

Efectos teratógenos de la exposición a pesticidas

A. M. García García

*Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. E.U. Relaciones Laborales.
Avda. Tarongers s/n. 46022 Valencia.*

ABSTRACT

Experimental evidences, obtained from laboratory research, show reproductive toxicity for a wide number of pesticides pertaining to very different chemical families. However, epidemiologic studies, based mainly on the observation of people exposed in the real living conditions, have not conclusively shown these toxic effects on human beings. An epidemiological study has been carried out in Comunidad Valenciana to assess the relationship between congenital defects (teratogenicity) an pesticide exposure through agricultural activities. The study was done with a design of case-control study, in which children with congenital defects at birth (cases) and children without these defects born in the same dates and hospitals than cases (controls) were selected. The parents of cases and controls were personally interviewed in order to gathering information about past exposure to pesticides during a previously fixed risk period related to the pregnancy and about some other variables of interest. This research showed that women who have been working in agricultural activities during first trimester of pregnancy have a risk about 3 times higher to have a child with congenital malformations than women who have not been involved in such kind of work. On the other hand, paternal exposure, and mainly paternal direct handling of some specific pesticides, was also related to an increased risk to fathering children with congenital defects. This study has some limitations, but it points out clearly the need to keep on researching on this subject and it proposes some key research hypothesis for the future.

RESUMEN

Existen evidencias experimentales, obtenidas a partir de estudios en el laboratorio, de la toxicidad sobre la reproducción de una variedad de plaguicidas pertenecientes a familias químicas muy diferentes. Sin embargo, los estudios epidemiológicos, basados

principalmente en la observación de lo que sucede a las personas expuestas en condiciones reales, no han conseguido demostrar de forma concluyente tales efectos tóxicos en los seres humanos. En la Comunidad Valenciana se ha llevado a cabo un estudio con el objetivo de valorar la relación entre la aparición de malformaciones congénitas (teratogenicidad) y la exposición a plaguicidas a través de las actividades agrícolas. El estudio realizado fue del tipo de casos y controles, basado en la selección de niños con problemas de malformaciones congénitas al nacimiento (casos) y niños sin este tipo de problemas (controles) nacidos en las mismas fechas y hospitales que los casos. Mediante entrevista personal, se recogía de los padres de los niños información sobre la exposición a plaguicidas durante un determinado periodo relacionado con el embarazo y sobre otras variables de interés. En este trabajo se observó que las mujeres que habían trabajado en agricultura durante el primer trimestre del embarazo tenían un riesgo unas tres veces mayor de tener un hijo/a con malformaciones congénitas que las que no habían estado implicadas en este tipo de actividades. Por otra parte, también la exposición del padre, especialmente en relación con ciertos plaguicidas, se relacionaba con un incremento del riesgo de tener hijos con estos defectos. Este estudio presenta ciertas limitaciones, pero sus resultados sugieren claramente la necesidad de seguir investigando este tema y orientan hacia algunas hipótesis de investigación claves en el futuro.

1. Plaguicidas y salud

Los plaguicidas constituyen una amplia familia de compuestos químicos muy diferentes, muchos de ellos con un potencial efecto negativo sobre la salud de las personas expuestas a los mismos. Muchos de estos efectos negativos no son todavía bien conocidos (Hayes y Laws, 1991; Al-Saleh, 1994).

En términos técnicos, la FAO (Food and Agriculture Organization, Organización para la Alimentación y la Agricultura) propone la siguiente definición de plaguicidas:

“Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies no deseadas de plantas o animales que causan perjuicio o que interfieren de cualquier otra forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, madera y productos de madera o alimentos para animales, o que pueden administrarse a los animales para combatir insectos, arácnidos u otras plagas en o sobre sus cuerpos”

Se utilizan diferentes tipos de clasificaciones para los plaguicidas, debido a que bajo este término se incluye un número muy amplio de diferentes sustancias y combinaciones de productos. De hecho, se ha estimado que se han introducido al uso como plaguicidas alrededor de 1.600 sustancias activas diferentes, de las cuales unas 600 sustancias activas se encuentran actualmente en uso habitual. En total, estos productos se distribuyen bajo unas 5.000 marcas comerciales diferentes (Hayes y Laws, 1991).

En la Tabla 1 se presentan algunas de las distintas clasificaciones que se utilizan para los plaguicidas. Con frecuencia, estos productos se clasifican según su uso, es decir, según el objetivo con el que se aplican. Esta forma de agrupar los plaguicidas no resulta útil desde el punto de vista de sus efectos sobre la salud humana, ya que productos con muy diferente potencial tóxico pueden encontrarse agrupados bajo la misma categoría.

Una segunda forma de clasificación es según las principales familias químicas. En este sentido, nos acercamos más a los mecanismos de actuación de los diferentes compuestos y puede ser más interesante desde el punto de vista sanitario. Por ejemplo, los organofosforados comparten su capacidad para inhibir el funcionamiento de la enzima colinesterasa. Por su parte, los organoclorados tienden a acumularse en el organismo y se

eliminan muy lentamente (Al-Saleh, 1994). Sin embargo, también dentro de las mismas familias químicas existen diferencias muy notables en cuanto a la toxicidad. Así, entre los carbamatos, en general considerados como menos tóxicos que otras familias, se incluye el aldicarb, uno de los plaguicidas con mayor toxicidad aguda y que produce efectos graves sobre el sistema inmunológico (Hayes y Laws, 1991).

Según familias químicas	Según usos	Según toxicidad
Organoclorados	Insecticidas	Clase Ia (extremadamente peligrosos)
Organofosforados	Fungicidas	
Carbamatos	Herbicidas	Clase Ib (muy peligrosos)
Tiocarbamatos	Acaricidas	Clase II (moderadamente peligrosos)
Piretroides	Ne matocidas	Clase III (ligeramente peligrosos)
Derivados piridílicos	Rodenticidas	Otros
Derivados del ácido fenoxiacético	Larvicidas	
Derivados cloronitrofenólicos	Otros	
Triacinas		
Organomercuriales		
Otros		

Tabla 1. Clasificación de los productos plaguicidas.

La Organización Mundial de la Salud propone una clasificación de los plaguicidas en función de su riesgo para la salud (World Health Organization, 1988). Esta clasificación se revisa y actualiza periódicamente. Fundamentalmente se basa en el comportamiento tóxico de los plaguicidas estudiado en ratas en el laboratorio. Los animales son expuestos a los plaguicidas por vía oral y dérmica y se estima la *dosis letal 50 (DL50)* o dosis necesaria para producir la muerte al 50% de los animales expuestos. Esta clasificación tiene importantes limitaciones a la hora de valorar los potenciales efectos tóxicos para las personas. En primer lugar, es inevitable cierto grado de incertidumbre al extrapolar los resultados obtenidos en una especie animal a las personas. En segundo lugar, se basa exclusivamente en la toxicidad aguda, es decir, la que se produce de forma inmediata y se relaciona con dosis elevadas de exposición. Pero no dice nada acerca de los efectos a medio y largo plazo de exposiciones prolongadas a dosis moderadas, que suelen ser las habituales en las condiciones normales de utilización de estos productos por los seres humanos.

Por otra parte, los efectos de la utilización de los plaguicidas sobre la salud de las personas expuestas no vienen sólo determinados por los principios activos que se encuentran en la composición de las formulaciones comerciales. Con mucha frecuencia, estas formulaciones incluyen también otros productos que pueden resultar incluso más tóxicos que los propios principios activos plaguicidas. Por ejemplo, en muchos preparados se encuentran disolventes, con potencial neurotóxico y también asociados con alteraciones de la reproducción. Las dioxinas, una de las familias de productos químicos de mayor toxicidad conocida y también reconocidas como sustancias cancerígenas, son contaminantes habituales en algunas formulaciones, como por ejemplo los herbicidas derivados del ácido clorofenoxiacético (Al-Saleh 1994).

El conocimiento acerca de los efectos perjudiciales de los plaguicidas sobre la salud humana, muy especialmente en relación con los efectos a medio y largo plazo, es muy limitado (World Health Organization, 1990). Aunque es un área relativamente activa de investigación, todavía son muchas las lagunas en relación con los efectos de muchos

productos. En este sentido, resulta curioso recordar como el mismo producto por cuya síntesis Müller recibió el premio Nobel en 1948, está ahora prohibido en la mayoría de países desarrollados del mundo por las consecuencias ambientales y sanitarias de su enorme tendencia a la bioacumulación. Este mismo producto, el DDT (diclorodifenil-tricloroetano), era uno de los protagonistas principales de un libro ya mítico que produjo un gran impacto social y se relaciona con el origen del movimiento ecologista en todo el mundo: *Silent spring* (Primavera silenciosa), de Rachel Carson, advertía en los años 60 de los peligros de los plaguicidas sintéticos. Ahora, el DDT y determinadas familias de compuestos relacionados (plaguicidas y con otros usos) vuelven a ser protagonistas en otra publicación que también está produciendo un importante eco social: en *Nuestro futuro robado*, un grupo de investigadores encabezado por Theo Colborn analiza las posibles consecuencias de los disruptores endocrinos (es decir, sustancias que alteran el sistema regulación de la producción de hormonas en el organismo) sobre la salud humana.

En la Tabla 2 se presentan y comentan algunos de los principales efectos de los plaguicidas sobre la salud. Entre los mismos se encuentran las alteraciones del proceso reproductivo, bajo cuya denominación se clasifican procesos muy diversos que afectan desde la capacidad para concebir nuevos individuos hasta la viabilidad, el desarrollo y la salud de la descendencia antes y después del nacimiento.

Efecto sobre la salud	Comentarios
Muerte inmediata	Exposiciones muy intensas, generalmente accidentales o intencionadas.
Efectos agudos Lesiones ojos/piel Lesiones neurológicas Lesiones hepáticas Lesiones renales Lesiones pulmonares	Fundamentalmente debidos a exposiciones laborales. Relativamente bien conocidos.
Efectos crónicos Cáncer Alteraciones reproducción Neurotoxicidad Inmunotoxicidad	Evidencias mucho más limitadas. Potencialmente relacionados con exposición ambientales o laborales. Mecanismos patogénicos no totalmente comprendidos.

Tabla 2. Algunos efectos principales de los plaguicidas sobre la salud humana.

2. El proceso reproductivo

En el proceso de la reproducción intervienen diversos mecanismos biológicos, cuya alteración puede venir determinada por exposiciones del padre o de la madre, antes o después de la concepción y puede manifestarse en una amplia gama de efectos (Joffe, 1992). Algunos de los principales mecanismos de alteración del proceso reproductivo son los siguientes:

- Alteración del sistema endocrino u hormonal. El sistema endocrino u hormonal tiene importantes funciones de regulación de distintas fases del proceso reproductivo y existe una gran variedad de sustancias que pueden alterar su funcionamiento.

Entre las más populares últimamente se encuentran los denominados *disruptores endocrinos*, compuestos químicos que se encuentran frecuentemente como contaminantes del medio ambiente y que presentan la capacidad de alterar la producción y funciones hormonales del organismo. Algunos compuestos plaguicidas, como los organoclorados, tienen este efecto de disrupción endocrina.

- Alteración del proceso de gametogénesis. La gametogénesis es el proceso mediante el cual se generan y multiplican las células germinales masculina y femenina, es decir, el espermatozoide y el óvulo. Ambas células siguen procesos muy diferentes y su susceptibilidad a los diferentes agentes que pueden interferir su normal desarrollo es también distinta. Por ejemplo, es más probable que en el proceso de gametogénesis del varón se produzcan mutaciones o alteraciones del material genético de los espermatozoides que en el caso de la mujer. Por otra parte, ambos gametos, óvulo y espermatozoide, son sensibles a la acción de diferentes tóxicos que pueden producir alteraciones de la fertilidad.
- Alteración del proceso de implantación del óvulo fecundado o cigoto en el útero. Después de su fecundación, el denominado cigoto debe encontrar una serie de condiciones muy particulares que permitan su normal implantación y futuro crecimiento y desarrollo en el útero materno. Cualquier proceso que interfiera con toda la delicada secuencia de elementos que contribuyen a generar ese ambiente puede producir un fracaso reproductivo.
- Interferencia con el proceso de crecimiento y desarrollo del embrión/feto en el útero materno. Durante las primeras ocho semanas el embrión va a desarrollar la mayoría de aparatos y sistemas de su organismo. En este momento es especialmente sensible a cualquier agente tóxico que pueda llegarle a través de la sangre materna, en la que encuentra todos los nutrientes necesarios para su normal crecimiento. Desde el tercer mes hasta el final del embarazo, el feto sigue creciendo, aunque ya es más resistente a posibles interferencias con el desarrollo de sus órganos más vitales.
- Contaminación de la leche materna. Después de su nacimiento, el recién nacido sigue creciendo y desarrollando sus funciones vitales, por ejemplo en relación con el sistema nervioso central o su sistema inmunológico de defensa. El recién nacido es mucho más sensible que el adulto a sustancias tóxicas que puedan encontrarse presentes en la leche materna. Adicionalmente, la lactancia es un proceso natural de eliminación de determinadas sustancias acumuladas en el organismo de la mujer, como por ejemplo los compuestos organoclorados o los derivados de los metales.

Las diferentes alteraciones del proceso reproductivo pueden manifestarse a su vez de formas muy distintas. En ocasiones, un mismo proceso o agente puede producir interferencias a diferentes niveles, que van a manifestarse en diferentes manifestaciones también. Algunas de estas manifestaciones tienen lugar antes de la concepción del futuro hijo/a, como por ejemplo reducción de la libido, alteraciones de la menstruación o reducción de la fertilidad. Otras se presentarán después de la unión del óvulo y el espermatozoide, como por ejemplo aborto, muerte fetal, anomalías congénitas, nacido de bajo peso, prematuridad o cáncer u otras enfermedades infantiles o del adulto.

Los diferentes agentes y sustancias químicas que pueden afectar negativamente el proceso de la reproducción humana pueden actuar a través de exposiciones del padre o de la madre. En la Tabla 3 se presentan los diferentes momentos y mecanismos de alteración de la reproducción mediados por exposiciones paternas y maternas. Se trata de un campo de conocimiento poco desarrollado, en el que todavía es necesaria mucha más investigación. Precisamente uno de los pocos compuestos con un efecto reconocido sobre la reproducción masculina es el plaguicida DBCP (dibromocloropropano), un nematocida que causa infertilidad masculina. Se han descrito efectos reproductivos de muchos otros compuestos plaguicidas, pero en su mayoría no están confirmados. Entre los mismos, la capacidad teratogénica de estos compuestos constituye un área de espe-

cial interés por sus graves consecuencias sobre la vida y la salud de la descendencia humana (World Health Organization, 1990).

	Padre	Madre
Antes de la concepción	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos sistemas endocrino o nervioso central • Alteraciones genéticas o toxicidad sobre el proceso de la gametogénesis o sobre el espermatozoide / óvulo 	
Después de la concepción	<ul style="list-style-type: none"> • Contaminación del hogar • Presencia de toxinas en líquido seminal 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración ambiente uterino • Alteraciones genéticas y/o toxicidad sobre células del embrión/feto • Presencia de toxinas en la leche materna

Tabla 3. Mecanismos de alteración del proceso reproductivo mediados por exposición del padre y/o de la madre.

3. Malformaciones congénitas

Un teratógeno es un agente que puede producir alteraciones del desarrollo normal del embrión/feto. Estas alteraciones se denominan malformaciones o anomalías congénitas, e incluyen defectos estructurales, como la espina bífida o el labio leporino, alteraciones cromosómicas, como el síndrome de Down y alteraciones del metabolismo o del comportamiento humano.

Se estima que las anomalías congénitas afectan al 3% de los recién nacidos, y de ellos uno de cada tres ven amenazada su vida por la presencia del defecto. De hecho, las anomalías congénitas suponen la primera causa de muerte durante el primer año de vida en los países desarrollados y la quinta causa de años potenciales de vida perdidos en la población de estos países. Conforme se ha prevenido otras causas de incapacidad y mortalidad en la infancia, las anomalías congénitas han ido aumentando su importancia relativa, contabilizando actualmente entre el 20 y el 30% de las muertes infantiles (Shepard, 1992).

Las anomalías congénitas presentan una serie de características que justifican su prioridad como alteraciones prevenibles, tales como su comienzo muy temprano en la vida, su frecuente y grave morbilidad, su impacto como causa de mortalidad en la población infantil y las limitaciones actuales para su correcto tratamiento. Sin embargo, las probabilidades para la prevención se basan necesariamente en el conocimiento de los factores etiológicos para estos problemas de salud, que es todavía muy limitado. Se estima que entre el 60% y el 70% de las malformaciones congénitas son de causa desconocida (Brent y Beckman, 1990).

4. Plaguicidas y teratogénesis

Los estudios de experimentación con diferentes especies animales han puesto de manifiesto el potencial teratogénico de un elevado número de compuestos plaguicidas (García, 1997). En la Tabla 4 se presentan algunos de los efectos observados. Todos los ejemplos son referidos a compuestos plaguicidas actualmente en utilización en España. Por otra parte, un número también abundante de plaguicidas han demostrado su acción mutagénica, es decir, su capacidad para alterar el material genético (World Health Organization, 1990). En el caso de que esta alteración afectara a las células germinales

masculinas o femeninas, podría manifestarse también en forma de defectos congénitos en el futuro hijo/a (Joffe, 1992).

Derivados clorofenoxiacéticos: 2,4-D	Labio/paladar hendido Malformaciones esqueléticas
Derivados piridílicos: Paracuat	Malformaciones esqueléticas
Organofosforados: Dimetoato	Polidactilia, malformaciones urogenitales
Carbamatos: Carbaril	Malformaciones esqueléticas
Otras familias: Benomilo Hexaclorobenceno	Malformaciones ojos, sistema nervioso Malformaciones renales

Tabla 4. Algunos ejemplos de plaguicidas actualmente en utilización en España que han demostrado efectos teratogénicos en alguna especie animal.

Sin embargo, la extrapolación de las observaciones realizadas en el laboratorio al ser humano es siempre difícil, y lo es especialmente en el caso de las alteraciones de la reproducción debido, entre otras razones, a las diferencias substanciales de este proceso entre las distintas especies animales.

Los estudios epidemiológicos intentan subsanar estas dificultades observando lo que sucede en las personas en las condiciones habituales de exposición a los diferentes agentes ambientales. Pero en muchos casos, el conocimiento que podemos obtener a través de estos estudios es también limitado por problemas propios del diseño y la ejecución de este tipo de estudios (Rothman, 1986).

En relación con los efectos teratogénicos de los plaguicidas, algunas de las evidencias disponibles proceden de los estudios realizados con la población expuesta durante la guerra de Vietnam, en la que se utilizaron toneladas de herbicidas produciendo niveles de exposición muy elevados tanto en los civiles como en los soldados de ambos ejércitos (Sterling y Arundel, 1986). También se han llevado a cabo abundantes estudios con trabajadores implicados en los procesos de producción de plaguicidas producción o expuestos a través de su utilización en actividades agrícolas (García, 1998). En general, no se puede concluir en ningún sentido acerca de los efectos teratogénicos de estas sustancias. Los estudios epidemiológicos realizados suelen presentar problemas tales como limitaciones en la medida de la exposición, la no consideración de otras variables y factores que pueden interferir y modificar la asociación de interés o un número insuficiente de sujetos en el estudio.

La exposición a plaguicidas en la población puede proceder de un número muy variado de fuentes. Se puede producir exposición ambiental a plaguicidas por la presencia de residuos en los alimentos, por contaminación del agua o del aire, o por la contaminación del hogar producida por la introducción de restos de plaguicidas a través de la ropa u otros utensilios contaminados durante la manipulación de estos compuestos en el trabajo (World Health Organization, 1990). Estrictamente, es difícil encontrar una población o grupo "no expuesto" a estos productos por alguna de las diferentes vías existentes, aunque se trate de niveles muy bajos. La medida de la exposición en epidemiología es clave para valorar la existencia de una asociación o riesgo entre un determinado agente, sustancia o producto y una determinada alteración. Sin embargo, las diferentes

estrategias para caracterizar la exposición de interés no siempre resultan adecuadas y en muchas ocasiones son de limitada validez para estimar la dosis que ha absorbido el sujeto y que ha podido estar relacionada con las alteraciones que se están valorando. En la Tabla 5 se presentan algunos ejemplos de diferentes aproximaciones para la medida de la exposición a plaguicidas con ejemplos de estudios en los que se han utilizado estas estrategias.

Medición directa de la exposición	Ejemplos
Medida en el ambiente exterior de las personas	Niveles de aire de DBCP medidos en una fábrica (Whorton y Foliart, 1983)
Cantidad real del agente que entra en contacto con el cuerpo humano	Parches de exposición adheridos a diferentes partes del cuerpo de aplicadores (de Cock <i>et al.</i> , 1995)
Dosis que realmente entra en el organismo	Nivel de organoclorados en sangre (Saxena <i>et al.</i> , 1980)
Dosis presente en los lugares específicos de acción del agente en el organismo	Concentración de DDE (metabolito del DDT) en tumores mamarios con receptores estrogénicos (McDuffie, 1994)
Medición indirecta de la exposición	Ejemplos
Ocupación (registros, encuestas)	Grupo de ocupación "agricultor" según clasificación del Registro de Malformaciones Congénitas (Hemmirki <i>et al.</i> , 1980)
Tareas/determinantes (en encuestas)	Frecuencia de utilización de plaguicidas "regular" u "ocasional" (Tikkaenen y Heinenon, 1991)
Matrices cultivo-exposición	Tipos y cantidades de plaguicidas utilizados en viñedos en el período 1950-1988 según libros de registro (Daires <i>et al.</i> , 1993)
Matrices empleo-exposición	Exposición a diferentes tipos de plaguicidas presente/ausente para diferentes ocupaciones según matriz (Lin <i>et al.</i> , 1994)
Encuestas + expe rto s	Probabilidad de exposición a diferentes plaguicidas según información recogida en cuestionarios específicos (Segnan <i>et al.</i> , 1996)

Tabla 5. Diferentes estrategias para medir la exposición a plaguicidas utilizadas en los estudios epidemiológicos.

La revisión de la evidencia epidemiológica disponible en relación con la capacidad de los plaguicidas para producir anomalías congénitas no permite confirmar ni descartar dicho efecto (García, 1998). La evidencia del laboratorio nos confirma la plausibilidad biológica de este efecto en el caso de muchos productos plaguicidas diferentes actualmente en utilización y también la plausibilidad de los mecanismos biológicos propuestos para explicar dicho efecto, aunque todo ello todavía no está demostrado en las personas. En un reciente estudio llevado a cabo en la Comunidad Valenciana pretendimos aportar nuevas evidencias a éste área de investigación.

5. Estudio en trabajadores agrícolas de la Comunidad Valenciana

Este estudio se diseñó y llevó a cabo con el objetivo de valorar si la exposición del padre y/o de la madre a determinados plaguicidas, en particular en relación con actividades agrícolas, y durante periodos relevantes en relación con la concepción y el embarazo, aumenta la probabilidad de tener un hijo/a con ciertas malformaciones congénitas (García *et al.*, 1997a, García *et al.*, 1997b). Los objetivos específicos del estudio se plantearon en los siguientes términos:

- Desarrollar y aplicar una estrategia para medir la exposición a plaguicidas a través de actividades agrícolas utilizando un cuestionario específico y la revisión del mismo por expertos.
- Cuantificar la asociación entre determinadas malformaciones congénitas y el trabajo agrícola, ajustando por otras variables que puedan relacionarse con el efecto de interés.
- Evaluar dicho riesgo para familias y componentes activos específicos de plaguicidas.
- Evaluar dicho riesgo para grupos específicos de malformaciones congénitas.
- Discutir los potenciales sesgos del estudio y comunicar las principales conclusiones de la investigación.

Esta investigación se llevó a cabo mediante un estudio del tipo de casos y controles, seleccionándose niños con anomalías congénitas (casos) y niños sin estos defectos (controles) en ocho hospitales públicos de la Comunidad Valenciana que cubren las principales zonas de agricultura intensiva. El periodo de selección de los sujetos se extendió durante los años 1993 y 1994 y se incluyeron niños nacidos vivos menores de un año de edad. Las malformaciones incluidas fueron alteraciones del sistema nervioso, cardiovasculares, hendidura oral, hipospadia, epispadia y anomalías osteomusculares. Por cada caso seleccionado con algún tipo de estas anomalías congénitas se eligió como control un niño sin defectos. En total se incluyeron 261 casos y un número igual de controles.

A continuación se contactó telefónicamente con los padres de ambos grupos de niños y se les pasó un cuestionario en el que se recogía información detallada sobre la historia reproductiva de la madre, los antecedentes familiares de la pareja, la historia del embarazo del niño seleccionado, el padecimiento previo de enfermedades, el consumo de medicamentos, tabaco y alcohol en ambos cónyuges y su edad, nivel de estudios, nivel socioeconómico e historia laboral.

A los padres o madres que habían estado expuestos a actividades agrícolas durante un periodo de riesgo alrededor de la concepción y/o el embarazo del niño seleccionado (tres meses antes de la concepción y/o primer trimestre del embarazo para el padre y un mes antes de la concepción y/o primer trimestre del embarazo para la madre) se les encuestaba a continuación mediante entrevista personal y se recogía información detallada sobre las características de las tareas agrícolas desarrolladas, poniendo especial énfasis en la manipulación de plaguicidas durante dicho periodo de riesgo. La exposición a plaguicidas se analizó según diferentes aproximaciones: implicación en actividades agrícolas, manipulación directa de plaguicidas y manipulación de determinadas familias químicas y compuestos activos. Este último análisis sólo pudo ser realizado en el caso de los padres, debido a que el número de mujeres que declararon haber manipulado directamente plaguicidas durante el periodo de riesgo fue muy bajo.

En la encuesta de exposición se recogía información sobre las siguientes variables: el tipo de cultivos en el que se había trabajado, la localización de estos cultivos, los periodos de tiempo en los que se había trabajado en los mismos, si se habían realizado en dichos cultivos tratamientos con plaguicidas y en qué momentos, la duración de estos tratamientos, las tareas que había desarrollado el encuestado en relación con los tratamientos y, en caso de haber estado implicado directamente en los mismos, qué equipos se habían utilizado y qué productos. Se recogía también información respecto a la preparación de mezclas de plaguicidas, las prácticas de lavado de la ropa de trabajo, el alma-

cén de los productos y los equipos utilizados durante los tratamientos, la limpieza de los equipos, la higiene personal, la utilización de prendas de protección personal durante los tratamientos, el padecimiento previo de algún problema de salud relacionado con la manipulación de plaguicidas y el conocimiento y las actitudes relacionados con los riesgos derivados del manejo de plaguicidas.

Los cuestionarios de los trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas eran secundariamente evaluados por dos expertos que, en base a la información recogida en dichos cuestionarios, cuantificaban el nivel de exposición de manera que se pudieron considerar posteriormente tres categorías de sujetos en relación con el análisis según manipulación directa de plaguicidas (familias y principios activos específicos): no expuestos, expuestos a niveles bajos/medios y expuestos a niveles altos.

Algunos de los principales hallazgos obtenidos en este estudio se pueden resumir como sigue:

- Los resultados obtenidos en esta investigación son compatibles con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas en hijos de mujeres que han trabajado en actividades agrícolas durante un mes antes de la concepción y primer trimestre embarazo. Este riesgo es más de tres veces mayor en dichas mujeres expuestas (la medida epidemiológica para la estimación del riesgo en los estudios de casos y controles, la *odds ratio*, era igual a 3,16, siendo sus intervalos de confianza al 95% 1,11 y 9,01).
- Los padres que declararon haber manipulado directamente plaguicidas también presentaron un pequeño aumento del riesgo de tener hijos con anomalías congénitas en comparación con los que no habían tenido dicha exposición. En este caso, el aumento del riesgo no llegaba al 50% (el valor de la *odds ratio* fue de 1,48, con intervalos de confianza al 95% entre 0,82 y 2,68). Para los padres, el periodo de riesgo de la exposición está menos claro.
- El aumento del riesgo podría estar principalmente relacionado con malformaciones del sistema nervioso, labio/paladar hendido y malformaciones múltiples en el caso de la madre, y sistema nervioso y defectos osteomusculares en el caso del padre, aunque el limitado número de sujetos en el estudio no permitió llevar a cabo un análisis adecuado a este nivel.
- En cuanto al tipo de productos plaguicidas que se relacionaban principalmente con el aumento del riesgo en los padres, el análisis de la exposición a este nivel, y especialmente el análisis basado en la valoración de las encuestas por parte de los expertos, permitió identificar asociaciones elevadas y consistentes en relación con la manipulación de aceites minerales, derivados piridílicos (diquat y paraquat), compuestos inorgánicos (principalmente derivados del cobre) y el herbicida glufosinato.

Este estudio epidemiológico presenta algunas limitaciones que se deben considerar a la hora de valorar los resultados obtenidos. En primer lugar, el tamaño de la muestra de sujetos en el estudio resultó insuficiente en algunas etapas del análisis, especialmente en las más específicas (por ejemplo, para el análisis según tipos de defectos y tipos de plaguicidas utilizados). En este sentido, en algunos de los resultados obtenidos no se puede descartar el efecto del azar. Por otra parte, la recogida de información a través de cuestionarios no está exenta de omisiones, problemas de recuerdo y otras fuentes de error que pueden también limitar la validez de las observaciones.

Sin embargo, los resultados relativos al aumento del riesgo en las madres expuestas

a tareas agrícolas (en las que se puede producir exposición secundaria a plaguicidas, por ejemplo, a partir de la entrada en campos que han sido recientemente tratados o de la presencia, aunque no implicación activa, durante los tratamientos), así como la identificación de compuestos y familias químicas específicas que pueden estar asociadas con la aparición de efectos teratogénicos mediados por exposición paterna, merecen la realización de estudios más específicos que pongan a prueba la consistencia de estos hallazgos.

REFERENCIAS

- Al-Saleh, I. A. 1994. Pesticides: a review article. *J. Envi. Pathol. Toxicol. Oncol.*, **13**: 151-161.
- Brent, R. L. y Beckman, D. A. 1990. Environmental teratogens. *Bull. NY. Acad. Med.*, **66**: 123-163.
- Daires, J. P., Momas, I., Bernon, J. y Gremy, F. 1993. A vine-growing exposure matrix in the Hérault area of France. *Int. J. Epidemiol.*, **22** (Suppl. 2): S36-S41.
- de Cock, J. S., Kromhout, H., Heederik, D. y Burema, J. 1995. Subjective assessment of pesticide exposure in fruit growing by experts. En: *Exposure to pesticides of fruit growers and effects on reproduction: an epidemiological approach* (J.S. de Cock). CIP-Data Koninklijke Bibliotheek; Den Haag.
- García, A. M. 1997. *Pesticide exposed workers in a mediterranean agricultural area and congenital malformations. A case-control study*. Tesis doctoral. London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London.
- García, A. M., Benavides, F. G., Fletcher, A. C. y Orts, E. 1997a. Plaguicidas y malformaciones congénitas: análisis según exposición del padre a familias químicas y sustancias activas. *Gaceta Sanitaria*, **11** (Supl.1): 29.
- García, A. M., Benavides, F. G., Fletcher, A. C. y Orts, E. 1997b. Trabajo agrícola, exposición a plaguicidas y malformaciones congénitas: estudio de casos y controles en C. Valenciana. *Gaceta Sanitaria*, **11** (Supl.1): 79.
- García, A. M. 1998. Occupational exposure to pesticides and congenital malformations: a review of mechanisms, methods and results. *Am. J. Ind. Med.*, **33**: 232-240.
- Hayes, W. J. y Laws, E. R., eds. 1991. *Handbook of Pesticide Toxicology*. Academic Press; San Diego.
- Hemminki, K., Mutanen, P., Luoma, K. y Saloniemä, I. 1980. Congenital malformations by parental occupation in Finland. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **46**: 93-98.
- Joffe, M. 1992. Epidemiology of occupational reproductive hazards: methodological aspects. *Rev. Epidemiol. et Santé. Publ.*, **40**: S17-S25.
- Lin, S., Marshall, E. G. y Davidson, G. K. 1994. Potential parental exposure to pesticides and limb reduction defects. *Scand. J. Work Environ. Health*, **20**: 166-179.
- McDuffie, H. H. 1994. Women at work: agriculture and pesticides. *J.O.M.*, **36**: 1240-1246.
- Rothman, K. J. 1986. *Modern Epidemiology*. Little, Brown and Company; Boston.
- Saxena, M.C., Siddiqui, M.K.J., Bhargava, A.K., Seth, T.D., Krishnamurti, C.R. y Kutty, D. 1980. Role of chlorinated hydrocarbon pesticides in abortions and premature labour. *Toxicology*, **17**: 323-31.
- Segnan, N., Ponti, A., Ronco, G., Kromhout, H., Heederik, D., de Cock, J., Bosia, S., Luccoli, L., Piccioni, P., Seniori-Costantini, A., Miligi, L., Scarpelli, A., Mariotti, M., Scarnato, C. y Morisi, L. 1996. Comparison of methods for assessing the probability of exposure in metal plating, shoe and leather goods manufacture and vine growing. *Occupational Hygiene*, **3**: 199-208.
- Shepard, T.H. 1992. *Catalog of teratogenic agents*. Johns Hopkins University Press; Baltimore.
- Sterling, T.D. y Arundel, A.V. 1986. Review of recent Vietnamese studies on the carcinogenic and teratogenic effects of phenoxy herbicide exposure. *Int. J. Health Serv.*, **16**: 265-278.

- Tikkanen, J. y Heinonen, O.P. 1991. Maternal exposure to chemical and physical factors during pregnancy and cardiovascular malformations in the offspring. *Teratology*, 43: 591-600.
- Whorton, M.D. y Foliart, D.E. 1983. Mutagenicity, carcinogenicity and reproductive effects of dibromochloropropane. *Mutation Res.*, **12**: 13-30.
- World Health Organization. 1988. *The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 1988-1989*. REPORT WHO/VBC/88.953. Division of Vector Biology and Control; Geneva.
- World Health Organization. 1990. *Public health impact of pesticides used in agriculture*. World Health Organization Office of Publications; Geneva.