



Salud Pública de México

ISSN: 0036-3634

spm@insp.mx

Instituto Nacional de Salud Pública

México

Saavedra, Dolores; Arteaga, Manuel; Serrano, Beatriz; Reynoso, Francisco; Prada, Nicolás; Cornejo, Laura Rosa

Contaminación industrial con solventes orgánicos como causa de teratogénesis

Salud Pública de México, vol. 38, núm. 1, enero-febrero, 1996, pp. 3-12

Instituto Nacional de Salud Pública

Cuernavaca, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10638102>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

CONTAMINACIÓN INDUSTRIAL CON SOLVENTES ORGÁNICOS COMO CAUSA DE TERATOGENESIS

DOLORES SAAVEDRA-ONTIVEROS, M.C., M. EN C.,⁽¹⁾ MANUEL ARTEAGA-MARTÍNEZ, M.C., M. EN C.,⁽²⁾
BEATRIZ SERRANO-MEDINA, M.C.,⁽³⁾ FRANCISCO REYNOSO-ARIZMENDI, M.C., M.A.A.M.H.,⁽⁴⁾
NICOLÁS PRADA-GARAY, M.C.,⁽³⁾ LAURA ROSA CORNEJO-ROLDÁN, M.C.⁽³⁾

Saavedra-Ontiveros D, Arteaga-Martínez M,
Serrano-Medina B, Reynoso-Arizmendi F,
Prada-Garay N, Cornejo-Roldán LR.
Contaminación industrial con solventes
orgánicos como causa de teratogénesis.
Salud Publica Mex 1996;38:3-12.

RESUMEN

Objetivo. Dar a conocer un nuevo síndrome teratogénico en humanos y su comprobación en animales de experimentación. **Material y métodos.** Se realizó un estudio longitudinal que abarcó los tres campos de la investigación médica: epidemiológico, clínico y experimental. El estudio epidemiológico constó de tres fases; la primera fue un estudio de campo, la segunda uno de casos y controles y la tercera uno de epidemiología genética, cuyo objetivo fue dilucidar las posibles causas de malformaciones congénitas y retraso psicomotor, de varios pacientes que acudieron a los servicios médicos municipales. El estudio clínico se llevó a cabo en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González", en la Ciudad de México, a fin de realizar valoración integral a los pacientes detectados en el estudio epidemiológico y ofrecerles el tratamiento pertinente. Por último, se realizó el estudio experimental en ratas, a fin de corroborar el efecto teratogénico de los agentes detectados en el estudio epidemiológico. **Resultados.** Se detectaron 44 pacientes con un fenotipo

Saavedra-Ontiveros D, Arteaga-Martínez M,
Serrano-Medina B, Reynoso-Arizmendi F,
Prada-Garay N, Cornejo-Roldán LR.
Teratogenesis caused by industrial organic
solvent occupational exposure.
Salud Publica Mex 1996;38:3-12.

ABSTRACT

Objective. To inform of a new teratogenic syndrome in human beings and its confirmation in rats. **Material and Methods.** The study comprised three phases: a field study; a case-control study; and a genetic epidemiology study, aiming at identifying the causes of the occurrence of congenital malformations and psychomotor retardation in the city of Matamoros, Tamaulipas. The second-phase clinical multidisciplinary study was carried out at a general hospital, to conduct a comprehensive evaluation of patients identified during the first phase and offer them the necessary treatment. The third-phase experimental study was done in rats in order to confirm the teratogenic effect of the agents detected in the first phase. **Results.** A total of 44 patients had a peculiar phenotype and mental retardation of varying degrees, all children of ex-workers of the same factory who were in direct contact, without protection, with organic solvents (methyl cellosolve and ethylene glycol). In the clinical study a syndrome was delineated, previously unreported, consisting of a peculiar

(1) Subdirectora de Investigación, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud (SSA), México.

(2) Investigador, Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

(3) Médicos residentes, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", SSA, México.

(4) Jefe del Departamento de Investigación Clínica, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", SSA, México.

Fecha de recibido: 1 de marzo de 1995

Fecha de aprobado: 14 de enero de 1996

peculiar y retraso mental variable, todos hijos de obreras de una maquiladora que estuvieron en contacto directo y sin protección laboral con solventes orgánicos (metilcelosolve y etilenglicol). En el estudio clínico se delineó un síndrome, no descrito previamente, consistente en facies peculiar, alteraciones musculoesqueléticas, de los órganos de los sentidos y retraso mental. En el estudio experimental se demostró que tanto el metilcelosolve como el etilenglicol producían alteraciones craneofaciales, musculoesqueléticas y del sistema nervioso central, lo que corrobora el efecto teratogénico de dichos solventes. Conclusiones. Los resultados de este estudio llevaron a establecer la existencia de un nuevo síndrome teratogénico en humanos, producido por el metilcelosolve y el etilenglicol, cuya capacidad teratogénica no había sido informada.

Palabras clave: contaminación ambiental; glicoles de etileno/efectos adversos, toxicidad; síndrome teratogénico; México

facies, mental retardation, and musculo-skeletal and sensorial abnormalities. In the experimental study it was demonstrated that both methyl cellosolve and ethylene glycol cause cranio-facial, musculo-skeletal and central nervous system abnormalities, which confirmed the teratogenic effect of these solvents. Conclusions. The results of this study establish the existence of a new teratogenic syndrome in humans, produced by methyl cellosolve and ethylene glycol, whose teratogenic capacity had not been reported previously.

Key words: environmental pollution; ethylene-glycol/adverse effects, toxicity; teratogenic syndrome; Mexico

Solicitud de sobretiros: Dra. Dolores Saavedra Ontiveros. Subdirección de Investigación, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", SSA. Calzad Tlalpan 4800, 14000 México, D.F.

ENTRE LOS PROBLEMAS prioritarios de salud se encuentran aquéllos causados por la contaminación ambiental y que pueden afectar a grandes núcleos poblacionales, o a pequeños grupos expuestos a diversos agentes tóxicos, algunos de uso industrial. Sin embargo, pese a la creciente preocupación sobre salud ambiental, casi nunca se considera al producto de la gestación como sujeto factible de ser contaminado.

Algunos agentes ambientales son capaces de cruzar la barrera placentaria e interrelacionarse con los tejidos del embrión o feto en formación, originando alteraciones estructurales, bioquímicas o funcionales, que se traducen en malformaciones congénitas y/o retraso psicomotor. A estos agentes capaces de modificar el desarrollo intrauterino se les conoce como teratógenos. Este fue el caso que ocurrió hace poco más de 20 años en la ciudad de Matamoros, Tamaulipas, México, que hasta la fecha no había sido conocido. El objeto del presente trabajo es dar a conocer un nuevo síndrome teratogénico en humanos y su comprobación en animales de experimentación. Para

tal fin se realizó un estudio longitudinal que abarcó los tres campos de la investigación médica: a) epidemiológico, b) clínico y c) experimental.

MATERIAL Y MÉTODOS

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO

El estudio se inició en junio de 1992, a invitación de las autoridades municipales de Matamoros, para dilucidar las causas que provocaron malformaciones congénitas y retraso psicomotor en pacientes que acudieron a los servicios médicos municipales.

*Primera fase: estudio de campo.*¹ El objetivo fue determinar la existencia de un antecedente común. Se realizaron visitas domiciliarias y entrevistas con el fin de investigar la ubicación de la fábrica, el proceso de fabricación, la seguridad laboral, los hábitos higiénicos de las madres y sus lugares de referencia.

Segunda fase: estudio de casos y controles.^{2,3} El objetivo fue determinar la fuerza de asociación efecto- causa entre la producción de malformaciones congénitas y retraso psicomotor en pacientes del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF) de Matamoros y la exposición intrauterina a metilcelosolve y etilenglicol, utilizando un estudio de productos cruzados o razón de momios. Se revisó un total de 134 pacientes. Se consideraron como casos los pacientes con el fenotipo peculiar en estudio; como controles positivos a aquéllos con otro tipo de malformación o retraso mental pertenecientes al DIF de la misma localidad; como controles negativos a los hermanos sanos de los casos; como expuestas a las madres que tuvieron contacto directo con los solventes durante la gestación, y como no expuestas a las que no lo tuvieron durante ese periodo.

Tercera fase: estudio de epidemiología genética.^{2,3} El objetivo fue determinar si los solventes orgánicos cumplían con los requisitos clínicos para ser considerados como teratogénicos.⁴ Se realizó estudio de las familias afectadas y se comparó con otros síndromes genéticos.

ESTUDIO CLÍNICO

Con el fin de delinear el síndrome se realizó un estudio multidisciplinario de los pacientes en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González", en la Ciudad de México. Se seleccionaron 28 pacientes al azar de los 44 diagnosticados en la localidad, siendo revisados prácticamente en todas las especialidades existentes en el hospital.

Se realizaron estudios de laboratorio y gabinete de rutina, y algunos más que se consideraron pertinentes.

ESTUDIO EXPERIMENTAL

Con objeto de evidenciar la capacidad teratogénica del metilcelosolve y del etilenglicol se realizó un ensayo experimental comparativo, ciego controlado,^{2,3} utilizando ratas Wistar gestantes, las cuales fueron incluidas aleatoriamente en dos grupos:

Grupo A o control (n= 30). Comprendía dos subgrupos: A₁ y A₂. Al subgrupo A₁ (n= 10) no se le realizó maniobra alguna, utilizándosele como control de calidad de las condiciones de bioterio durante el estudio.

Al subgrupo A₂ (n= 20) se le administró diariamente 0.5 ml de solución salina, del día 8 al 20 de la gestación,

aplicándose por vía oral (n= 10) o por vía intraperitoneal (n= 10).

En el día 21 de la gestación los productos fueron extraídos quirúrgicamente por cesárea.

Grupo B o experimental (n= 60). Comprendía también dos subgrupos: B₁ sometido a tratamiento con metilcelosolve (n= 30) y B₂ tratado con etilenglicol (n= 30). En estos dos subgrupos se usaron tanto la vía oral como la intraperitoneal, empleándose tres diluciones diferentes de cada uno de los dos solventes: al 5%, al 10% y al 20%. Dichas diluciones fueron hechas en solución fisiológica, aplicándose 0.5 ml diariamente, del día 8 al 20 de la gestación. Los productos fueron obtenidos por cesárea, la que se realizó en el día 21 de la gestación.

Inmediatamente después de su obtención, los fetos y anexos de los dos grupos fueron analizados externamente, pesados y medidos, para finalmente ser fijados por inmersión en formol al 10%.

La validación estadística se realizó utilizando una χ^2 para variables no paramétricas (frecuencia de malformaciones, etc.) y una *T* de Student para variables paramétricas (peso, talla).

RESULTADOS

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO

Primera fase: estudio de campo. Se determinó la existencia de un fenotipo similar, no descrito previamente, en 44 pacientes nacidos entre abril de 1971 y septiembre de 1977, que se parecían más entre sí que a sus propias familias. Se determinó también la existencia de un antecedente común: las madres de estos pacientes habían sido obreras de una empresa maquiladora destinada a la fabricación de capacitores para radio y televisión en Matamoros, Tamaulipas, entre 1970 y 1977.

Se encontró que todas las madres de los pacientes estuvieron –en algún momento de la gestación– en contacto directo con solventes orgánicos: metilcelosolve (HO-CH₂-CH₂-O-CH₃) y etilenglicol (HO-CH₂-CH₂-OH).^{5,6} Cuando se abrían los recipientes de los solventes en estado puro se producían vapores que eran inhalados por las obreras, debido a que la fábrica carecía de ventilación o extractores y a que no se proporcionaban mascarillas protectoras a las trabajadoras; como consecuencia, algunas obreras presentaron síntomas de

intoxicación aguda, tales como: cefaleas, náuseas, vómitos, mareos, somnolencia y en algunos casos hasta letargia; en ocasiones los síntomas eran persistentes, aunque en menor grado. La susceptibilidad individual de las obreras a los solventes fue clasificada como: ausente (sin sintomatología), leve, moderada y severa, de acuerdo al tiempo y gravedad de los síntomas,^{7,8} en igualdad de circunstancias; las intoxicaciones leves fueron las más frecuentes y algunos casos de intoxicaciones severas ameritaron hospitalización.

Por otra parte, durante el proceso de fabricación de los capacitores, las trabajadoras utilizaban la llamada "solución de electrolitos" compuesta por metilcelosolve y etilenglicol a diluciones bajas, solos o combinados con ácido bórico, ácido fosfórico o ácido benzoico en cantidades muy pequeñas; cuando se ensamblaban los capacitores, las trabajadoras mantenían las manos inmersas en la solución mencionada, sin usar guantes ni alguna otra protección que evitara el contacto de los líquidos con la piel, por lo que probablemente éstos eran absorbidos constantemente por vía cutánea, dado que se trataba de solventes orgánicos.

En relación con los hábitos higiénico-dietéticos de las obreras, se manifestó que éstos eran deficientes pues ingerían sus alimentos (tortas, tacos, etc.) sin aseo previo de las manos, lo que presumiblemente podría causar la ingestión crónica de pequeñas cantidades residuales de las soluciones con las que trabajaban.

Se descartaron metales pesados y radiaciones ionizantes, así como cualquier otro tipo de contaminación.

Segunda fase: estudio de casos y controles. De los 134 pacientes revisados 44 presentaron el fenotipo peculiar, cuyas edades (16 a 21 años) correspondieron al tiempo de permanencia de la fábrica en el país. No existió ningún paciente con el fenotipo peculiar cuya madre no haya estado expuesta a los solventes, por lo que el estudio sugirió más una relación etiológica que un factor de riesgo en este grupo de estudio.

Tercera fase: estudio de epidemiología genética. De los 44 pacientes, 32 correspondieron al único miembro afectado entre los hermanos y los 12 restantes se agruparon en cinco familias: cuatro con dos miembros afectados y una con cuatro. Se determinó que ambos solventes reunían las características necesarias para ser considerados teratogénicos ya que:

1. Alteraron el desarrollo embriológico normal, produciendo un patrón de anomalías similares en todos los pacientes afectados por exposición continua (reproducibilidad), no habiendo sido observado sin que existiera dicha exposición.
2. Se observó correlación entre la susceptibilidad de la madre (sintomatología ausente, leve, moderada o severa) y el grado de afección del hijo, el cual fue clasificado según la participación de las estructuras involucradas y la severidad del cuadro en:

- Grado I - rasgos físicos menores y estudios elementales en escuela normal con dificultad.
- Grado II - rasgos físicos menores y estudios elementales en escuela especial.
- Grado III - malformaciones mayores y estudios elementales en escuela especial, con dificultad.
- Grado IV - malformaciones mayores y nula capacidad para el estudio, pero se valen por sí mismos.
- Grado V - malformaciones mayores e incapacidad para valerse por sí mismos.

Destaca que las madres más susceptibles tuvieron hijos más afectados.

3. Se encontró la existencia de tolerancia metabólica: en las familias donde la madre estuvo similarmente expuesta en gestaciones sucesivas el primer producto se encontró muy afectado, y el segundo, en mucho menor grado.
4. En los casos en que existió únicamente exposición temporal se observó que, si ésta fue sólo en el primer trimestre de la gestación, existió afección craneofacial y musculoesquelética con poco daño cerebral; y si sólo fue en el tercer trimestre, existió mayor afección del sistema nervioso central que sistémica.

ESTUDIO CLÍNICO

De los 28 pacientes, 12 fueron del sexo masculino y 16 del femenino. En ningún caso existió consanguinidad ni antecedentes familiares de malformaciones congénitas o retraso mental, así como tampoco un fenotipo similar en la familia.

Antecedentes personales patológicos. Todos los casos presentaron retraso variable psicomotor y del lenguaje, y

el 80% cuadros repetitivos de obstrucción del *ductus* lagrimal y/u otitis media purulenta.

Exploración física. La talla promedio en los hombres fue de 1.68 m y en las mujeres de 1.56 m, considerados normales en nuestra población, así como la relación peso/talla, excepto en tres pacientes: una con obesidad y dos con desnutrición severa. Se observaron alteraciones craneofaciales peculiares, alteraciones oculares, otorrinolaringológicas, musculoesqueléticas y de otros sistemas orgánicos, con frecuencia variable, expresadas en el cuadro I.

Estudios de laboratorio y gabinete. A los pacientes se les realizaron todos aquellos estudios que se consideraron pertinentes para el diagnóstico integral; las alteraciones detectadas se informan en el cuadro II. Los estudios no mencionados, incluyendo el cariotipo, fueron considerados negativos o normales.

Con base en la clasificación del grado de afección la distribución de los pacientes fue como sigue: grado I:3 casos; grado II:6; grado III:9; grado IV:7; grado V:3.

A todos los pacientes que acudieron al hospital se les brindó tratamiento médico, quirúrgico o de rehabilitación, según fuera el caso.

Como un estudio complementario, a las madres de los pacientes afectados se les realizaron análisis de rutina de laboratorio, Rx de cráneo y tórax, y Papanicolaou, para detectar efectos tóxicos permanentes, habiéndose encontrado todos normales o negativos.

ESTUDIO EXPERIMENTAL

Los fetos obtenidos se dividieron en tres categorías (cuadro III):

- Normales (peso, talla y morfología)
- Con retardo en el crecimiento –hipodesarrollo– (peso y talla baja con morfología normal)
- Con malformación externa y retardo en el crecimiento (peso y talla baja con morfología anormal)

Grupo A o control. No hubo diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los subgrupos controles, en ninguna de las variables estudiadas. No se observó ninguna camada con malformaciones en ninguno de los controles (cuadro III).

CUADRO I	
Hallazgos clínicos en los pacientes con síndrome teratogénico, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México	
n= 28	%
Alteraciones faciales	
Frente pequeña con o sin implantación baja del cabello	100
Fisuras palpebrales pequeñas, epicano	92
Oblicuidad mongoloide	92
Telecanto o hipertelorismo	100
Base nasal ancha	100
Tercio medio facial corto o retruido	100
Paladar hendido	33
Alteraciones oclusales y/o dentales	100
Protrusión mandibular y/o ángulos goniales prominentes	100
Pabellón auricular pequeño, bajo o displásico	25
Asimetría craneofacial	14
Alteraciones oculares	
Ametropía	92
Motilidad ocular anormal	83
Anomalías del iris	50
Patología corneal	42
Enfermedad conjuntival	42
Alteraciones otorrinolaringológicas	
Conducto auditivo externo estenótico	58
Tapón de cerumen impactado	58
Membrana timpánica perforada	42
Colesteatoma	33
Alteraciones musculoesqueléticas	
Hiperlaxitud ligamentosa	100
Cuello corto con implantación baja del cabello	41
Antepulsión de la cabeza	50
Limitación en la movilidad del cuello	50
Hipertrofia del esternocleidomastoideo	75
Escoliosis y/o hiperlordosis	100
Acortamiento de una extremidad	58
Alteraciones estáticas del pie	100
Malformaciones congénitas de los huesos de manos, pies, cadera o columna	100
Atrofia muscular severa	7
Otras	
Hipospadias y/o criptorquidia	7
Quistes ovárico y/o mamario	7
Trastornos menstruales	14
Megacolon	3

CUADRO III Efectos de la exposición a los solventes orgánicos metilcelosolve y etilenglicol en las camadas de fetos de rata							
Grupo	Normales		Retardo del crecimiento y desarrollo		Malformados		Total No.
	No.	%	No.	%	No.	%	
A ₁	100	100	-	-	-	-	100
A ₂	187	94.9	10	5.1	-	-	197
B ₁	88	54.6	21	13.0	52	32.3	161
B ₂	116	56.0	67	32.4	24	11.6	207

malidades externas) respecto al grupo control. Se observaron las siguientes anomalías externas, en orden de frecuencia: craneofaciales, acortamiento de miembros, edema (general o de extremidades), aplasia cutis, anomalías de reducción de la cola, onfalocele, atrofia de miembros posteriores, aparente *pterygium coli* e implantación caudal de miembros anteriores (cuadro IV). La frecuencia relativa de las malformaciones craneofaciales fue: cráneo anormal, macroglosia, prognatismo, coloboma de párpados (uni o bilateral), acránea y asimetría facial.

Subgrupo B₂ (etilenglicol). La relación entre productos e involuciones fue de 1. Del total de camadas, el 42% fueron normales, en el 26% hubo productos con retardo en el crecimiento y en el 32% restante fueron anormales. Del total de fetos obtenidos, el 56% fueron normales, el 32.4% presentó retardo en el crecimiento y el 11.6% tenía algún tipo de anomalía externa, además de retardo en el crecimiento (cuadro III).

La administración de etilenglicol por vía intraperitoneal (al 5, 10 ó 20%) produjo un número significativamente mayor de fetos anormales que por vía oral. Respecto a la dilución, las dosis de 10 y 20% (tanto por vía oral como intraperitoneal) produjeron un mayor número de fetos afectados que la dilución al 5%.

Como en el subgrupo B₁, el peso y talla fetales promedio variaron en las tres categorías, siendo estadísticamente significativa entre los subgrupos b y c (con retardo en el crecimiento solo o con anomalías externas) con respecto al grupo control.

Se observaron las siguientes anomalías externas, en orden de frecuencia: edema generalizado, malformación craneofacial, anomalías de reducción en miembros posteriores, aplasia cutis, aparente *pterygium coli* e implantación caudal de miembros anteriores (cuadro IV). La frecuencia relativa de las malformaciones craneofaciales fue: macroglosia, anomalías del pabellón auricular, prognatismo, coloboma de párpados (uni o bilateral), cráneo redondeado y micrognatia.

DISCUSIÓN

La toxicidad de los químicos aquí referidos es ampliamente conocida y varía dependiendo de la susceptibilidad individual determinada por: edad, sexo, factores genéticos, temperatura corporal, estado nutricional, estados patológicos asociados, diferencias anatómicas en la per-

	Grupo	
	B ₁ (metilcelosolve)	B ₂ (etilenglicol)
Malformación craneofacial	50 (96.1%)	20 (83.3%)
Acortamiento	23 (44.2%)	--
Edema	12 (23.1%)	23 (95.8%)
Aplasia cutis	11 (21.1%)	8 (33.3%)
Agenesia de cola	2 (3.8%)	--
<i>pseudo pterygium coli</i>	1 (1.9%)	8 (33.3%)
Reducción extremidades posteriores	--	9 (37.5%)
Implantación caudal extremidades anteriores	1 (1.9%)	3 (12.5%)
Otras	2 (3.8%)	--

meabilidad de la piel y las membranas del tracto respiratorio y digestivo, así como otros factores como el ejercicio o su carencia, el tabaquismo y la ingesta de bebidas alcohólicas. Todos estos factores son individuales y especie-específicos.^{7,8,9-12} Por otro lado, hasta la fecha no ha sido descrito un síndrome producido en humanos por estas sustancias,^{13,14} así como tampoco estudios experimentales, si bien ha sido referido como teratógeno en algunos artículos e índices de toxicología.^{10,15-19}

En el estudio de campo se encontró que un grupo de obreras de una maquiladora inhaló los vapores que se produjeron al preparar el metilcelosolve y el etilenglicol, pero que además fueron absorbidos por la piel, puesto que tenían las manos constantemente sumergidas en estos solventes líquidos y que también por la falta de aseo manual probablemente fueron ingeridos, al contactar diariamente los alimentos; en la literatura especializada se ha comprobado que las tres vías citadas –respiratoria, cutánea y digestiva– son permeables al paso de estas sustancias.^{10-12,18}

La toxicidad también depende de la dosis y el tiempo de exposición al agente químico.⁸ En este caso, la exposición fue crónica y la dosis baja, sin que haya sido posible cuantificarla.

Se demostró que dichos solventes orgánicos fueron capaces de atravesar la barrera placentaria y dañar al feto, y que no sólo actuaron como un factor de riesgo para la producción de malformaciones o daño cerebral, sino que su fuerza de asociación puede ser considerada epidemiológicamente como agente causal.^{2,3} Ya Holmberg²⁰ presentó un estudio de casos y controles donde comparó a 118 mujeres expuestas a 14 diferentes solventes orgánicos. Sus hallazgos fueron: a) alteraciones del sistema nervioso central (anencefalia, hidrocefalia, meningocele, agenesia del cuerpo caloso, etc.); b) anomalías del oído; c) malformaciones esqueléticas en columna vertebral, costillas y miembros pélvicos; d) paladar hendido; e) útero doble; f) polidactilia; g) hipoplasia pulmonar; h) defecto en el *septum* interventricular; i) malformación renal; j) hernia diafragmática, y k) malformaciones vasculares, algunas de ellas presentes en nuestros casos.

En el estudio de epidemiología clínica se corroboró el comportamiento de estos agentes como teratógenos en humanos, pues cumplieron con todos los requisitos necesarios para ello.⁴

El patrón de anomalías fue similar en todos los pacientes y la variabilidad fenotípica estuvo presente,

dependiendo del tiempo de exposición y del periodo de la embriogénesis en que ocurrió.

En el estudio clínico se pudo delinear el síndrome en una muestra representativa del supuesto de la población afectada. Hasta la fecha no existe un patrón de anomalías similares previamente descrito.^{13,14} Los sistemas y órganos más afectados fueron: a) el área craneofacial, no sólo en el esqueleto, sino también en los tejidos blandos, lo que genera una facies peculiar, que si bien se reconoció desde el nacimiento, no fue diagnosticada, sino que en ocasiones fue confundida con el síndrome de Down o con otra entidad nosológica; b) el sistema musculoesquelético, con malformaciones estructurales de la columna, manos y pies, y acortamiento de extremidades, también con afección de tejidos blandos (hiperlaxitud ligamentaria, hipertrofia del esternocleidomastoideo, etc.); c) de los órganos de los sentidos, el oído fue afectado primordialmente con disminución del conducto auditivo externo que ocasionó tapones de cerumen de difícil extracción, otitis media con ruptura de membrana timpánica, colesteatomas, etcétera; sin embargo, no se evidenciaron anomalías de los huesecillos del oído medio; las alteraciones oculares fueron más bien de tipo funcional (estrabismo, nistagmus) y ametropía; y d) en sistema nervioso central la tomografía axial computarizada evidenció anomalías como atrofia cortical, alteración de las circunvoluciones y de la migración neuronal, correlacionadas funcionalmente con alteraciones eléctricas corticales y en potenciales visuales evocados, que sugieren disfunción del tallo cerebral, además de las alteraciones de la conducta y de lenguaje (de origen cerebral, independientemente de los de origen periférico por el paladar hendido o la mordida abierta) y retraso psicomotor, cuya magnitud fue muy variable: desde leve, que les impide realizar estudios elementales, pero pueden bastarse a sí mismos y comunicarse adecuadamente, hasta severo, cuyo retraso psicomotor incluye falta de control de esfínteres. Estas alteraciones funcionales del sistema nervioso central explican el que primordialmente exista daño neurológico si la paciente estuvo expuesta en el tercer trimestre de la gestación, probablemente porque los solventes afectan mielina o neurotransmisores presentes sólo hasta el final de la gestación.¹⁸

No existe otro caso bien delineado de teratogénesis humana por solventes orgánicos, excepción hecha del síndrome de alcoholismo fetal producido por un agente similar que es el alcohol etílico, perteneciente al mismo grupo químico que el metilcelosolve (producto del óxido de etileno más metanol) y del etilenglicol

(producido por la hidratación del óxido de etileno), y cuyas características clínico-epidemiológicas son totalmente comparables a este caso. Las características clínicas también son coincidentes con el síndrome de alcoholismo fetal, aunque cada una presenta peculiaridades físicas distintivas que permiten hacer el diagnóstico diferencial entre ambas entidades.^{13,14}

En el estudio experimental se evidenció, sin lugar a dudas, que ambos solventes orgánicos son teratogénicos en el modelo animal empleado. Como cabe esperar por la diferencia entre la susceptibilidad individual,⁷ ya que no se trata de una cepa isogénica, existieron variaciones en la frecuencia, tipo y magnitud de las alteraciones encontradas.

Hubo diferencia significativa en el número de camadas normales y anormales entre los grupos control y ambos solventes, al igual que entre ambos solventes. Un efecto similar se observó al analizar los fetos normales y anormales entre los grupos control y ambos solventes.

La vía de administración de los solventes mostró ciertas diferencias entre los grupos experimentales. En el metilcelosolve no se observó diferencia significativa entre los productos normales y los alterados, según se hubiera administrado el solvente por vía oral o intraperitoneal. Por el contrario: en el etilenglicol sí hubo diferencia significativa ($p < 0.001$) entre ambas vías, la intraperitoneal fue más efectiva que la oral, sugiriendo su pobre absorción por esta vía pese a haber sido referida como efectiva. En cuanto a la dosis administrada del solvente es claro que en ambos, a dilución del 5%, tienen menor efecto que a dilución del 10% y del 20%.

Si bien el número de fetos malformados fue mayor con metilcelosolve, la gravedad de las malformaciones fue mayor con etilenglicol, predominando las musculoesqueléticas. La frecuencia de malformaciones craneofaciales resultó similar en ambos grupos, pero con etilenglicol fueron más severas. Estas malformaciones fueron similares a las observadas en humanos, ya que la mayor frecuencia de afectación fue craneofacial y musculoesquelética; incluso en algunos casos coincidieron como el prognatismo y las anomalías del pabellón auricular;

en ningún caso se observó macroglosia, muy frecuente en ratas, quizá porque esta alteración sea especie-específica; tampoco fue observado en humanos ni acránea ni coloboma palpebral. El *pseudopterygium coli* en ratas pudiera corresponder a la hipertrofia del esternocleidomastoideo y a la cortedad del cuello con las anomalías vertebrales vistas en los humanos. Sin embargo, este dato es muy difícil de detectar en fetos de rata.

Prácticamente no existen estudios similares sobre teratogénesis con estos solventes, sólo algunos reportes aislados,^{18,19,21,22} por lo que no podemos comparar nuestros resultados. Con lo que sí existe similitud es con los estudios sobre teratogénesis con alcohol etílico en ratas,²³ primordialmente con relación a daño cerebral.

La trascendencia de este trabajo estriba en correlacionar los estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales con una finalidad común: la detección y delineación de un nuevo síndrome teratogénico en humanos y animales producido por solventes orgánicos: metilcelosolve y etilenglicol, que afectó a una población numerosa debido, por una parte, al desconocimiento del potencial teratogénico de estos solventes y, por otra, a la falta de medidas sanitarias que quizá hubieran podido evitarlo.

Es por ello que la única forma de prevención que actualmente existe es obtener y difundir conocimiento referido a la educación para la salud, ya que las sustancias mencionadas son, todavía y cada vez más, de uso común.

AGRADECIMIENTOS

A las Autoridades del DIF-Matamoros, tanto en el periodo de 1992 como en 1993. A las Autoridades del Hospital General "Dr. Manuel Gea González". A los doctores Manuel Calderón y Laura Andrade, residentes en investigación, y Luz María Servín, pasante de odontología en servicio social. A todos los médicos Jefes de Departamento, adscritos y residentes de los diversos servicios del hospital por la atención y tratamiento de los pacientes. A las autoridades y miembros del Instituto de Salud Mental del DIF por los estudios de neurofisiología y tomografía axial computarizada de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Vega-Franco L, García-Manzanedo H. Bases esenciales de la salud pública. México, D.F.: La Prensa Médica Mexicana, 1987: 1-63.
2. Moreno-Altamirano L, Cano-Valle F. Epidemiología clínica. México, D.F.: Facultad de Medicina, UNAM, 1988:18-112.
3. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. Epidemiología clínica. 2a. edición. Barcelona: Editorial Consulta, 1988:1-104.
4. Warkany J. Congenital malformations. Teratogenesis. 2a. edición. Chicago: Chicago Year Book Medical Publisher, 1975:3-49.
5. Heaton D. An introduction of industrial chemistry. 2a. edición. Glasgow: Blackie Glasgow Co., 1991:22-41.
6. De Bussy JH. Materials and technology. Petroleum and organic chemicals. Chicago: Longman, 1972;vol. 4: 745-765.
7. Gosselin RT. Clinical toxicology of commercial products. 4a. edición. Baltimore: Williams and Wilkins Co., 1976: 668-1211.
8. Merck Index. An encyclopedia of chemicals drugs and biologicals. 11a. edición. Nueva York: Merck and Co. Inc., 1989:559-952.
9. Irving S, Richard L. Dangerous properties of industrial materials. Amsterdam: Editorial Van Nostran Reinholds, 1989:1-2216.
10. Johanson G. Aspects of biological monitoring of exposure to glycol ethers. Toxicol Lett 1988;43:5-21.
11. Medinsky MA, Singh G, Bechtold WR, Bond JA, Sabourin PJ, Birnbaum LS *et al.* Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. Toxicol Appl Pharmacol 1990;102:443-455.
12. Sabourin PJ, Medinsky MA, Thurmond F, Birnbaum LS, Henderson RF. Effect of dose on the disposition of methoxyethanol, ethoxyethanol, and butoxyethanol administered dermally to male F344/N rats. Fundam Appl Toxicol 1992;19:124-132.
13. Gorlin R, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the head and neck. 3a. edición. Nueva York: Oxford University Press Inc., 1990:16-20.
14. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformations. 4a. edición. Filadelfia: W.B. Saunders Co., 1988:491-640.
15. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 6a. edición. Baltimore: The John's Hopkins University Press, 1989:262-412.
16. Skeikh J. Teratogenic effects on organic solvents. Lancet 1979;3:963.
17. Lamb JC, Maronpot RR, Gulati DK *et al.* Reproductive and developmental toxicity of ethylen glycol in the mouse. Toxicol Appl Pharmacol 1985;81:100.
18. Nelson BK, Brightwell WS. Behavioral teratology of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers. Environ Health Perspect 1984;57:43-46.
19. Giavini E, Broccia ML, Menegola E, Prati M. Comparative in vitro study of the embryotoxic effects of three glycol ethers and their metabolites, the alkoxyacids. Toxicol Vitro 1993;7:777-784.
20. Holmberg R. Central nervous system defects in children born to mother expose to organic solvents during pregnancy. Lancet 1979;28:177.
21. Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS *et al.* Comparative inhalation teratogenicity of four industrial glycol ether solvents in rats. Teratology 1982;25:64A.
22. Price CJ, Kimmel CA, Tyl RW, Marr MC. The developmental toxicity of ethylene glycol in rats and mice. Toxicol Appl Pharmacol 1985;81:113.
23. Slotkin TA, Thadani PV. Neurochemical teratology of drugs of abuse. En: Persaud, ed. Advances in the study of birth defects: Neural and behavioural teratology. Baltimore: University Park Press, 1979; vol. 11:223-238.

Uno de los problemas más comunes en un compresor de refrigeración es el calentamiento excesivo. Esta situación puede generar distintos problemas que afectan la vida de nuestro compresor, por ello es muy importante conocer qué causa lo origina y cómo se puede solucionar, y evitar así un daño irreparable. Un sobrecalentamiento del compresor provoca que el aceite pierda su viscosidad y no pueda lubricar las partes móviles adecuadamente. ¿Cuál es el significado de conocimiento de causa? ¿Cómo se usa conocimiento de causa en una oración? ¿Cuáles son los sinónimos de conocimiento de causa? por raro que te parezca, actúa con conocimiento de causa; me niego a expulsarlo sin conocimiento de causa. Spanish word of the day. guamazo. Saavedra-Ontiveros, D.; Arteaga-Martínez, M.; Serrano-Medina, B.; Reynoso-Arizmendi, F.; Prada-Garay, N. & Cornejo-Roldán, L. R. Contaminación industrial con solventes orgánicos como causa de teratogénesis. Sal. Pub. Mex., 38:3-12, 1996. [Links]. Saavedra, D.; Arteaga, M. & Tena, M. Industrial contamination with glycol ethers resulting in teratogenic damage. Ann. NY Acad. Sci., 837:126-37, 1997. [Links]. Saavedra, D.; Tena, M.; Cornejo, L. R.; Serván, L. M. & Arteaga, M. Alteraciones craneofaciales y del sistema nervioso central producidas por solventes orgánicos. Estudio exper