

ESTUDIO DE ELEMENTOS TRAZA EN EMBARAZADAS CONTROLADAS EN HOSPITAL ROY H. GLOVER DE CHUQUICAMATA: EVALUACION EN RELACION A PÉRDIDA REPRODUCTIVA Y APARICION DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS.

**Dra Silvia Castillo T.¹, Dra Carmen Astete A³,
Dr Jaime Castillo P², TM Rubén Alfaro T²,
LQ Carlos Ortiz C⁴, Dr José Araya C²,
Dr Luis Monasterio A³, Dra. Patricia Sanz C¹**

1. UNIVERSIDAD DE CHILE, FACULTAD DE MEDICINA, HOSPITAL CLINICO, SERVICIO DE GENÉTICA
2. HOSPITAL ROY H. GLOVER DE CHUQUICAMATA
3. FUNDACION ALFREDO GANTZ MANN
4. CORPORACION NACIONAL DEL COBRE DE CHILE

RESUMEN

Los habitantes de la mina Chuquicamata, en el norte de Chile, están expuestos al polvo, humo y otros agentes derivados de los procesos de extracción y tratamiento del mineral. Estudiando la composición de polución ambiental entre Chuquicamata y Calama, una ciudad cercana, se observaron diferencias para selenio, zinc, plomo, manganeso, fierro y cobre, los que indicaban un decaimiento del nivel a mayor distancia de la fuente emisora. El Departamento de Control de Calidad de la Corporación Nacional del Cobre ha desarrollado técnicas para analizar concentraciones de metales en muestras orgánicas: orina, sangre, pelo, uñas, en base a dos métodos: espectrometría de emisión con fuente de plasma y absorción atómica con generación de hidruros. Diversos tejidos y líquidos corporales investigados para niveles de arsénico en madres y sus hijos recién nacidos revelaron valores más altos en los niños, especialmente en pelo y uñas.

En 111 cariogramas de pacientes referidos por pérdida reproductiva, retardo psicomotor, malformaciones múltiples y otros, encontramos un 17% de alteraciones: 10 trisomías, 21,5 aberraciones de cromosomas sexuales y 4 con desbalances estructurales. Esta alta prevalen-

cia pudiera reflejar una acumulación de casos o una causa subyacente desconocida.

Para estudiar el impacto teratogénico de los contaminantes en esta área, buscamos una correlación entre niveles aumentados de elementos traza de las embarazadas que acudan a su control en Chuquicamata y un desenlace patológico: pérdida reproductiva y/o presencia de malformaciones en mortinatos y recién nacidos. Se intenta establecer un diagnóstico lo más preciso posible con estudio anatomopatológico, cromosómico y otros. (Proyecto Fondecyt 1940555).

INTRODUCCION

Los efectos reproductivos adversos del plomo, mercurio, cadmio, arsénico, litio, antimonio, boro y manganeso han sido descritos en humanos y animales de experimentación. Otros metales como el cromo, cobre, níquel y selenio no han sido demostrados con certeza en humanos.

Muchos estudios examinan trabajadores expuestos a metales en fundiciones metalúrgicas. Estos obreros están expuestos a una variedad de metales, además de otras toxinas como sulfuros de hidrógeno, dióxido de sulfuros, etc. Su exposición ocupacional también incluye factores confundentes como calor, vibración y polvo.

Es difícil atribuir efectos tóxicos específicos en un estudio del lugar de trabajo a un solo riesgo y difícil también definir interacciones que puedan aumentar o disminuir la toxicidad reproductiva de un solo agente.

Hay indicadores biológicos de exposición a metales como niveles de metales en sangre, orina y pelo. Es difícil lograr consensos en los niveles tóxicos de un indicador particular¹.

Hay algunos agentes y sustancias revisadas por sus efectos en salud reproductiva (OTA: oficina de asesoría técnica). Metales como plomo, boro, manganeso, mercurio, cadmio, arsénico, antimonio y factores físicos como radiación no ionizante: radiación ultravioleta, luz visible, ultrasonido, ambientes calientes, ambientes fríos, ruido, vibración y otros, además de "stress" y agentes biológicos estarían presentes en la población de Chuquicamata.

La vigilancia de defectos del nacimiento es una actividad establecida de salud pública. Tipos de estudios: teratología experimental, estudios retrospectivos caso-control, publicación de casos aislados y estudios prospectivos de cohorte en mujeres expuestas a un potencial teratogénico durante el embarazo. Estos últimos son los más útiles y exactos para evaluar el riesgo teratogénico² y serán los que emplearemos en este estudio.

Chuquicamata está ubicada en la II Región, tiene una extensión de 126.443 km² y clima desértico. Aquí se lleva a cabo el 50% de la producción nacional de cobre. Perfil ocupacional: un 18% corresponde a mineros. Un 9% de la población migra a otras regiones, un 4.2% migra dentro de la misma región a Antofagasta y Tocopilla. La población mayor de 65 años equivale a un 4.3%.

Perfiles de mortalidad y morbilidad (tasas por 10.000)

En la II Región la mortalidad por cáncer es 133 versus 111 en todo el país, los egresos hospitalarios por cáncer son 356 versus 263.

En el año 1990 el riesgo relativo de cáncer (comparado con VIII región) es 6.8 veces más alto para cáncer broncopulmonar, 19.2 para cáncer de vejiga y 11.3 para cáncer de piel no melanoma. El riesgo de cáncer se ha modificado en Chile entre 1955-60 y 1985-90. Los datos expresados en porcentajes son:

Tabla 1

Cáncer	País	II Región	VII Región
Broncopulmonar	80	282	110
Vejiga	88	644	75
Riñón	75	556	240

Existe una correlación entre exposición a arsénico en el agua con el incremento de casos de cáncer de vejiga 10-15 años más tarde; entre 1979 y 1989 se han instalado plantas de abatimiento de arsénico. El cáncer broncopulmonar también aumenta 15-20 años después de la mayor contaminación del aire, estaría aún en ascenso³.

El arsénico inorgánico es considerado cancerígeno por la OMS desde 1989; el efecto es acumulativo y las dosis son importantes.

La concentración de As, Fe, Cu, Cr y otros elementos traza en cabello de niños que viven en Chuquicamata era significativamente más elevada que la de una población control de niños de Santiago⁴.

PROYECTO EN DESARROLLO

Nuestro propósito está estudiando desde hace un año a todas las embarazadas que concurren a control en el hospital Roy H. Glover de Chuquicamata durante dos años y determinamos en todas ellas el nivel de elementos traza en una muestra de orina en el primer trimestre. Vigilamos la evolución de la gestación y si se produce una pérdida reproductiva realizamos análisis anatomopatológico, citogenético y para elementos traza. En todos los recién nacidos determinamos la presencia de malformaciones aisladas menores o mayores, o complejos malformativos que también son investigados con exámenes complementarios para intentar establecer un diagnóstico⁵⁻¹⁰.

Elegimos esta población por la objetivización de niveles ambientales aumentados de varios elementos traza por la actividad minera y por la presunción de una mayor prevalencia de malformaciones congénitas y de cáncer pulmonar en la zona. En septiembre de 1994 una comunicación del Ministerio de Salud informó que la segunda Región tenía la tasa más alta del país de mortalidad por malformaciones congénitas, confirmando uno de los enunciados de esta investigación.

Nuestra hipótesis es que existe una relación entre niveles aumentados de elementos traza y mayor número de malformaciones congénitas.

Por tipificación del ambiente con mediciones promedio de concentraciones de metales en filtros (mg por m³ de aire) en filtros ubicados en distintos sectores de Chuquicamata (E. Anaconda, Auka Huasi, Población J. Bradford) y Calama (V. Ayquina, V. Caspana, V. Exótica) realizadas durante el primer semestre de 1994, el arsénico, cobre, telurio, bismuto, antimonio, selenio, plomo y zinc, fueron seleccionados para ser medidos en la orina de las embarazadas, en tejidos de pérdida reproductiva y en niños malformados.

Se elaboró una ficha para recopilar información de cada paciente incluida en el proyecto, en la gran mayoría de los casos ha sido inaugurada durante la primera consulta con la matrona. Contiene datos de la paciente, del padre, antecedentes familiares, historia reproductiva, evolución y exámenes del embarazo actual, exposición a posibles agentes teratógenos, niveles de elementos traza medidos en el primer trimestre, examen físico del recién nacido, eventuales estudios de laboratorio efectuados y diagnóstico en caso de una patología.

ANTECEDENTES LOCALES

Los efectos reproductivos adversos del plomo, mercurio, cadmio, arsénico, litio, antimonio,

boro y manganeso han sido descritos en humanos y animales de experimentación. Otros metales como el cromo, cobre, níquel y selenio no han sido demostrados con certeza en humanos¹¹.

En una investigación realizada por el Departamento de Control de Calidad del Hospital Roy H. Glover de Chuquicamata se midieron los niveles de arsénico en diversos tejidos de 20 nacimientos.

Tabla 2

Muestras	Niveles arsénico	
	Madres	Hijos
Orina (µg/ml)	0.117	0.136
Sangre (µg/ml)	0.018	0.019
Cabellera (µg/g)	3.800	13.000
Uña manos (µg/g)	28.500	301.400
Uña pies (µg/g)	38.100	
	Tejidos	
Placenta (µg/g)	0.029	
Cordón (µg/g)	0.041	
Unto sebáceo (µg/g)	4.700	
Líquido amniótico (µg/ml)	0.018	

Estos hallazgos permiten observar cómo el arsénico se concentra en las muestras tomadas de los niños, no habría una barrera efectiva.

El número de partos durante el año 1994 fue de 676 con un total de 683 recién nacidos. Se efectuaron 194 cesáreas (28.6%). Hubo una mortalidad perinatal de 13.17‰ con un mortinato y ocho mortineonatos. La principal causa de fallecimiento fue la prematurez, tres pesaron menos de 1000 g. Las malformaciones detectadas en recién nacidos fueron pie bot, atresia esofágica, síndrome de Down y cardiopatía congénita cianótica y en abortos, encefalocele, higroma quístico y mielomeningocele. Hubo un total de 100 abortos espontáneos más 20 embarazos ectópicos, lo que da una tasa de pérdida reproductiva de 17.6%¹². No es fácil hacer comparaciones internacionales válidas

por la gran diversidad de definiciones empleadas¹³.

INFORME DE AVANCE DEL PROYECTO

Se han realizado desde agosto 1994 hasta febrero 1995, 154 determinaciones de elementos traza en orina de embarazadas y en trofoblasto de abortos: arsénico, antimonio, selenio, telurio, bismuto, cobre, zinc y plomo. Ciento cuarenta y cuatro muestras han sido procesadas en orina de embarazadas, además en ellos se determinó creatininuria para calcular el valor de cada elemento en relación a la concentración urinaria. Diez análisis han sido realizados en trofoblasto de abortos espontáneos. No es procedente aún el análisis de resultados.

En el Laboratorio de Citogenética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile se realizan cariogramas en sangre, médula ósea, restos de aborto, piel, algunos tumores y líquido amniótico, para lo cual se dispone de la infraestructura adecuada y del personal especializado.

En otras 16 muestras obtenidas de trofoblasto de abortos espontáneos ocurridos entre agosto 1994 y enero 1995, hubo un 75% de resultados citogenéticos, lo que está sobre lo descrito en la literatura, considerando además la demora por el transporte desde el norte del país. Hay tres cariogramas que presentan alteraciones, que podrían explicar la pérdida; en una pareja en estas condiciones se hizo estudio a ellos y fue normal (Tabla 3).

DISCUSION

La asesoría del riesgo reproductivo es el uso de evidencia científica para estimar la probabilidad de efectos adversos en la salud individual o poblacional por la exposición a materiales o condiciones riesgosas¹⁴.

**Tabla 3. Cariotipos referidos de Chuquicamata
(Octubre 1990 - Mayo 1995)**

Total: 111 pacientes
Alterados: 19 cariotipos

Diagnóstico	Cariotipo	N	%
Síndrome de Down	47,XY+ 21	5	26.0
	47,XX+21	4	21.0
Mosaico S. de Down	46,XX/47,XX+ 21	1	5.3
Síndrome de Turner	45,X	1	5.3
Mosaico S. de Turner	45,X/46,XX/47,XXX	1	5.3
Triple X	47,XXX	1	5.3
Mosaico Triple X	46,XX/47,XXX	1	5.3
S. de Klinefelter	47,XXY	1	5.3
Cromosoma marcador adicional	47,XX + mar	1	5.3
Translocación	46,XY,10p+	1	5.3
Translocación	46,XX,9p+	1	5.3
Translocación	46,XY t(9;13)(p24;q32)	1	5.3
TOTAL		19	100

Existen cuatro etapas en la asesoría del riesgo:

1. Identificación del riesgo: análisis cualitativo de información, se evalúa potencial daño, no probabilidad de ocurrencia.
2. Asesoría de dosis respuesta: relación entre magnitud de exposición y probabilidad de efectos, son importantes la susceptibilidad y estilos de vida individuales.
3. Asesoría de la exposición: identifica población expuesta y magnitud, frecuencia y duración de la exposición.
4. Caracterización del riesgo: paso final, resume información sobre el agente y estima el riesgo. Es importante estimar también el nivel de incerteza de las conclusiones.

El proceso de asesoría del riesgo incluye estudios toxicológicos en animales y estudios epidemiológicos. Estos últimos pueden confirmar la asociación entre exposición a un riesgo y compromiso reproductivo en humanos. Los problemas son la detección tardía, ya que se

evidencia el efecto deletéreo, algunas variables metodológicas como el número muestral si la industria a examinar tiene un número reducido de funcionarios, algunos efectos difícilmente evaluables de la función reproductiva como pérdida de la libido o pérdidas reproductivas muy precoces y la interacción con otros potenciales teratógenos.

Las discrepancias entre los resultados de diferentes estudios epidemiológicos de toxicidad reproductiva se deben a cuatro factores principales:

1. Diferencias en los niveles de exposición de los grupos de estudio.
2. Diferencias en la minuciosidad y sensibilidad para detectar desempeño reproductivo.
3. Definición de grupos controles.
4. Variables confundentes como estilos de vida, etnia y morbilidad asociada.

Deben considerarse los principios éticos más relevantes en el tema de exposición a

riesgos de la salud reproductiva, que son el respeto por las personas, los trabajadores, su descendencia y potencial descendencia. Tienen derecho a una elección informada y voluntaria sobre materias que afectan su bienestar y proyectos de vida. El segundo principio es el de beneficencia, o sea evitar el daño a otros y maximizar el balance de los beneficios sobre los perjuicios. Por último, el principio de justicia, es decir, el tratamiento justo e igualitario de otros. Es relevante para el manejo del riesgo en dos vías, en el impacto diferencial en traba-

jadores masculinos y femeninos y en la ubicación de la carga económica y de salud.

SUMMARY

In this paper the teratogenic impact in Chuquicamata area (a cooper mineral) in correlation to increased levels of metals elements (Hg, Cd, As, Li, Mn) during pregnancy is discussed.

BIBLIOGRAFIA

1. *Reproductive Health Hazards in the Workplace Office of Technology Assessment Task Force* 1988, J.B. Lippincott Company Philadelphia. London, Mexico City, New York, St. Louis, Sao Paulo, Sydney.
2. *Criterios de salud ambiental. Principios y métodos para evaluar la toxicidad de las sustancias químicas.* OPS, OMS. 1980.
3. RIVARA MI, Ministerio de Salud. Presentación en las jornadas: "Arsénico en el ambiente y la salud humana: Estudios de efectos a nivel celular y a nivel poblacional" Instituto de Salud Pública de Chile, 18 de julio de 1994.
4. PEÑA L, JAMETT A, SANTANDER M, GRAS N, MUÑOZ L. Concentración de elementos traza en niños del norte de Chile *Rev Méd Chile* 1992; 120: 20-24.
5. *Jones K. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation* Fourth Edition, Philadelphia: WB Saunders 1988.
6. BUYSE ML. *Birth Defects Encyclopedia* Blackwell Scientific Publications, Inc. 1990.
7. SHEPARD TH. *Catalog of teratogenic agents* The Johns Hopkins University Press Fourth Edition - Baltimore and London 1983.
8. MCKUSICK VA. *Mendelian Inheritance in Man Edition*, Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1992.
9. FRIEDMAN JM. The use of dysmorphology in birth defects epidemiology *Teratology* 1991; 45: 187-194.
10. KHOURY MJ, BOTTO L, WATERS GD, MASTROIACOVO P, CASTILLA E, ERICKSON JD. Monitoring for new multiple congenital anomalies in the search for human teratogens *Am J Med Genet* 1993; 46: 460-466.
11. CARDENAS S, GOULART L, SILO C, VENTURINO H. Estudio clínicoepidemiológico de arsenicismo en trabajadores expuestos a arsénico en una fundición de cobre. *Cuadernos Médico-Sociales* (Santiago de Chile) 1980; XXI: 31-37.
12. CASTILLO J, Jefe de Servicio *Informe 1994* Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Roy H. Glover de Chuquicamata.
13. LWASON JS, MAYBERRI P. Comparación internacional de tasas de mortalidad infantil y de mortalidad perinatal *Foro Mundial de la Salud* 1994; 15: 88-90.
14. BRENT RL. Evaluating the alleged teratogenicity of environmental agents *Clin Perinatol* 1986; 13: 609.



BOLETIN DE CIRUGIA

EDITOR: ITALO BRAGHETTO.

**DEPARTAMENTO DE CIRUGIA
HOSPITAL CLINICO
UNIVERSIDAD DE CHILE**

**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE**

