulosas porcinas a dosis elevadas de DDE, se observa estímulo de la síntesis de progesterona, no ocurriendo los mismos efectos cuando las dosis de

exposición son menores. Este efecto surge como respuesta a la activación de la proteína kinasa A por alteración en la expresión genética del citocromo P450.

Sin embargo, no parece que este sea el único mecanismo de acción de estos estrógenos ambientales, ya que muchas de las alteraciones que se observan a nivel reproductor podrían deberse a acción sobre receptores androgénicos. De hecho la exposición a sustancias anti-andrógeno tiene acción similar al producido por sustancias estrogénicas.

De esta manera, los efectos endocrinos y reproductivos de estas sustancias químicas se podrían deber a su capacidad de:

- imitar el efecto de las hormonas endógenas.
- antagonizar el efecto de las hormonas endógenas-
- alterar la síntesis y el metabolismo de hormonas endógenas.
- alterar la síntesis y el metabolismo de los receptores hormonales.

## **DISRUPTORES ENDOCRINOS Y FUNCIÓN TIROIDEA.**

Son muy pocos los estudios en relación con los efectos de las sustancias químicas sintéticas sobre la función tiroidea y existe una gran controversia sobre su potencial efecto clínico.

En el hombre adulto, la exposición a bajos niveles de estas sustancias no parece tener efectos

negativos sobre la función tiroidea, mientras que la exposición, ocupacional o accidental, a niveles elevados, sí daría lugar a leves cambios tiroideos.

Así, la exposición a compuestos organoclorados, sobre todo bifenilos policlorinados altera los niveles séricos de hormonas tiroideas en el hombre. En cuanto al mecanismo de acción, se sabe que los órganos clorados tienen afinidad por el transporte sérico de la proteína transtiretina, pero la capacidad para interaccionar con receptores humanos tiroideos permanece desconocida.

## CUADROS PATOLÓGICOS

### ALTERACIONES EN LA REPRODUCCIÓN.

Los pesticidas de acción estrogénica pueden alterar los mecanismos reproductores y este efecto tiene lugar de forma acumulativa. La actuación simultánea de este tipo de sustancias provoca respuestas estrogénicas a dosis menores de las necesarias en caso de actuar de forma aislada.

La exposición ambiental a hidrocarburos clorados provoca en el caso de ratas incremento del número de abortos y endometriosis.

En las últimas décadas se han detectado en poblaciones humanas alteraciones reproductivas similares a las descritas en animales. Aunque en muchas ocasiones el origen de estas alteraciones permanece

desconocido, en otras se ha relacionado con exposición a pesticidas presentes en el agua de bebida. Las alteraciones descritas son: criptorquidia, alteraciones de la función sexual y carcinoma in situ de testículo.

### 1.- ABORTO ESPONTÁNEO.

Modelos animales asocian el incremento de aborto con exposición a insecticidas del tipo DDT, pero las investigaciones epidemiológicas de DDT y aborto espontáneo son inconsistentes. No obstante, en algunos estudios controlados se ha visto un incremento de riesgo potencial de aborto espontáneo dependiendo de niveles séricos maternos de DDE.

En un estudio efectuado en Heidelberg, Alemania (Gerhard, 1998), se vio que en algo más del 20% de mujeres que habían tenido abortos múltiples, los niveles de hidrocarburos clorados en sangre excedían los niveles de referencia obtenidos años anteriores. Sin embargo, sí se encontró una significativa asociación entre el aumento de estos niveles en sangre y cambios inmunológicos y hormonales, por lo que se puede afirmar que estos hidrocarburos pueden tener influencia en el curso de la gestación en algunos casos.

### 2.- AFECTACIÓN FETAL.

Los compuestos órgano clorados usados como pesticidas y en la industria química se secretan con la leche materna y se acumulan en el

tejido graso de los lactantes. También se pueden encontrar estos derivados halógenos en recién nacidos. Lo cierto es que de forma regular estas sustancias se encuentran en placenta, tejido graso subcutáneo fetal y en órganos fetales. Es por ello muy probable que puedan actuar en etapas precoces del desarrollo intrauterino.

### **2.1.- Nacimiento con bajo peso.**

El DDE, como metabolito del DDT ha sido relacionado con recién nacidos de bajo peso. Estudios recientes, realizados en EEUU, relacionan el uso de DDT con un aumento de nacimientos pretérmino y por lo tanto un aumento de la mortalidad infantil. Si esta relación fuera causal sería un factor más a tener en cuenta en la relación coste beneficio del control de estos vectores con DDT.

### **2.2- Malformaciones congénitas.**

Sustancias químicas que actúan como agonistas de receptores androgénicos o inhibidores de la esteroidogénesis fetal pueden inducir malformaciones reproductivas en humanos y en animales de laboratorio. Varios químicos ambientales se han expuesto a ratas y/o conejos a concentraciones fetales próximas a los niveles de exposición en algunos segmentos de población humana. Concentraciones similares a las medidas en el primer trimestre en tejidos humanos fetales a finales de los años sesenta se relacionan con

anomalías fetales. Hipospadias, agenesia de órganos sexuales accesorios se ha visto a dosis medias, mientras que el descenso de los testículos y agenesia epididimaria se ha visto a dosis elevadas.

Partiendo de la posibilidad de influencia de contacto a insecticidas órgano clorados, a partir de las concentraciones detectadas en grasa corporal, se pensó que podían actuar como factores etiológicos en casos de testículos no descendidos. Lo cierto es que en grasa se vio notable diferencia entre el grupo estudio y el control entre heptacloroepóxido (HCE) y hexaclorobenceno (HCB). Dado que la etiología de esta entidad es desconocida en la mayor parte de las ocasiones, la exposición prenatal a estrógenos exógenos es una plausible hipótesis. Sin embargo en un futuro habrá que contestar a algunas preguntas como: efecto de exposición a xenoestrógenos durante períodos específicos del desarrollo, probable papel de otras sustancias que se sospecha tienen actividad hormonal, potencial sinergismo de estos compuestos y diferencias en la susceptibilidad individual.

### **MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE.**

La concentración de plomo, cadmio y mercurio se estudió en un grupo de lactantes fallecidos sin causa aparente y, por lo tanto encuadrados en el denominado síndrome de muerte súbita del

lactante. Aunque los niveles observados en grupos urbanos superan a los de la población rural no son suficientemente significativos. A conclusiones similares se llega cuando la determinación en tejido graso subcutáneo se realiza sobre hidrocarburos clorados.

#### PRECOCIDAD SEXUAL.

En algunos casos en los que se ha estudiado precocidad sexual se ha podido relacionar con exposición previa a alteradores endocrinos estrogénicos, entre los que se pueden encontrar insecticidas órgano clorados como el DDT (Lieja, Bélgica, 2001)

#### FERTILIDAD MASCULINA.

En los últimos años ha tenido lugar una importante controversia sobre si los contaminantes ambientales en general y los hidrocarburos clorados en particular pueden tener algún efecto en la fertilidad masculina. Los insecticidas órgano clorados son muy persistentes en el ambiente y por lo tanto se prolonga durante mucho tiempo la exposición humana a estos compuestos. Además se encuentran universalmente en los fluidos corporales humanos.

En experimentos in vitro se ha visto que la fertilidad de ratones macho disminuye cuando han estado expuestos a compuestos órgano clorados. En el hombre se han observado cantidades detectables en fluidos relacionados con la reproducción como pueden

ser fluido folicular, seminal y moco cervical.

No se puede descartar que tenga efectos negativos sobre la acción de los espermatozoides en vivo porque en el tracto genital se pueden identificar otros compuestos órgano halogenados y se conoce poco sobre sus efectos sinérgicos.

La exposición intrauterina a algunas sustancias químicas de acción estrogénica, como el DDT, puede provocar efectos adversos en la diferenciación y función de los órganos genitales del feto macho. Experimentos en animales sugieren que la exposición ambiental a compuestos con actividad estrogénica afectan al sistema reproductivo y podría tener un importante papel en el descenso de la calidad del semen en general.

#### BIBLIOGRAFÍA.

- (1).- Bolt HM; Degen GH. "Comparative assessment of endocrine modulators with oestrogenic activity. Persistent organochlorine pollutants". Arch. Toxicol. 2002. Mayo 76 (4). 187-93.
- (2).- Braudt I; Berg C; Halldin K; Brunstrom B. "Developmental and reproductive toxicity of persistent environmental pollutants". Arch. Toxicol. Suppl. 1998; 20: 111-9. Review.
- (3).- Brien SE; Heaton JP; Racz WJ; Adams MA. "Effects of an environmental anti-androgen on erectile function in an animal penile erection model". J Urol. 2000. Apr 163(4).1315-21.
- (4).- Cocco P. "On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption

- health effects". *Cad. Saude Publica*. 2002. Marzo-abril 18(2) 379-402. Review.
- (5).- Danzo BJ.; "Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins". *Environ. Health Perspect*. 1997. Mar 105 (3) 294-301.
- (6).- Davies JE. "Pesticides and the environment changes in the effect of pesticides on man's health". *Bol. Oficina Sanitaria Panamá*. 1973. Junio 74(6) 480-90.
- (7).- Degen GH; Janning P; Wittsiepe J; Upmeyer A; Bolt HM. "Integration of mechanistic data in the toxicological evaluation of endocrine modulators". *Toxicologic Letter*. 2000. Febrero 28, 127 (1-3); 225-37.
- (8).- Gellert RJ; Heinrichs WL. "Effects of DDT homologs administered to female rats during the perinatal period". *Biol. Neonate*. 1975; 26 (3-4). 283-90.
- (9).- Gerhard I; Daniel V; Link S; Monga B; Runnebaum B. "Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages". *Environmental Health Perspective*. 1998. Octubre 106(10). 675-81.
- (10).- Hemingway J; Miller J; Mumcuoglu KY. "Pyrethroid resistance mechanisms in the head louse *Pediculus capitis* from Israel: implications for control". *Med Vet Entomol*. 1999. Feb; 13(1). 89-96.
- (11).- Kelce WR; Gray LE; Wilson EM. "Antiandrogens as environmental endocrine disruptors". *Reprod. Fertil. Dev*. 1998; 10(1) 105-11. Review.
- (12).- Krstevska-Konstantinova M; Charlier C; Craen M; DuCajo M; Heinrichs C; De Beaufort C. "Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides". *Hum Reprod* 2001. Mayo 16(5). 1020-6.
- (13).- Longnecker MP; Rogan WJ; Lucier G. "The human health effects of DDT and PCBS and an overview of organochlorines in public health". *Annu. Rev. Public Health*. 1997. 18, 211-44 (review).
- (14).- Olea N; Pazos P; Exposito J. "Inadvertent exposure to xenoestrogens". *Eur J Cancer Prev*. 1998. Febrero 7. Suppl. 1 517-23. Review.
- (15).- Palanza P; Morellini F; Parmigiani S; VomSaal FS; "Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on behavioral development". *Neurosci Biobehav Rev*. 1999. Nov 23(7) 1011-27. Review.
- (16).- Procianny RS; Da Costa ML; Schwartsman S. "Influencia de la contaminación ambiental de DDT en niveles sanguíneos en niños". *Boletín de Medicina Hospitalaria Infantil*. Méjico 1976. Nov-dic 33(6). 1247-50.
- (17).- Raju TN. "The Nobel chronicles 1948. Paul Hermann Müller (1899-1965)". *Lancet* 1999. Abril 3; 353 (9159). 1196.
- (18).- Siddiqui MK; Saxena MC; Mishra UK; Murti CR; Nay D. "Long-term occupational exposure to DDT". *Int Arch. Occupational Environmental Health*. 1981; 48(3). 301-8.
- (19).- Skakkebaek NE. "Endocrine disrupters and testicular dysgenesis syndrome". *Horm Res*. 2002. Junio 57. Suppl 43-52.
- (20).- Sohoni P; Sumpter JP. "Several environmental oestrogens are also anti androgens". *J Endocrinol*. 1998. Sep 158 (3); 327-39.
- (21).- Thomas JA. "Target organ toxicity: endocrine system. Introductory remarks: the testis". *Environ. Health Perspect*. 1981. Apr. 38; 3-4.
- (22).- Turusov U; Rakitsky U; Tomatis L. "Dichlorodiphenyl trichloroethane (DDT); ubiquity, persistence and risks". *Environ. Health Perspect*. 2002. Febrero 110 (2); 125-8. Review.
- (23).- VOS JG; Dybing E; Greim HA; Ladefoged O; Lambre C; Tarazona JV; Braudt I; Vethaak AD. "Health effects of endocrine disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation".