

# **RIESGOS EN SALUD OCUPACIONAL Y LA SALUD REPRODUCTIVA DE MUJERES Y HOMBRES**

**Irene Figa-Talamanca**

**Univerisidad de Roma La Sapienza. Roma. Italia**

## **INTRODUCCIÓN**

La preocupación de que la exposición ambiental y laboral, podría producir daño a la salud reproductiva humana, no es un asunto nuevo. En todas las culturas existen creencias sobre lo que potenciar o dañar la reproducción de hombres y mujeres y el bienestar de feto con prescripciones o prohibiciones sobre nutrición, actividad física, trabajo y otras conductas. La renovada preocupación e de interés en esta área de investigación, puede estar relacionada con algunas razones: - En primer lugar el aumento de la conciencia y preocupación de la opinión publica y de las personas expuestas en su trabajo bajo los efectos de los contaminantes ambientales sobre la salud. Considerando las dimensiones presentes y futuras de la contaminación ambiental, esta preocupación sigue injustificada. El problema va a ser cada vez mas grave en los países menos desarrollados, donde las industrias menos saludables y los contaminantes ambientales están siendo exportados, y donde las medidas preventivas son habitualmente menos estrictas. Un ejemplo de esta situación es el uso masivo de los pesticidas. Aunque existen muchos estudios sobre este problema en los pauses desarrollados, donde las exposiciones son relativamente bajas, sabemos muy poco sobre sus efectos en los países en desarrollo. Un estudio realizado en Colombia de 58 compañías de floricultura, con un total de 8.867 trabajadores y 14.000 embarazos, demostró un incremento del riesgo para todos los embarazos entre mujeres y hombres expuestos (Tabla 1).

- Otra razón es que muchas mas mujeres tanto en los países occidentales como en los menos desarrollados están trabajando en trabajos que estaban previamente reservados a los hombres porque se consideraban poco saludables o más peligrosos, (ej. bomberos, mineros, policías, etc.), y esto plantea preguntas sobre los posibles efectos en la salud de sus hijos.

- Finalmente, a pesar del enorme progreso en seguridad y supervivencia de madres y hijos, persiste alguna patología reproductiva y esta podría incluso estar en aumento. Se estima que un alto porcentaje de concepciones ( 60-70%), se pierden en las primeras pocas horas o días de su vida. Otro 10-

15% son eliminados dentro del tercer mes de la gestación (aborto espontáneo), y un 5-10% de los niños nacen prematuramente, y un 1% presenta alguna malformación congénita grave (Tabla 2). La prevalencia de malformaciones congénitas no está bien definida y probablemente va a disminuir dado que hay un mejor diagnóstico prenatal. Sin embargo, algunas deformaciones congénitas (ej. hipospadias, anomalías anatómicas de las extremidades y otras anomalías estructurales), están aumentando, mientras que las causas de malformaciones congénitas y de pérdidas del embarazo siguen siendo desconocidas.

Tabla 2. PREVALENCIA ESTIMADA DE PATOLOGÍA REPRODUCTIVA DE 100 CONCEPCIONES DESEADAS, SE ESTIMA QUE:

60-70% ACABAN EN UNA PÉRDIDA PRECOZ DEL EMBRIÓN 10-15% ACABAN EN UNA PÉRDIDA FETAL (ABORTO ESPONTÁNEO CLÍNICO) 20-25% ACABAN EN EL NACIMIENTO (DEL QUE UN 1% HA NACIDO MUERTO) 5-10% ACABAN EN PARTO PREMATURO (PP) 5% DE LOS NACIMIENTOS PRESENTAN ALGUNA MALFORMACIÓN CONGÉNITA, DE LOS CUALES UN 1% SON GRAVES.

Además de esto, existe actualmente un creciente debate sobre los posibles efectos de los agentes ambientales en la fertilidad masculina, atribuidos al estilo de vida moderno y a la contaminación ambiental. Aunque las evidencias no sean concluyentes, la cuestión es de un gran interés científico y práctico.

### ALGUNOS PROBLEMAS METODOLÓGICOS

Como en todas las áreas de la epidemiología aquí también la naturaleza observacional del método plantea un gran número de limitaciones. En los estudios con animales tanto las exposiciones como las consecuencias que tiene sobre la reproducción se pueden resumir bien. El epidemiólogo tiene que recoger los datos que estén disponibles, tanto sobre la exposición como sobre los resultados. Él o ella, también tienen que enfrentarse con los problemas de poder estadístico, con algunos problemas reproductivos que son relativamente raros.

Las exposiciones están muy poco definidas tanto en el espacio como en el tiempo. En el contexto laboral, los datos sobre exposición son mejores habitualmente que aquellos referentes a la exposición en comunidades enteras, donde tanto los límites de la exposición como el tiempo en que se producen están a menudo mal definidos. Pero incluso aquí, la definición de la exposición se puede deducir como mucho de una evidencia indirecta, como historias del trabajo, cuestionarios, definición del trabajo, matrices de exposición al trabajo, informes del empresario y de forma más rara de la monetización de

higiene industrial y de la monitorización biológica (Tabla 3). En raras ocasiones ha sido posible construir curvas dosis-respuesta, y documentar una correlación entre el grado de exposición con la gravedad de la prevalencia de los resultados sobre la salud.

### TABLA 3. FUENTES FRECUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE EXPOSICIÓN EN LOS ESTUDIOS DE SALUD LABORAL REPRODUCTIVA

Ocupación y industria a partir del certificado de nacimiento  
Ocupación y industria a partir de los cuestionarios de historia laboral  
Definición temporal del trabajo de los informes del empresario  
Matrices de exposición al trabajo  
Exposiciones específicas a partir de los cuestionarios  
Revisión de higiene industrial de los puestos de trabajo y estimación de la exposición  
Exposiciones específicas a partir de los informes del empresario  
Monitorización ambiental de la higiene industrial  
Monitorización personal por indicadores biológicos o dosimétricos

Otros problemas adicionales al estudiar la exposición laboral y la reproducción son los problemas de exposiciones múltiples, y la importancia de los períodos de tiempo con alta susceptibilidad-?.

El problema de exposiciones esta bien ilustrado en el caso de los pesticidas. En este caso no solo es muy difícil identificar los ingredientes activos, si no que todas las fórmulas contienen una mezcla de disolventes, que a menudo quedan difíciles de ver. Además, los trabajadores expuestos a pesticidas también están expuestos a otros riesgos como por ejemplo fumar, factores nutricionales, medicación, estilos de vida y factores de asistencia sanitaria, todo lo que puede influir en los problemas que se presenten durante el embarazo.

Problemas relacionados con la definición de finalización del embarazo.

Existen muchos diferentes finales posibles que se pueden usar para estudiar la insuficiencia reproductiva debido a factores laborales y ambientales.

### Tabla 4. PUNTOS FINALES DE LA INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN SALUD REPRODUCTIVA

1. FUNCIÓN REPRODUCTIVA FEMENINA: Función menstrual Ovulación Equilibrio hormonal  
2. FUNCIÓN REPRODUCTIVA MASCULINA: Espermatogénesis Concentración de esperma Motilidad morfológica  
3. FERTILIDAD DE LA PAREJA, VARÓN Y HEMBRA: Tiempo necesario para embarazo  
4. PÉRDIDA FETAL  
5. PESO AL NACER Y PREMATURIDAD  
6. TASA DE SEXOS  
7. MALFORMACIONES

## CONGÉNITAS 8. PROBLEMAS DE CONDUCTA Y DESARROLLO EN LA INFANCIA 9. CÁNCER EN LA INFANCIA

Existen indicadores de función reproductiva femenina y masculina basados en la evaluación de la función menstrual, ovulación, espermatogénesis, y indicadores hormonales. Estas variables sin embargo son posibles para poder ser estudiadas solo en estudios en pequeña escala de poblaciones altamente expuestas. La calidad del espermatozoides por ejemplo puede ser un indicador muy sensible de algunas interferencias ambientales, pero normalmente la variabilidad de la calidad del espermatozoides es muy alta, y se necesitan relativamente muestras muy amplias y repetidas de terminaciones de los mismos sujetos (Tieleman, 1995). Aunque son muy importantes los estudios de la función reproductiva son caros y no solo desde el punto de vista epidemiológico, si no porque también se necesitan para clarificar los mecanismos de acción de los tóxicos reproductivos que se han utilizado.

Un indicador mucho más accesible de la fertilidad de la pareja, es el tiempo que tardan en conseguir un embarazo. Este indicador se ha mostrado que es sensible a las exposiciones tanto de los varones como de las mujeres a agentes como el fumar, exposición a metales pesados, disolventes, y pesticidas. Sin embargo nos da poca información del mecanismo por el que ocurre el retraso del embarazo. Lo mismo se puede decir de la proporción de nacimientos entre sexos, la cual parece que se altera otra vez en poblaciones expuestas a unos tóxicos, en particular a los pesticidas (Taskinen et al. 1995).

El aborto espontáneo es uno de los puntos finales estudiados más a menudo debido a su alta incidencia. Sin embargo, además de los problemas en definir el tiempo con una alta susceptibilidad, la frecuencia de aborto espontáneo no está bien definida, debido al problema del reconocimiento de las pérdidas subclínicas precoces. Además, algunos abortos espontáneos pueden ser debidos a causas que sean independientes de los factores laborales o ambientales. Para resumir el uso del aborto espontáneo como un punto final es que se parece al uso incompleto de la tasa de mortalidad cruda en los estudios de mortalidad.

Las malformaciones congénitas se estudian a través del uso de registros o en estudios casos control. Las dos visiones tienen ventajas y desventajas. Los registros pueden ser una fuente válida de información si ellos tienen éxito en incluir malformaciones congénitas que aparecen en momentos posteriores de la vida ( lo que parece ser una alta proporción de todas las malformaciones congénitas ), y no solo los que se diagnostican en el momento del nacimiento.

Volveré más adelante a los tumores de la infancia que son uno de los retos más importantes en el terreno de la investigación. En este caso también, los registros son la principal fuente de datos de los estudios caso control. Este

enfoque también presenta limitaciones en especial en lo que se refiere a la cuestión de valoración de la exposición.

### Problemas relacionados con el poder estadístico

El problema no es único en la epidemiología reproductiva. Dado un riesgo relativo de 2.0, para un determinado punto final como un aborto espontáneo, que tiene una incidencia de un 15% en un grupo no expuesto, se necesitaría por lo menos de 100-200 sujetos en cada categoría de exposición para conseguir algunos resultados concluyentes. Para resultados de embarazo más raros, como por ejemplo las malformaciones congénitas, el tamaño de la muestra para los estudios de cohorte sería del orden de miles.

## REVISIÓN DE LA EVIDENCIA SELECCIONADA EN LAS RELACIONES ENTRE TÓXICOS LABORALES/AMBIENTALES Y SALUD REPRODUCTIVA

Habiendo discutido alguno de los principales problemas metodológicos al realizar estudios en humanos, vamos ahora a resumir algunos de los hallazgos que tenemos disponibles actualmente. Esta no es una revisión exhaustiva de la literatura, si no más bien un intento de resaltar algunos de los puntos débiles y fuertes de los estudios realizados hasta la actualidad.

### 1. ESTUDIOS DE LOS EFECTOS EN FERTILIDAD MASCULINA

Como se ha mencionado anteriormente, el debate sobre la disminución de la calidad de la esperma en los países occidentales ha estimulado la investigación de los posibles efectos de factores ambientales en la calidad del esperma. Aunque la mejor prueba hasta la fecha proviene de estudios en animales, existen varios estudios epidemiológicos demostrando que los efectos ambientales si son probables causantes del problema. La lista de responsables de exposiciones relacionadas con el trabajo para una reducción de la calidad del esperma incluye: Pesticidas, radiación, calor, metales, éteres de glycol, estrógenos (Tabla 5). El caso más espectacular que se conoce es el que se informó en el año 1977 sobre el DBCP (Biscenoles Policlorinados) como agente esterilizante entre los trabajadores de California. Continuo provocando esterilidad en los hombres en LDCs durante los 80, hasta que los Astocks@ que habían sido vendidos se terminaron. En Costa Rica por ejemplo, 1500 trabajadores se convirtieron en estériles por el uso del DBCP en los años 80. El mecanismo de acción parece ser debido a una lesión en el ADN, y se ha demostrado que son mutágenos y cancerígenos. Los agentes físicos tales como calor y radiación se han documentado sobre informes de casos concretos más que en estudios epidemiológicos a gran escala, mientras que del efecto de los microondas y de los campos electromagnéticos se dispone de poca información en seres humanos. Los metales especialmente

plomo y mercurio se ha demostrado que son tóxicos para el esperma en trabajadores intoxicados o con una alta exposición. En fechas más recientes estos factores también se han observado en trabajadores con exposiciones moderadamente altas. (Lerda, 1992, Xuezhí et al, 1992). Los éteres del glicol-etileno lesionan la espermatogénesis animal y se han asociado con una reducida calidad del esperma entre los astilleros y trabajadores de fundiciones. Un estudio caso-control entre pacientes de un servicio de andrología confirmó este hallazgo con una OR 3.1 (Veulemans et al. 1993). El problema es extremadamente interesante puesto que la exposición a los éteres del glicol es muy frecuente en pinturas, tintas de impresión, disolventes, e incluso productos domésticos como detergentes y champús.

En términos generales la evidencia epidemiológica en humanos es débil y a menudo conflictiva, incluso para sustancias que son bien conocidas que alteran la espermatogénesis en mamíferos. En parte el problema radica en las dificultades del método epidemiológico discutido anteriormente: No existe acuerdo entre los criterios de los procedimientos de laboratorio y la clasificación de los sujetos entre categorías de Anormales@ y Aanormales@. La definición de las exposiciones es frecuentemente vaga, y da poca consideración al tiempo y momentos de exposición (la espermatogénesis tarda unos 74 días, y algunas fases de ésta son más susceptibles que otras). La variabilidad intraindividual y entre individuos de la calidad del esperma hace necesaria muestras seriadas, y esto a su vez reduce la frecuencia de participación y el poder estadístico. Algunos de estos problemas pueden ser resueltos con estudios en colaboración, los cuales también tendrán ventajas y desventajas. (Olsen 1995).

## 2. ESTUDIOS DE PÉRDIDAS FETALES Y EXPOSICIÓN LABORAL

Como se ha mencionado anteriormente se han hecho hipótesis de que una alta proporción de concepciones (60-70%) acaba en pérdida embriónica y otro 10-15% en pérdida clínica del feto. Aunque las causas de estas pérdidas son en muchos casos desconocidas, se han identificado algunos factores de riesgo sociales y biológicos. Estos incluyen la edad, factores hormonales, enfermedades infecciosas, problemas ginecológicos, el tabaco, el alcohol, el estrés, y exposiciones en los lugares de trabajo. El aborto espontáneo se estudiaba en relación a las exposiciones en el trabajo tanto de los padres como de las madres, a los metales pesados, disolventes, exposiciones en profesionales de la salud, pesticidas, VDTs y otros. Quiero resumir subrayando que no he tratado de hacer una revisión exhaustiva. Metales pesados Se han observado incrementos en la tasa de aborto en las mujeres expuestas laboralmente a metales pesados, así como entre las mujeres cuyos maridos o parejas estaban expuestos a metales pesados en el período precedente al embarazo. La literatura sobre éste tema se ha revisado recientemente por Antilla y Sallmen (1995), y se plantea en sus conclusiones.

La observación mas importante que se puede hacer en base a los datos disponibles es que la exposición paterna (incluso dentro del umbral mínimo de toxicidad) al plomo y al mercurio, se asocia con un riesgo aumentado de aborto espontaneo. Las hipótesis del mecanismo son dos: (1) un efecto directo sobre la célula germinal por mecanismos genéticos o epigenéticos, o (2) un efecto indirecto a través del líquido seminal o una contaminación de la casa. La exposición materna a metales pesados (aunque la mayor parte estén dentro de los TLVs) no se ha asociado claramente con pérdidas fetales.

## Disolventes

Algunos disolventes están entre las sustancias tóxicas que se utilizan rutinariamente en el trabajo y en la casa. Penetran rápidamente en el organismo a través de la placenta. El cloruro de metileno, el tricloro-etileno y el xileno se han encontrado en el tejido fetal humano, y muchos otros disolventes son causa de efectos tóxicos para el desarrollo y teratogenicidad. )Qué sabemos sobre el efecto en poblaciones humanas?

En estudios entre mujeres presumiblemente expuestas (trabajadoras de laboratorio, asistentes de farmacia y dentales), solo existe algún riesgo elevado en algunos casos (Lindbohm, 1995). En poblaciones industriales, los resultados son más indicativos debido quizá a exposiciones más elevadas y a la mejor caracterización de las categorías de exposición. Los estudios de un único disolvente son en general más instructivos que los estudios de grupos de trabajadores con múltiples exposiciones. Evaluando la totalidad de las evidencias, Lindbohm (1995) concluyo que los datos de exposición materna a ciertos disolventes (cloruro de metileno, tetracloroetileno, tolueno, algunos hidrocarburos alifáticos), se asocian con aborto espontáneo, mientras que existe mucha menos evidencia de esta asociación con la exposición paterna (Tabla 6).

## Exposiciones Asociadas con Profesiones Sanitarias

Las exposiciones en las profesiones sanitarias como probable efecto en la reproducción incluyen: los gases anestésicos, las medicinas antineoplásicas., los desinfectantes y la radiación.

No todos los hallazgos de estudios epidemiológicos realizados en el pasado de personal en los quirófanos, se consideran actualmente utilizables, dada que la exposición no se habían definido bien en muchas ocasiones. En este tiempo la polución por gas anestésico se ha controlado en la mayoría de los hospitales. Sin embargo, incluso, un estudio muy reciente realizado en Ontario, Canadá, entre el personal de un hospital expuestos a gas anestésico, confirmó los primeros hallazgos. Las mujeres expuestas experimentaban una tasa significativamente alta de abortos y malformaciones congénitas (Guirguis et

al, 1990). Además los resultados de los grupos que no habían sido estudiadas previamente, (y probablemente todavía más expuestos, (como asistentes dentales y asistentes de veterinaria, demostraban una asociación entre la exposición a óxido nitroso , una reducida fertilidad y una inducción al aborto. (Rowland et al. 1992).

Los fármacos antineoplásicos, se ha demostrado también, que aumentan el riesgo de efectos congénitos, malformaciones congénitas y abortos espontáneos, pero no todos los estudios confirman este aspecto, ni todas las enfermeras están expuestas si ellas "manejan" este tipo de fármacos. Además la evidencia se considera consistente pero no cierta. Sin embargo tanto para los gases anestésicos como para los fármacos antioneplásicos, lo que sabe suficiente para aconsejar una máxima protección del personal (Ahlborg and Hemminki, 1995).

Entre otras exposiciones químicas entre el personal de hospital y laboratorio que se han encontrado asociados con el aborto espontáneo, debemos mencionar el óxido de etileno (un agente embriotóxico y mutagénico), la formalina, el tolueno y el xileno. Para este último la evidencia de un reciente estudio hecho en Finlandia, es de particular valor, ya que la exposición fueron valoradas por un higienista laboral teniendo en consideración la cantidad de disolvente usado, la frecuencia con que se uso, y el período de tiempo de su uso. (Taskinen et al, 1994).

Entre otras ras exposiciones laborales, tanto en el sector de atención sanitaria, como fuera de él, que han sido asociados con un aumento de riesgo para el aborto espontáneo, incluyendo las radiaciones, el estrés físico y mental, y el EMF, etc... que se han omitimos por razones de brevedad.

Un breve comentario del problema del VDTs (pantallas de ordenador), que podría ser omitido puesto ya que el tema ha estimulado numerosos estudios. El peso de la evidencia de exposiciones negativo para el aborto espontáneo con malformaciones congénitas y retardo de crecimiento fetal. (Lindbohm and Hietanen 1995). La prueba para otros tipo de radiaciones ionizantes como la resonancia magnética y las técnicas de imagen está menos clara. En un estudio entre dos mil trabajadores expuestos en áreas de atención sanitaria, se demostró un exceso de abortos espontáneos (Evans et al 1993). Además se necesitan más y mejores estudios controlados para clarificar esta cuestión.

### 3. MALFORMACIONES CONGÉNITAS

A primera vista las malformaciones congénitas parecen ser un excelente indicador para estudios de epidemiología ambiental. Sin embargo si se observan más de cerca, todos los problemas metodológicos discutidos anteriormente también se presentan en este caso. Una fuente importante de



datos sobre este tema son las catástrofes ambientales del pasado: la bomba atómica documentó el efecto de la variación, Minamata el efecto del metilmercurio, la contaminación de la comida con PCBs en Japón y en Taiwan esta siendo estudiada todavía para detectar los efectos en el desarrollo de los niños expuestos en el útero en su posterior etapa de la vida. (Chen et al. 1994) No todos los estudios que han seguido contaminaciones ambientales han tenido unos resultados tan claros. Los casos de Seveso, Love Canal y Three Mile Isle, son ejemplos en que las poblaciones ecológicas no acaban de aclarar el problema. Los estudios ecológicos a gran escala de la incidencia de malformaciones en el estado de Nueva York en relación con la proximidad a peligrosos lugares de desechos, cosecho una OR de 1.12 (95% IC 1.06-1.18), pero el significado biológico de este resultado no esta claro. (Geschwind et al. 1992)

El problema se convierte en más manejable cuando el estudio se centra en los grupos expuestos laboralmente de forma particular y en malformaciones congénitas también concretas. Existen estudios de exposiciones maternas así como paternas y malformaciones congénitas que se basan en registros y también en diseños caso-control. La gran cantidad de literatura sobre este tema ha sido revisada en detalle por Sever (1994). Los estudios se refieren a muchas diferentes categorías profesionales (en la industria, en el sector sanitario, en la agricultura) y en un determinado número de malformaciones congénitas específicas (ej. reducción de las extremidades, paladar hendido y malformaciones del sistema cardiovascular). Para ilustrar este problema, vamos a observar solo la cuestión de la exposición maternal a pesticidas y malformaciones congénitas. De los cinco estudios más recientes (en cinco países diferentes) de este tema, cuatro fueron positivos (dos de ellos mostraron un aumento estadísticamente significativo de riesgo de malformaciones congénitas), y uno fue negativo (Tabla 7). Evidentemente, a la vista de estos hallazgos, la hipótesis de un enlace causal entre la exposición a pesticidas y algunas malformaciones congénitas no se puede rechazar.

También las exposiciones paternas, se han encontrado asociadas con malformaciones congénitas (Tabla 8). El estudio más grande sobre este tema se ha basado en malformaciones congénitas registradas en la Columbia británica, en 14.415 casos. Las categorías profesionales de los varones que mostraron un riesgo incrementado para malformaciones congénitas incluían conserjes, pintores, impresores, forestales, trabajadores en fábricas de madera contrachapada. (Olsham et al, 1991). En un estudio separado del mismo grupo, la incidencia de tres defectos congénitos cardíacos entre los bomberos se comparo con los de la policía. Todos tres dieron un resultado significativamente más frecuente en los niños de los bomberos. (Olshan et al. 1990). Los bomberos están expuestos a una gran cantidad de sustancias tóxicas, y de concentraciones que exceden los niveles de seguridad para los seres humanos (Tabla 9).

Además de las malformaciones congénitas, las exposiciones ambientales y laborales de los padres pueden comprometer el normal desarrollo del feto y de los niños. El peso al nacer es un buen indicador del estrés fetal, y se refleja en una gran disparidad de este entre diferentes clases sociales. Las condiciones de trabajo estresantes (trabajar muchas horas, cambios de turno, trabajo nocturno, trabajo físico muy duro) se asocian todos con bajo peso al nacer (Marbury, 1992).

También las exposiciones químicas pueden comprometer el crecimiento fetal y neonatal. La exposición a monóxido de carbono (no solo de fumadores), o a plomo pueden producir efectos de alteración permanente en el sistema nervioso central. Esto podría explicar en parte la más alta tasa de retraso mental entre mujeres que trabajan en la industria y manufactura (Decoufle' et al. 1993, Roeleveld et al. 1993).

**TABLA 9. RIESGO DE DEFECTOS CARDÍACOS EN EL MOMENTO DE NACER ENTRE LOS HIJOS DE BOMBEROS Y POLICÍAS, EN VANCOUVER, COLUMBIA BRITÁNICA 1952-1973.**

Defecto cardíaco OR 95% IC

Defectos septal ventriculares 5.05 1.43 - 17.8

Defectos septal auriculares 3.82 1.19 - 12.33

Ductus arteriosus presente 14.60 1.03 - 206.16

Fuente: Olshan AF, Teschke K, Baird PA. Birth Defects among Offspring of Firemen. Amer. J. Epidemiol. 131(2):312-321, 1990.

Para concluir, se puede decir, que la etiología de las malformaciones congénitas en el momento actual esta muy poco clara. Lo que se conoce menos es la posible contribución de factores ambientales para las malformaciones congénitas. Hay evidencias relativamente firmes de que las radiaciones ionizantes, algunos virus, algunas enfermedades metabólicas, y algunos fármacos pueden influir. Algunos polucionantes ambientales como los pesticidas, disolventes y metales son posiblemente teratógenos humanos, mientras que otros, para los cuales se esta acumulando evidencias epidemiológicas es improbable que lo sean. Los anestésicos, el agente naranja, la aspirina, los anticonceptivos orales, la marihuana, los espermicidas y las pantallas terminales de vídeo se han colocado también en esta última categoría. (Sheppard et al. 1993).

### 3. TUMORES DE LA INFANCIA

La hipótesis de que hay una unión causal entre los tumores de la infancia y las exposiciones ambientales y laborales de los padres se apoya tanto en pruebas epidemiológicas como experimentales. En los animales, la cancerogénesis transplacentaria se ha observado a partir del cadmio, del PAH, de algunos pesticidas, y de componentes naturales como la aflatoxina B1. Aunque las pruebas en humanos están lejos de ser concluyentes, varias observaciones independientes contribuyen a la posibilidad de esta hipótesis. Muchas sustancias cancerogénicas llegan al feto humano cuando están todavía biológicamente activas. El tejido embrionario de los abortos espontáneos, contiene una mayor concentración de ADN que aquellos abortados voluntariamente (Hatch, 1990). El cáncer hepatocelular en la infancia es mucho más frecuente en LDC, donde hay también una alta prevalencia de la presencia de aflatoxina en la sangre del cordón umbilical (Denning, 1990). El paradigma que mejor apoya la hipótesis es el caso del estrógeno sintético DES, el cual administrado a mujeres embarazadas, produce varias anomalías de las vías genitales tanto de varones como de hembras en el momento de la maduración sexual, incluyendo el cáncer. La evidencia epidemiológica proviene de un gran número de estudios caso-control en los últimos 20 años en un intento de identificar exposiciones de la madre o del padre y a sus trabajos asociados con el incremento del riesgo de cáncer en la descendencia. Esto ha sido resumido recientemente por Gold & Sever, y se verá claramente en sus tablas y en sus conclusiones (Gold & Sever, 1994). Muchos estudios han examinado la exposición a hidrocarburos, disolventes, productos derivados del petróleo y pinturas. La mayoría de estudios utilizan la definición del lugar de trabajo como una clasificación de la exposición, y esto constituye una limitación importante. Sin embargo, en la mayoría de estos estudios existen pruebas de un incremento del riesgo de tumores del sistema nervioso central entre niños cuyos padres trabajaban en relación con estas exposiciones. Por el contrario, no hay pruebas consistentes de la asociación de un tumor concreto con la exposición maternal en las exposiciones laborales en la agricultura.

La exposición antes de la concepción en la industria de la soldaduras y del metal también muestran una asociación con el incremento del riesgo del tumor de Wilm y con los Tumores del Sistema Nervioso Central, mientras que el trabajo en la industria textil (tanto del padre como de la madre) se encuentra asociado con leucemia y linfoma. Otra categoría laboral que eleva el riesgo para leucemia y linfoma en la infancia, son los trabajadores de la pulpa de papel y madera. Las exposiciones a agentes físicos, especialmente radiaciones ionizantes y EMF es otro gran capítulo que precisa un tratamiento separado. Quisiera mencionar solo brevemente el debate abierto sobre la posible relación entre las instalaciones nucleares y la contaminación medioambiental con radiaciones ionizantes y cancer en la infancia que además de los estudios de Sellafield, han estimulado un número de estudios laborales bien controlados. A diferencia de las exposiciones químicas, los trabajadores

expuestos las radiaciones ionizantes están habitualmente bien controlados lo que hace posible una relativamente buena definición de la exposición en los grupos de períodos pasados. Uno de estos estudios se realizó utilizando las historias de la encuesta de Oxford Survey of Childhood Cancers, de niños con cáncer, en relación con la exposición estimada de sus padres (Soharanran ,1993). Este estudio demostró que mientras no había un riesgo relativo significativamente elevado asociado con un incremento de las dosis de radiación externa, la exposición a radionúcleos estuvo significativamente asociada con todos los cancers de la infancia.(OR 2.9, 95% CL 1.15-7.13). Por lo que parece, el siguiente paso en esta área de investigación es realizar estudios que realicen una distinción entre exposición a la radiación externa (lo que da una mayoría de resultados negativos), y una exposición a radioisótopos, que parece estar asociado con un aumento del riesgo de leucemia. (Golde y Sever, 1994).

También de la misma forma son poco claros los resultados de los estudios recientes en relación con los tumores de los hijos/as y con la exposición a campos de ondas electromagnéticas. Algunos estudios presentan resultados sugerentes sobre las posibles relaciones entre estas exposiciones y los tumores del sistema nervioso central en niños cuyos padres estuvieron expuestos en el momento de la preconcepción. La principal dificultad en este caso es clarificar la conexión biológica entre la exposición paterna a agentes no tóxicos y no mutágenos y un subsecuente efecto en la infancia. Una posible explicación podría ser la presencia de otros cancerígenos en los diferentes trabajos que están expuestos a los campos electromagnéticos, y este último sería simplemente un indicador espurio de tales exposiciones. (Gold y Sever, 1994)

La exposición materna en el lugar de trabajo antes de la concepción o durante el embarazo, también se ha asociado a menudo con los tumores más frecuentes en la infancia, como por ejemplo tumores en el sistema nervioso central y leucemia. Resumiendo los resultados de estos estudios, la mayoría de los cuales fueron estudios caso-control en pequeña escala, han identificado las siguientes profesiones con riesgo: Para tumores en el sistema nervioso central: Trabajadores industriales con exposición cutánea a químicos, y expuestos a sustancias para las cuales se necesita un equipo protector. Para leucemia: Los trabajadores de industria farmacéutica, trabajadores textiles, trabajadores expuestos a PAH, y a sustancias "tóxicas". (Tabla 10).

#### TABLA 10. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA RELACIÓN DEL CÁNCER DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) Y LEUCEMIA EN NIÑOS Y EXPOSICIÓN LABORAL MATERNA.

Número de casos OR

TUMORES SNC Trabajadores industria 5 8.0 "Exposición cutánea a químicos" 10 3.3 "Exposición respiratoria a químicos" 13 3.0 "Trabajo que requiere un equipo de protección" 9 1.6

LEUCEMIA Industria farmacéutica 5 2.6 Trabajadores textiles 3 4.2  
Exposición a PAH 22 1.8 Exposición a "sustancias 25 2.4 tóxicas"

Fuente: (modificada) Savitz DA. Childhood Cancer. Reproductive Problems in the Workplace. Occupational Medicine: State of the Art Reviews. by Z. Stein and M. Hatch (Editors), 1(3)1986.

Es fácil ver que las exposiciones están relacionadas con la enfermedad y que los números son muy pequeños, por lo que la evidencia se convierte en débil. Otro problema radica en la pérdida de una hipótesis convincente sobre el posible mecanismo de acción especialmente en el caso de las exposiciones mediadas por vía masculina. Sin embargo, dada la importancia del problema, y dados los resultados positivos de muy diferentes estudios el problema no puede ser ignorado, y se necesitaran adicionales y mejores estudios.

## MEDIDAS PREVENTIVAS

Está breve revisión de la epidemiología ambiental de la reproducción ha demostrado que en el momento actual existen muchos riesgos reproductivos ambientales que están documentados y que pueden ya ser controlados y otros para los que se necesita mayor investigación. )Qué es lo que podemos hacer con la información disponible? Una primera necesidad es la caracterización de los tóxicos reproductivos sospechados y conocidos en base a unos criterios de selección que hayan sido consensuados internacionalmente. Estos criterios se han desarrollado previamente para cancerígenos en animales y en humanos, y podrían incluir preguntas como las siguientes:

- 1) El numero de especies afectadas
- 2) El numero y tipo de efectos reproductivos negativos observados: infertilidad masculina/femenina, aborto, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, cáncer en la infancia.
- 3) La incidencia espontánea de los negativos problemas del embarazo en grupos control y grupos expuestos.
- 4) La presencia de relaciones dosis-respuesta
- 5) La gravedad de los problemas de los embarazos negativos (ej. malformaciones congénitas graves frente a menores)
- 6) La genotoxicidad medida con una apropiada batería de pruebas.

Aplicando estos criterios a sustancias como el DBCP por ejemplo, uno podría obtener una alta puntuación clasificándolas con riesgo alto para la reproducción. Algunos intentos en esta dirección ya se han realizado: La Unión Europea en 1992 corrigió la directiva 1967/548, modificando la clasificación previa de sustancias como "teratogénicas" en sustancias

"tóxicas para la reproducción". Esta categoría ampliada incluye tanto sustancias con efectos negativos en la fertilidad masculina y femenina, como también toxicidad para el feto y toxicidad para el desarrollo. Este último término se ha basado solo en estudios en animales. La atribución de sustancias a una u otra categoría se deja a comités nacionales de expertos que revisen las evidencias científicas para las sustancias en sospecha. Los nuevos productos se deben comprobar con una serie de pruebas empezando desde las pruebas básicas toxicológicas, hasta evaluaciones más detalladas de la toxicidad reproductiva en dos especies y en sus descendientes, de acuerdo al uso esperado (difusión y cantidad) de dichas sustancias. Estas pruebas y clasificaciones no se necesitan para los cosméticos, fármacos, comida, pesticidas, desechos y sustancias radioactivas, todas las cuales ya tienen una regulación específica. Una importante innovación de la nueva directiva de la Unión Europea es que el control de los tóxicos reproductivos no se limita solo a las exposiciones de las mujeres, si no que se refiere a las exposiciones de ambos sexos. Dada la amplia evidencia de la vulnerabilidad del sistema reproductivo masculino, esto constituye un punto importante en el progreso hacia la prevención.

De forma parecida a la clasificación de la Unión Europea, también el esquema de clasificación adoptado por el grupo de control de sustancias químicas nórdico, incluye cuatro clases de tóxicos reproductivos:

1A - Tóxicos para la reproducción humana basados en buenas pruebas epidemiológicas  
1B - Posibles tóxicos para la reproducción humana, cuando hay unas pruebas epidemiológicas poco probables, pero buenas pruebas en animales  
2. - Posibles tóxicos para la reproducción humana cuando las pruebas epidemiológicas en animales son limitadas  
3. - Cuando los datos no son suficientes para la clasificación

Aplicando estos criterios a ocho sustancias, la DBCP se ha clasificado en la primera categoría (1A), el etoxietanol, metoxietanol y n-hexano en la categoría 1B, tetracloroetileno en la categoría 2, y estireno, tolueno, tricloroetano, tricloroetileno, y xileno en la categoría 3 (por datos inadecuados para la clasificación).

Existen por lo menos otras tres importantes áreas donde las intervenciones preventivas son actualmente urgentes:

Uno se refiere a vacíos en conocimiento. Como se ha mencionado hasta ahora, aplicando los criterios nórdicos definidos anteriormente, cinco de ocho sustancias sospechosas podrían no ser clasificadas debido a que existen datos inadecuados. En una revisión previa, de 48 químicos industriales altamente sospechosos, se expusieron datos animales suficientes solo en 38, y datos humanos mínimos solo en 19 (Barlow, 1982)

Mientras que es cierto que las exposiciones tóxicas están disminuyendo en los países occidentales, también es verdad que se puede sospechar de que las actividades de riesgo están siendo exportadas al mundo en desarrollo, que podría ser un paraíso epidemiólogo.

Un segundo problema importante está relacionado con la formación y la educación de los profesionales. Solo desde hace muy poco tiempo los andrólogos y los obstetras se han interesado por este tema. Incluso los médicos en salud laboral que son normalmente sensibles para las patologías relacionadas con el trabajo y con el ambiente, han sido a menudo escépticos sobre los problemas relacionados con la reproducción, que parecen ser extrañas a su especialidad. Pocos libros de texto contienen información sobre este tema, y la información disponible es inaccesible para la mayoría de médicos de familia. El tercer tema se refiere a la información pública y a la educación. Esta información necesita ser científicamente válida, pero también accesible a la población. El público implicado no tiene la debida evaluación de los riesgos por parte de los expertos. Sin embargo, el público no puede ser privado de la información simplemente porque los resultados de los estudios no sean concluyentes. En la mayoría de los casos, tanto los trabajadores expuestos como las comunidades son capaces de comprender las dudas del epidemiólogo, y los aspectos que todavía no son ciertos, y tomar una acción política equilibrada y racional.

## BIBLIOGRAFÍA

Ahlborg G. and Hemminki K. Reproductive Effects of Chemical Exposures in the Health professions. JOEM 37(8):956-961,1995.

Antilla A. Sallmen M. Effects of Parental Occupational Exposures to Lead and Other Metals on Spontaneous Abortion. JOEM 37(8):915- 9921, 1995.

Barlow SM and Sullivan FM. Reproductive Hazards of industrial Chemicals. Academic Press, London 1982.

Chen YC, Yu MLM, Rogan WT et al. A 6 year follow up of behavioural and activity disorders in the Taiwan Yu-cheng Children. AJP 84:415-421,1994.

Decoufle' P et al. Mental retardation in ten year old children in relation to their mothers employment during pregnancy. Amer. J Ind. Med. 24:567-586, 1993

Denning DW, Allen R, Wilkingson AP, Morgan MRA. Transplacental Transfer of Aflatoxin in Human. Cancerogenesis 11:1033-5, 1990.

Evans J. Savitz D, Kanal E, Gillen J. Infertility and pregnancy Outcome among Magnetic Resonance Imaging Workers. JOM 35(12):1191-1196, 1993.

Geschwind S, Stolwijk JA, Bracken M, et al. Risk of Congenital Malformations Associated with proximity to Hazardous Waste Sites. *Amer. j Epidemiol* 135(11):1197-1107, 1992.

Gold EB, Sever LE: Childhood Cancers Associated with Parental occupational exposures. *Occupational medicine: State of the Art Reviews* 9(3):495-539, 1994.

Guirguis SS, Pelmeur PL, Roy ML, Wong L. Health effects associated with exposure to anesthetic gases in Ontario hospital personnel. *Br J Ind Med* 47:490-497, 1990.

Hatch M, Worbunton D, Santella RM. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in spontaneously aborted fetal tissue. *Cancerogenesis* 11:1673-75, 1990.

Lahdetie J. Occupation and Exposure-related Studies in Human Sperm. *JOEM* 37(8):922-930, 1995. Lerda D. Study of sperm characteristics in persons occupationally exposed to lead. *Am J Ind Med* 22:567-571, 1992.

Lindbohm ML. Effects of Parental Exposure to solvents on pregnancy outcome. *JOEM* 37(8):909-914

Lindbohm ML, Hietanen M. Magnetic Fields of Video Display Terminals and Pregnancy Outcomes. *JOEM* 37(8):952-956, 1995. Olsen J. Meta-Analyses or Collaborative Studies. *JOEM* 37(8):897-902, 1995.

Marbury MC. Relationship of ergonomic stresses to birthweight and gestational age. *Scand Work Environm and Health* 18(2):73-83, 1992.

Nurminen T. Maternal Pesticide Exposure and pregnancy Outcome. *JOEM* 37(8):935-940, 1995

Olshan A, Teschke K, Baird PA. Birth defects among offspring of firemen. *Amer J Epidemiol* 131(2):312-321, 1990.

Olsham AF, Teschke K, Baird PA. Paternal occupation and congenital anomalies in offspring. *Am J Ind Med.* 20:447-475, 1991.

Restrepo M. et al. Prevalence of adverse reproductive outcomes in a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Scand. J. Work Environm. and Health* 16:232-238, 1990. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F. Mental retardation and parental occupation: a Study on the applicability of the job-exposure matrices. *Br J Ind med.* 50:945-954, 1993.



Rowland AS, Baird DD, Weinberg SR et al. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *N. Eng. J. Med* 327:993-997, 1992.

Savitz DA. Childhood Cancer. In: *Reproductive problems in the Workplace. Occupational medicine: State of the Art Reviews.* By Z. Stein and M Hatch (Editors),1(3), 1986.

Selevan SG. Design of pregnancy outcome studies of industrial exposures. In: Hemminki K, Sorsa M, Vainio H, (Eds) *Occupational hazards and reproduction.* Washington DC, Hemisphere Publishing Co. 1985.

Sever L.E. Congenital Malformations related to occupational reproductive hazards. *Occupational Medicine: State of the Art Reviews-* 9(3):471-494, 1994.

Shepard TH, Fantel AG, Mirkes PE. *Developmental Toxicology: Prenatal Period.* In *Occupational and Environmental Reproductive Hazards. A Guide for Clinicians.* By M.Paul (Editor),Williams and Wilkins Baltimore, 1993.

Sorahan T, and Roberts P. Childhood cancer and paternal exposure to ionizing radiation: Preliminary findings from the Oxford Survey of Childhood tumors. *Amer. J Ind. Med.* 23:343-354, 1993.

Taskinen H, Kyyronen P, Hemminki K et al. Laboratory work and pregnancy outcome. *JOEM* 36:311-319, 1994 Taskinen H, Kyyronen P, Liesivuori J, Sallmen M. Greenhouse Work, pesticides and pregnancy. Presented to the Intern. Symposium Epidemiology in occupational Health, Sept.5-8, 1995, Noordwijkerhout, The Netherlands. Taskinen H. Nordic Criteria for Reproductive Toxicity. *JOEM* 37(8):970-973,1995.

Tieleman E, Heederik D, Burdorf A. Implications of semen variability and heterogeneity of case definition in case-control studies focused on male infertility. Intern Symposium Epidemiology in occupational health Sept. 5-8,1995, Noordwijkerhout, The Netherlands.

Veulemans H, Steeno O, Masschelein R, Groeseneken D. Exposures to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in men: a case-control study. *Br. J Ind Med* 50:71-78, 1993. World Health Organization (WHO) Environmental Health Criteria 101, Methylmercury. Geneva WHO 1990:90. Xuezhai J, Youxin L, Yilan W. Studies of lead exposure on reproductive system: a review of work in China. *Biomed Environ Sci.* 5:266-275, 1992.