

ANEXO 5

“EFECTOS ADVERSOS DE LOS COPs EN ANIMALES Y HUMANOS SEGÚN LA VÍA DE EXPOSICIÓN”



ANEXO 5: EFECTOS ADVERSOS DE LOS COPs EN ANIMALES Y HUMANOS SEGÚN LA VÍA DE EXPOSICIÓN

EXPOSICIÓN POR VÍA RESPIRATORIA

ALDRÍN/DIELDRÍN:

Estudios en humanos casi en su totalidad son estudios epidemiológicos ocupacionales; efectos poco claros y no concluyentes en sistema nervioso central y periférico. En humanos se ha encontrado asociación pero no significativa con cáncer de vías biliares y de hígado, asociación significativa con cáncer rectal, sugerencia de asociación con cáncer de mama. Estudios en animales no dan evidencias de genotoxicidad y no hay estudios de cáncer.

CLORDANO:

Estudios en humanos son de tipo ocupacional, con claras evidencias de irritabilidad del tracto respiratorio, tracto digestivo y sistema nervioso central. Datos en animales señalan también alteraciones funcionales respiratorias y neurológicas.

No hay evidencias de cuadros sistémicos a nivel cardiovascular, digestivo, hematológico, músculo esquelético, reproductivo ni en el desarrollo.

En humanos en sistema nervioso hay efectos a nivel central a mediano plazo.

Estudios ocupacionales en general no muestran aumento de mortalidad por causas específicas no cancerígenas en aparato respiratorio.

En humanos produce alteraciones inmunitarias; datos en animales no son concluyentes.

Numerosas evaluaciones de mutagenicidad son en general negativas.

Estudios epidemiológicos ocupacionales con exposición respiratoria y dérmica no muestran evidencias convincentes de efecto carcinógeno.

DDT:

La absorción inhalatoria es pobre por presentarse en partículas grandes; no tiene trascendencia sistémica, no se describen efectos a distancia.

Un estudio muestra cáncer pulmonar en trabajadores; en animales no se detecta cáncer.

ENDRÍN:

Hay pocos estudios por esta vía en humanos y animales. Los datos son bastante limitados.

No hay estudios en animales ni humanos acerca de efectos crónicos en sistema inmunitario, sistema reproductivo ni proceso de desarrollo. Tampoco los hay en relación a genotoxicidad ni hay evidencias de cáncer en trabajadores.

HEPTACLORO:

Estudios en humanos lo relacionan con daño hematológico (discrasias sanguíneas, anemia y leucemia), efectos reproductivos, efectos en el desarrollo y con cáncer vesical y pulmonar, pero asociaciones no son significativas y los estudios no son concluyentes; no hay información de animales por esta vía.

HEXACLOROBENCENO:

En humanos produce porfiria como manifestación de efecto sistémico en hígado, hay evidencias de depresión funcional tiroidea y depresión de respuesta inmune.

Con exposición respiratoria de tipo ocupacional hay evidencias de débiles asociaciones con cáncer de hígado, tiroides y cerebro.

MIREX:

No hay información en humanos ni animales en ningún órgano ni sistema, así como tampoco para áreas de reproducción, desarrollo, genotoxicidad y cáncer.

Se adelanta que prácticamente no hay estudios de toxicidad en humanos para ninguna de las tres vías de exposición, pero la información en animales sería suficiente para señalar que pueden ocurrir variados efectos adversos en humanos.

TOXAFENO:

La información por inhalación es pobre en humanos y animales; no hay estudios de efectos en sistemas cardiovascular, digestivo, músculo esquelético, inmunitario, neurológico, reproductivo, del desarrollo y endocrino, hígado, riñón, genotoxicidad ni cáncer.

PCBs:

Antecedentes por exposición respiratoria son escasos y se refieren a exposiciones agudas con cuadros de irritación de vías respiratorias y alteraciones de la función respiratoria.

En animales exposición crónica produce daño de hígado (porfiria) y riñón.

DIOXINAS:

Estudios en humanos han sido ocupacionales, residenciales y accidentales, que han tenido dificultades para identificar ruta de exposición; se asume que en trabajadores lo más probable es que sea principalmente por vía respiratoria. La mayor parte de efectos en humanos han surgido de trabajadores y de residentes de áreas contaminadas con 2,3,7,8 TCDD. Efectos agudos con irritación de vías respiratorias superiores por concentraciones altas en aire; no hay evidencias de efectos crónicos, este sistema no es órgano blanco de efectos a largo plazo. Tampoco se detectan efectos sistémicos cardiovasculares,

gastrointestinales, hematológicos, músculo esqueléticos ni renales. Efectos en hígado han sido leves y transitorios.

Cloracné es el efecto por exposición ocupacional o accidental más frecuentemente observado en humanos. Hay efectos neurológicos centrales y periféricos por exposición aguda pero no se observan efectos crónicos.

Se ha observado aumento del riesgo para algunos cánceres en trabajadores: pulmonar, sarcoma y linfoma; 2,3,7,8 TCDD está clasificada como carcinógeno humano.

No hay estudios por esta vía en animales.

FURANOS:

No se han identificado estudios en humanos ni animales para los efectos en salud habitualmente considerados, especialmente en las áreas neurológica, inmunitaria, reproductiva, del desarrollo, genotóxica y cáncer.

EXPOSICIÓN POR VÍA DIGESTIVA

Los estudios efectuados con exposición oral han proporcionado la mayor parte de la información que se ha acumulado.

ALDRÍN/DIELDRÍN:

En humanos no se consignan efectos adversos de tipo no carcinogénicos ni fueron significativas las asociaciones cuando los hubo en sistemas cardiovascular, gastrointestinal, hematológico, músculo-esquelético, inmunitario, endocrino ni hepático. En humanos no hay evidencias de efectos en hígado. En animales en cambio se encuentran variadas alteraciones bioquímicas y metabólicas en diversas especies y se han encontrado diversos efectos no carcinogénicos en gran parte de los sistemas y órganos y cáncer de hígado.

En humanos no hay evidencias de daño renal pero en animales se encuentran daños funcionales y anatómicos en diversas especies.

En animales tienen efecto disruptor endocrino.

En humanos no hay evidencias de daño inmunitario, en animales son inmunosupresores.

Atraviesan placenta y se acumulan en líquido amniótico y feto, pero no hay evidencias en humanos de efectos adversos en el desarrollo;

hay sugerencias que producen aborto y parto prematuro. En animales producen variados efectos, destacando fertilidad reducida, malformaciones congénitas, muerte fetal y notoriamente aumento de mortalidad postnatal, entre otros.

En animales hay evidencias de genotoxicidad, preponderantemente inducen respuesta carcinogénica mediante varios mecanismos no genotóxicos.

En humanos hay evidencias para cáncer de mama; en animales producen cáncer de hígado.

CLORDANO:

Datos de efectos agudos son en general por ingestión accidental o por suicidio. En cuanto a efectos crónicos, estudios en humanos y animales no demuestran claramente que la ingestión produzca efectos significativos clínicos ni histopatológicos en sistemas respiratorio, cardiovascular, digestivo, hematológico, músculo-esquelético, inmunitario, endocrino, ni en piel ni ojos. En el resto de las áreas de interés no existen estudios en humanos y los estudios en animales sólo muestran claramente ausencia de mutagenicidad y producción de alteraciones neurológicas e inmunitarias y de cáncer de hígado; también algunos datos no concluyentes de alteraciones en la reproducción y el desarrollo.

Efectos en el sistema nervioso, son escasos los datos en humanos, en cambio en animales se observan efectos centrales y periféricos. Hay evidencias animales de depresión inmunitaria con exposición *in utero* y/o neonatal vía leche.

No hay estudios reproductivos en humanos, en animales en general no se observaron efectos pero en ocasiones se detectó reducción de la fertilidad.

Tampoco hay estudios del desarrollo en humanos, estudios en animales muestran aumento de mortalidad postnatal.

No hay estudios de genotoxicidad por vía oral en humanos y animales, sólo numerosas evaluaciones de mutagenicidad son en general negativas; se postula que carcinogenicidad es por mecanismos epigenéticos (promotor, inhibidor de comunicación intercelular).

No hay datos sobre cáncer en humanos por vía oral, pero en animales numerosos estudios demuestran asociación con cáncer de hígado

DDT:

El hígado humano no es especialmente susceptible a largo plazo por esta vía, en cambio en animales el hígado es órgano blanco importante mostrando amplia gama de efectos. Los principales efectos crónicos del DDT se centran en áreas reproductiva, del desarrollo y del cáncer, tanto en humanos como animales.

En lo reproductivo, en humanos se describen abortos, ruptura

prematura de membranas, prematuridad y partos de pretérmino, reducción tiempo de lactancia; en animales disminuye fertilidad y tiempo de lactancia, efectos tipo estrógeno y efecto antagonista en receptores de andrógenos, daño de espermios y de órganos sexuales.

Atraviesa la placenta, en humanos exposición prenatal y exposición temprana del recién nacido afectan la talla en infancia y adolescencia (DDE); en animales es embrio y fetotóxico, causa malformaciones congénitas (genitales), efectos estrogénicos (o,p'-DDT), efectos antiandrogénicos (p,p'-DDE), efectos neuroconductuales tardíos por exposición en animales jóvenes y adultos (DDT).

En cuanto a genotoxicidad, aun cuando numerosos estudios en humanos, animales, bacterias y células muestran con frecuencia aberraciones cromosómicas, mutación génica y daño al ADN, los datos sugieren que el DDT y sus metabolitos no representan un peligro genotóxico a concentraciones ambientales relevantes.

Respecto de cáncer, en humanos unos pocos estudios epidemiológicos dan resultados positivos y una mayoría da resultados negativos para cáncer de mama y cáncer de páncreas, para linfoma y mieloma múltiple los resultados en general no son significativos y hay unos pocos con asociaciones débiles, resultados de estudios para próstata, testículo y endometrio no son significativos; por otro lado, estudios de mortalidad por todos los cánceres en población general y en trabajadores dan en general resultados negativos, salvo un estudio que encontró aumento significativo en mortalidad por cáncer de hígado. En líneas generales, a pesar de algunas asociaciones positivas para algunos cánceres en ciertos subgrupos de la población, no hay evidencia clara de que la exposición a DDT/DDE cause cáncer en humanos. Sin embargo, en animales la exposición crónica oral produce cáncer de hígado, pulmón y linfoma; estudios multigeneracionales muestran cáncer de hígado, de pulmón y leucemia, con tasas crecientes a través de las generaciones.

ENDRÍN:

Hay pocos estudios por esta vía. En cuanto a efectos agudos, faltan estudios suficientes para gran parte de órganos y sistemas.

No hay datos para el sistema nervioso central y periférico.

Respecto a efectos crónicos en hígado no hay estudios en humanos y los estudios en animales muestran daño funcional bioquímico e histológico.

No hay estudios de efectos crónicos renales en humanos, los estudios en animales muestran daños funcionales y anatómicos.

No hay estudios de efectos en sistema inmunitario.

No hay estudios de daño reproductivo en humanos, los estudios en animales detectan con frecuencia malformaciones congénitas

En cuanto a daño de genes, no hay estudios en humanos y los de animales dan resultados negativos.

En cuanto a cáncer, estudios epidemiológicos son negativos y los estudios en animales también dan resultados negativos.

HEPTACLORO:

Son muy escasos los estudios crónicos en humanos por exposición oral, destacando la falta de estudios sobre cáncer; en cambio, los estudios en animales son abundantes.

En animales se han detectado los siguientes efectos:

En hígado, alteraciones enzimáticas, metabólicas, histológicas, morfológicas, fibrosis, esteatosis. En riñón, alteraciones enzimáticas, metabólicas, funcionales, granulomas. Sugerencias de alteraciones de órganos y células relacionados con el sistema inmunitario.

Daño reproductivo, se asocia a reducción de fertilidad y a reducción de tasas de preñez.

Atraviesa la placenta, se relaciona con cataratas y sobrevida postnatal disminuida.

Es carcinógeno en animales, se encuentran asociaciones con cáncer de hígado.

HEXACLOROBENCENO:

Dado que ha causado grandes brotes de intoxicación aguda por contaminación de alimentos, se ha conocido un perfil bastante acabado de este tipo de intoxicación en humanos.

Sus principales órganos blanco son hígado y ovario.

Por efecto en hígado, en humanos se produce porfiria cutánea tarda. En cuanto a efectos reproductivos, en animales hay efectos tales como baja fertilidad y aumento de mortinatos (en animales se acumula en ovarios).

En daño al desarrollo, es altamente tóxico en humanos para feto, recién nacidos y lactantes; atraviesa la placenta, en humanos y animales se acumula en tejidos fetales, en humanos causa aumento de mortalidad infantil, en animales altera desarrollo neurológico y produce malformaciones congénitas (paladar hendido, agenesia renal, anomalías esqueléticas).

En cuanto a cáncer, en animales exposición oral produce cáncer de hígado y cáncer de vías biliares (fuerte asociación), también de riñón, de tiroides y linfosarcoma.

MIREX:

No hay información ni estudios en humanos para exposición oral en la mayor parte de los órganos y sistemas, ni para las áreas de reproducción, desarrollo, genotoxicidad y cáncer. Sólo hay escasos datos sobre inducción enzimática en hígado.

No obstante la casi nula información de efectos en humanos, en animales hay bastante información bien definida de efectos adversos en hígado, riñón (nefritis, necrosis), tiroides, suprarrenales, piel (alopecia y dermatitis), ojos (cataratas), neuroconductuales, área reproductiva (alteración de fertilidad y fecundidad) y en el desarrollo (mortinatos, mortalidad neonatal, malformaciones congénitas).

Por esta vía no hay estudios de cáncer en humanos.

En animales se comporta como carcinógeno en varios estudios, con carácter epigenético y promotor; principales cánceres asociados son de hígado, riñón y leucemia.

TOXAFENO:

Exposición oral aguda y crónica afecta a una cantidad importante de órganos y sistemas.

Exposición oral aguda en humanos y animales estimula el SNC, en animales afecta el corazón e irrita el tracto digestivo.

Ingestión crónica en humanos y animales produce daño de SNC, hígado, riñón, suprarrenales y bazo (órganos blanco). Exposiciones agudas y crónicas producen en humanos y animales alteraciones bioquímicas, funcionales y morfológicas del sistema nervioso.

Escasos o nulos datos sobre efectos en hígado en humanos, en animales es órgano blanco donde ocurren diversos efectos enzimáticos, funcionales, histológicos y anatómicos; se acepta un potencial daño hepático en humanos basándose en datos animales.

Escasos o nulos datos sobre efectos en riñón en humanos, en animales produce diversos efectos funcionales y anatómicos lo hacen órgano blanco; se acepta potencial daño renal en humanos basándose en datos animales.

En animales daña suprarrenales y tiroides, posibilidad de daño en humanos es remota salvo si exposición es alta y prolongada.

No se ha estudiado efectos reproductivos en humanos, en animales los estudios son en general negativos y poco concluyentes.

No hay estudios sobre efectos en el desarrollo en humanos, en animales se ha detectado alteraciones fetales que se expresan en alteraciones conductuales y en inmunosupresión; por extensión se asume que el desarrollo en humanos puede también estar en riesgo.

La genotoxicidad no está estudiada en humanos, ha sido detectada en animales y bacterias, diversos estudios sugieren que puede representar una amenaza genotóxica para humanos aun cuando no está claro si los efectos son heredables.

No hay evidencias de cáncer en humanos por vía oral, estudios en trabajadores no proporcionan evidencias; en animales hay resultados positivos para cáncer de hígado y de tiroides, los mecanismos de carcinogenicidad serían epigenético y genotóxico.

PCBs:

La exposición por esta vía es la que más información ha generado. Se describen bien documentados efectos en hígado de tipo funcional, histopatológico y anatómico en animales; evidencias en humanos no son tan obvias y se refieren a alteraciones enzimáticas.

En humanos hay evidencias limitadas de daño en tiroides, pero en animales son claras en exposición pre y neonatal, con inhibición hormonal, hipotiroidismo y retraso en neurodesarrollo. Se ha observado efectos estrogénicos agonistas y antagonistas en humanos y animales.

En humanos producen en piel cloracné y pigmentación. Efectos en ojos demostrados en humanos y animales.

Hay evidencias de daño inmunológico en humanos reforzadas por fuertes evidencias de estudios en animales.

Efectos neurológicos han sido extensamente estudiados en humanos, producen alteración neuroconductual en hijos de mujeres con carga corporal incluso no excesiva; sin embargo, en adultos estudios no son concluyentes; en animales se ha demostrado efectos neurológicos en SNC.

Datos limitados en humanos sobre daño reproductivo pero se estiman suficientes para concluir que afectan la fertilidad; en animales las evidencias adversas son claras.

Efectos en el desarrollo humano no son claros del todo, hay información equívoca.

Estudios ocupacionales y en población general sugieren carcinogenicidad en hígado, vías biliares, intestino y piel; en animales la evidencia es inequívoca en cuanto a cáncer de hígado y de tiroides.

DIOXINAS:

En humanos ha sido difícil atribuirles efectos por esta vía; no obstante, se asume que exposición de población general a dioxinas es preferentemente por ingestión de alimentos contaminados.

Se han descrito efectos en hígado en niños con exposición perinatal. También se ha encontrado asociación entre altas dosis y riesgo de diabetes. Producen cloracné en piel. En humanos efectos reproductivos y en el desarrollo no son concluyentes; efectos genotóxicos son inconsistentes y no concluyentes.

En general en animales la 2,3,7,8 TCDD aparece como el más potente productor de daños. Daños más destacados en animales son en hígado, sistema inmune, área reproductiva y en desarrollo; el hígado es órgano blanco primario, con alteraciones bioquímicas y metabólicas.

En animales no se han detectado efectos respiratorios ni cardiovasculares. A nivel hematológico y renal los efectos son inespecíficos y secundarios. Producen alteración funcional del tiroides. Sistema inmunitario es un blanco sensible a dioxinas en animales, alterándose inmunidad humoral y celular.

Animales muestran numerosos efectos reproductivos (abortos) y en desarrollo (malformaciones congénitas).

Evaluaciones genotóxicas con resultados negativos en mayoría de especies, incluso a 2,3,7,8 TCDD.

Carcinogenicidad demostrada en animales, en especial de 2,3,7,8 TCDD; lo más frecuente es cáncer de hígado y le sigue una variedad de otros cánceres.

FURANOS:

Gran parte de la información en humanos viene de dos brotes por aceite de arroz que afectó algo más de 3.900 individuos de la población general (Japón 1968 y Taiwán 1979).

Para gran parte de órganos y sistemas, no existen estudios de carácter crónico tanto en humanos como animales. En animales hay alguna información, a menudo no suficiente respecto de efectos agudos y subagudos, dentro de lo que cabe destacar alteraciones moderadas a leves de tipo funcional y enzimático en hígado y en riñón.

Las evidencias más destacadas son los efectos respiratorios en humanos (bronquitis crónica), anemia leve en humanos y animales, acné y varios efectos en piel y ojos en humanos y animales, depresión inmunitaria humoral y celular en humanos y animales, síndrome neurológico periférico motor y sensorial en humanos, varias manifestaciones en el desarrollo en humanos en hijos de madres expuestas (peso bajo, retraso neuro-conductual y del aprendizaje) y muy destacadamente en animales en donde hay fuertes evidencias de que son tóxicos para el desarrollo, son teratógenos. Hay sugerencias epidemiológicas de ser carcinógeno en humanos.

EXPOSICIÓN POR VÍA DÉRMICA

En general es difícil evaluar la exposición dérmica en humanos pues con mucha frecuencia ocurre simultáneamente con la exposición laboral por vía respiratoria y porque también con frecuencia ocurren exposiciones simultáneas a varios tipos de plaguicidas.

Por vía dérmica en general hay pocos estudios en humanos y animales.

ALDRÍN/DIELDRÍN:

La información en general es pobre tanto en humanos como en animales.

Estudios en humanos en tubo digestivo, sistema hematológico, aparato músculo esquelético, sistema inmunitario, hígado, riñón y piel, dan resultados negativos.

No existen estudios en humanos para buscar un efecto específico en glándulas endocrinas, sistema reproductivo, proceso del desarrollo ni ojos.

En genotoxicidad, en humanos hay evidencias (intercambio de cromátidas hermanas y aberraciones cromosómicas) en trabajadores expuestos simultáneamente por vía dérmica y respiratoria a estos dos plaguicidas pero también a otros plaguicidas.

No existen estudios en humanos que correlacionen sólo exposición dérmica con cáncer.

En animales la información es muy escasa y no concluyente

CLORDANO:

Escasos y no concluyentes los estudios en humanos y animales en aparato respiratorio, aparato digestivo, hígado, riñón y piel.

No hay estudios inmunitarios en humanos; son escasos y no concluyentes en animales.

No hay estudios de genotoxicidad en humanos pero estudios en animales son positivos.

Sobre cáncer, sólo un estudio epidemiológico en trabajadores encuentra asociación significativa entre vía dérmica y linfoma no Hodgkins.

No se encontró estudios en animales.

DDT:

Escasa o nula información en humanos y animales sobre efectos no carcinogénicos por exposición dérmica, sólo diversos efectos tópicos locales; no hay evidencias en humanos ni animales de producción de cáncer por esta vía.

ENDRÍN:

En general no hay estudios confiables de efectos crónicos en la mayoría de sistemas y órganos por vía dérmica tanto en animales como en humanos. La exposición dérmica tiene poca o nula trascendencia como vía de riesgo tanto en animales como en humanos.

HEPTACLORO:

No hay estudios en humanos ni animales de efectos crónicos por exposición dérmica prolongada.

HEXACLOROBENCENO:

No se ha encontrado estudios en humanos ni animales respecto de la mayor parte de los efectos sistémicos ni en áreas inmunitaria, reproductiva, del desarrollo y tampoco cáncer.

MIREX:

No hay datos de efectos en humanos ni siquiera notificaciones de muertes por exposición a altas dosis por piel.

En animales no hay estudios para gran parte de sistemas y órganos. No hay estudios para efectos inmunitarios, reproductivos, genotóxicos ni en el desarrollo. Escasos estudios dan resultados poco concluyentes para riñón, piel y sangre.

Estudios en piel de animales muestran que desarrolla tumores con carácter promotor.

TOXAFENO:

En humanos y animales no hay estudios en aspectos cardiovascular, digestivo, hepático, endocrino, músculo esquelético, hematológico, inmunitario, reproductivo y desarrollo; en el resto de sistemas y órganos se han hecho estudios pero son escasos, los resultados son para exposiciones agudas y no son del todo concluyentes.

Un estudio de genotoxicidad en humanos resultó positivo para aberraciones cromosómicas.

No hay estudios de cáncer por esta vía en humanos ni animales.

PCBs:

En animales se ha detectado daño de hígado (porfiria) y alteraciones en la reproducción.

DIOXINAS:

En humanos ha sido muy difícil atribuir afectos adversos a la exposición dérmica.

En animales en la mayor parte de órganos y sistemas no se observan efectos por la exposición dérmica, salvo en hígado y piel.

En animales la 2,3,7,8 TCDD se ha comportado como promotor y además se ha visto que es iniciador de fibrosarcoma.

FURANOS:

No hay estudios en humanos ni animales para una gran variedad de órganos y sistemas.

En los siguientes órganos y sistemas no hay estudios en humanos pero en animales se han observado algunos efectos; a saber: gastrointestinal (hiperplasia gástrica), hígado (hepatomegalia), piel y ojos (varios efectos), inmunitarios (atrofia de bazo y timo) y en cuanto a carcinogenicidad, actúan como promotores de tumores iniciados por otras sustancias.

Fuente: La información de efectos adversos en humanos y animales se ha extraído de los respectivos textos dedicados a estas sustancias de la Serie de Criterios de Salud Ambiental del IPCS (OMS/OIT/PNUMA) publicada por la OMS, de la serie Toxicological Profile publicada por la ATSDR y de Albert et al. 1997.