

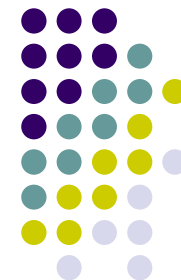


CURSO: RIESGOS TÓXICOS ACTUALES Y EMERGENTES EN EL AMBIENTE INFANTIL

***Congreso Internacional de Toxicología y Seguridad Química
XII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Toxicología
Santiago de Chile 21-22 de agosto 2006***

Robadores de Inteligencia: Neurotóxicos del Ambiente Infantil

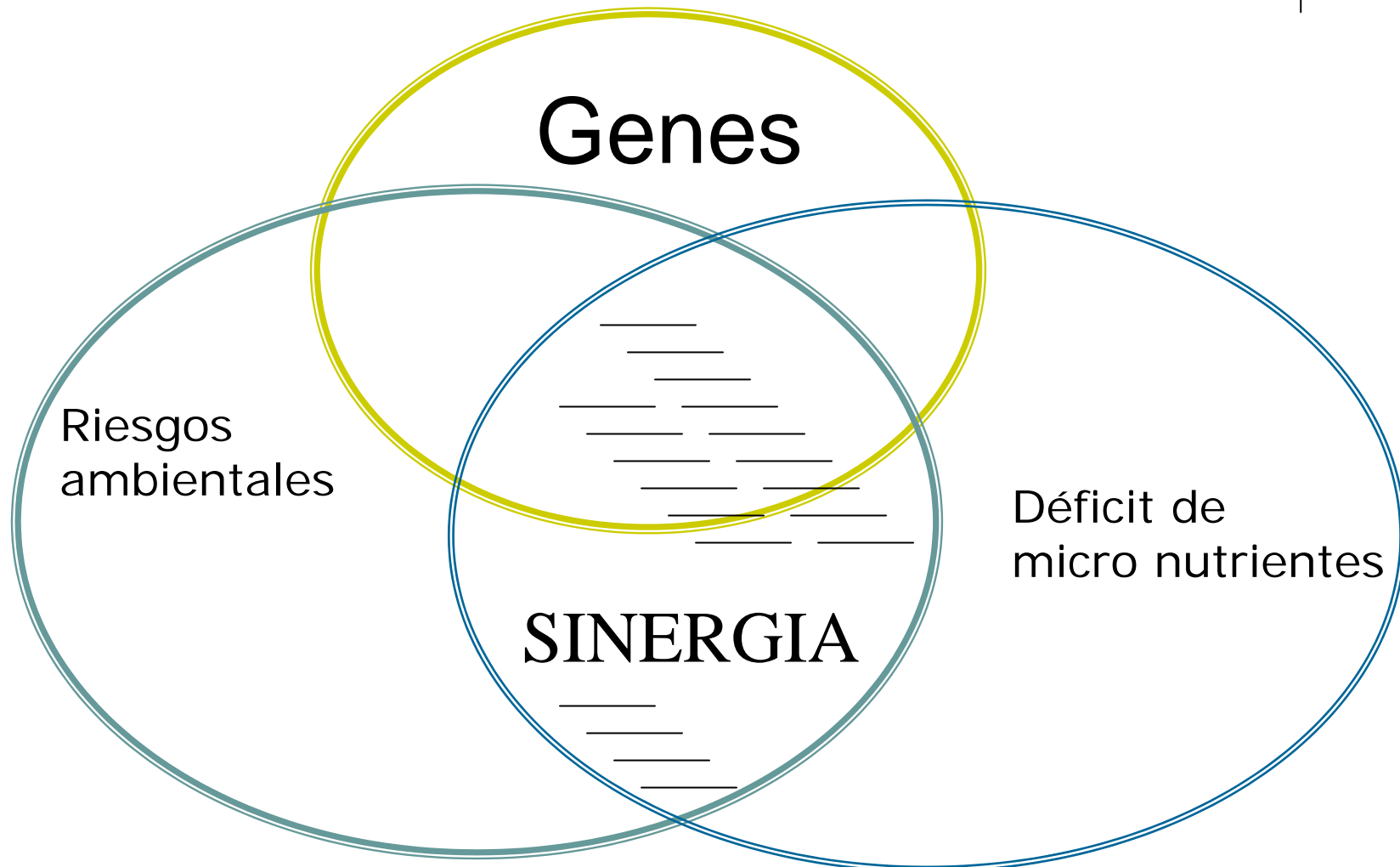
Dra. Amalia Laborde



OBJETIVOS

- ❖ Entender la importancia del impacto potencial de agentes ambientales sobre el desarrollo neurológico de los niños
- ❖ Identificar los principales químicos que constituyen un riesgo para el neurodesarrollo, el comportamiento y la inteligencia de los niños
- ❖ Considerar los diferentes mecanismos de toxicidad involucrados
- ❖ Conocer el grado de evidencia de estos efectos y las necesidades de investigación futura

DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO EL AMBIENTE CON FACTOR DE RIESGO

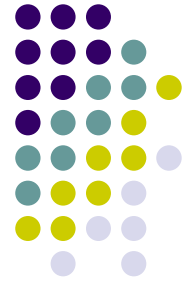


NEURODESARROLLO : CONTINÚA HASTA LA PUBERTAD!



- Crecimiento de fibras nerviosas motoras y sensitivo-sensoriales hasta 4-17 años
- La actividad altera la arquitectura
- Eliminación de algunas sinapsis en la adolescencia
- Predistribución de neurotransmisores

DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

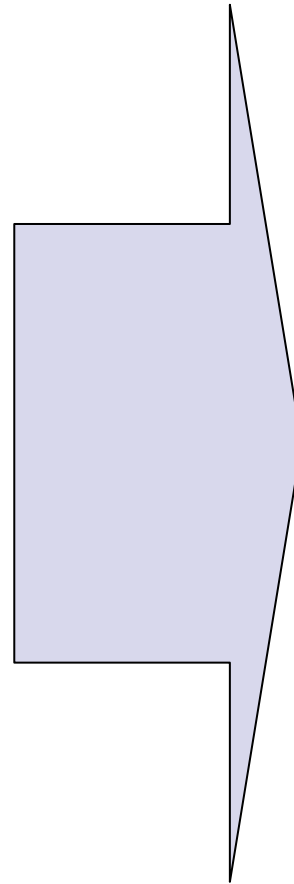


- Las manifestaciones de estas alteraciones dependen del momento en que ocurren y de la naturaleza de los eventos que están ocurriendo
- La vulnerabilidad del desarrollo neurológico se extiende desde la vida intrauterina, más allá del nacimiento...hasta la adolescencia.
- El cerebro es también vulnerable a las influencias positivas!!: resiliencia (plasticidad relativa) de SNC en desarrollo, oportunidad de intervención

EVENTOS CELULARES VULNERABLES DURANTE EL NEURODESARROLLO

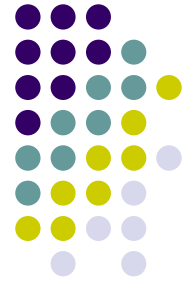


- División
- Migración
- Diferenciación
- Sinaptogénesis
- "Poda" de sinapsis
- Apoptosis
- Milelinización



Activos
durante la
infancia y la
adolescencia

QUÍMICOS CON ACCIÓN TÓXICA SOBRE EL NEURODESARROLLO



- Los ejemplos mejor conocidos
 - PLOMO
 - METILMERCURIO
 - BIFENILOS POLICLORADOS
 - ALCOHOL
 - RADIACIONES
 - ORGANOFOSFORADOS
 - Otros

PLOMO

EXPOSICIÓN AMBIENTAL



La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima:

- ❖ *12 millones de niños en países en desarrollo sufren algún daño neurológico permanente debido a intoxicación por plomo*
- ❖ En el mundo, 3.5% de retardos mentales leves puede ser atribuida a intoxicación por plomo



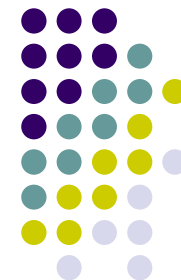
EFECTOS NEUROLÓGICOS BIOQUÍMICOS

- Interfiere con la acción reguladora del **Calcio** en las terminales nerviosas
- Altera el endotelio micro vascular
- Inhibe la n-metil D aspartato (**NMDA**) **inhibe la triptofano-pirrolasa** - *afecta vías serotoninérgicas*
- ALA interfiere en la transmisión del **GABA**
- Inhibe la **tirosina-hidroxilasa** - *biosíntesis de catecolaminas*
- astroglia secuestra plomo en su crecimiento-
- Daño directo mitocondrial
- Inhibe enzimas anti-oxidantes (superoxido dismutasa)
- Altera el metabolismo lipídico

RESULTADOS

- *Disrupción de la BHE*
- *alteración comportamiento*
- *liberación de neurotransmisores*
- *Apoptosis*
- *Stress oxidativo*
- *Disminución del metabolismo energético*
- *Formación anormal de mielina*
- *desarrollo y función de oligodendrocitos alterada*

- Larga vida media en el cerebro – 2 años y lenta liberación de los
- sitios de acumulación



PLOMO

TOXICIDAD NEUROLÓGICA EN NIÑOS

Hiperactividad, inquietud

Trastornos del comportamiento

Trastornos del aprendizaje (test cognitivos pobres)

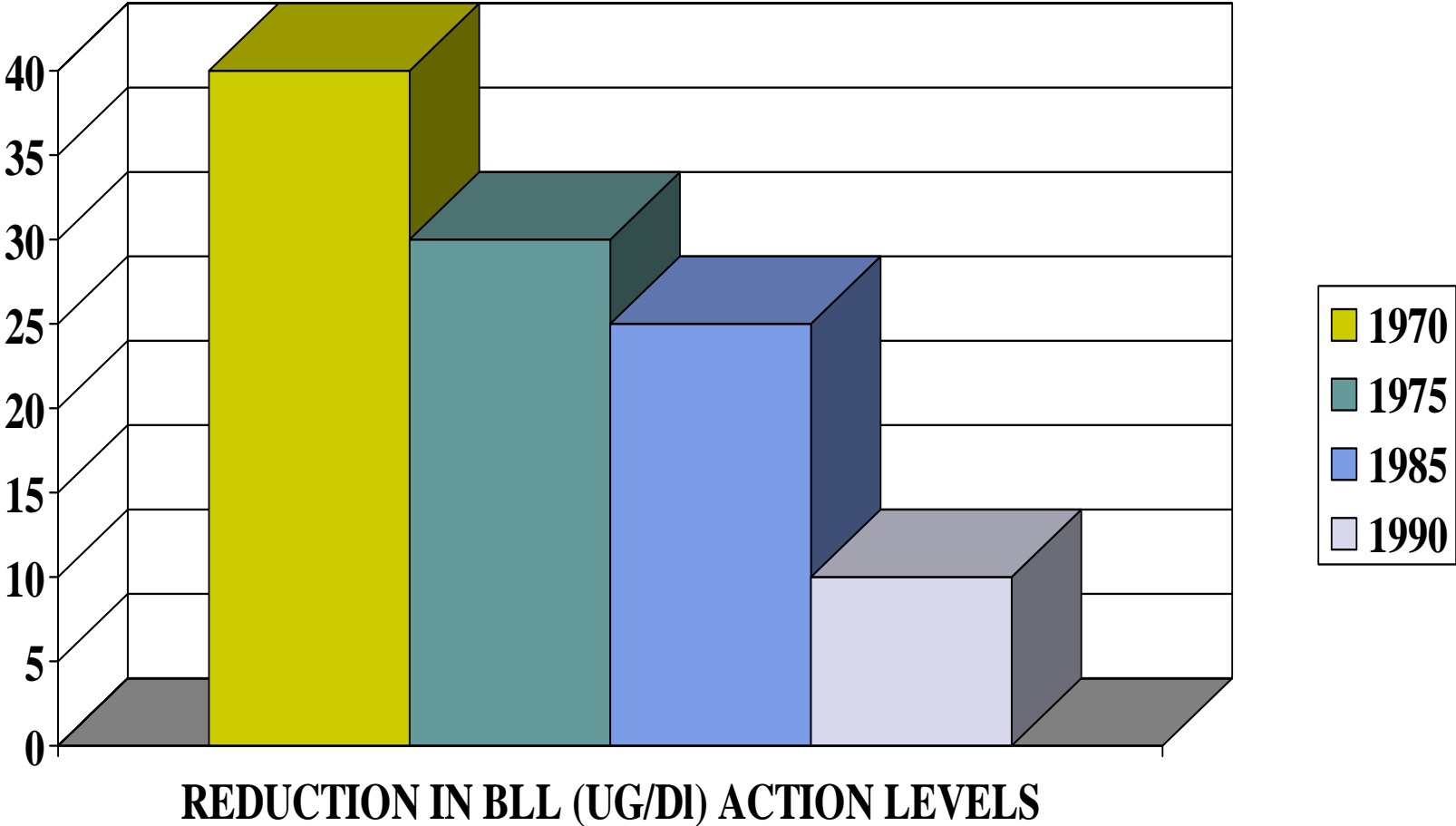
Descenso del CI

Plomo en sangre > 70 (raro): cefaleas, letargia, coma, convulsiones

Cada $1 \mu\text{g/dL}$ de aumento Pbs , descenso de CI 0.25–0.5

Cada $10 \mu\text{g/dL}$ aumento: altura descende 1 cm

TRENDS IN LEVEL OF CONCERN (ACTION LEVEL) FOR CHILDHOOD LEAD POISONING (1970–1990, CDC, USA)



NUEVAS EVIDENCIAS ...



- Plomo en sangre a los 2 años se considero mas predictivo del CI a los 7 años que el valor a esa edad
- El Plomo en sangre en edades mayores también afecta el CI
- Disminución de 7.4 puntos con niveles menores de $10 \mu\text{g}\%$
- Disminución de 2.5 puntos con niveles entre 10 y $30 \mu\text{g}\%$!!

Chen A EHP .2005

Canfield NEJM 2003

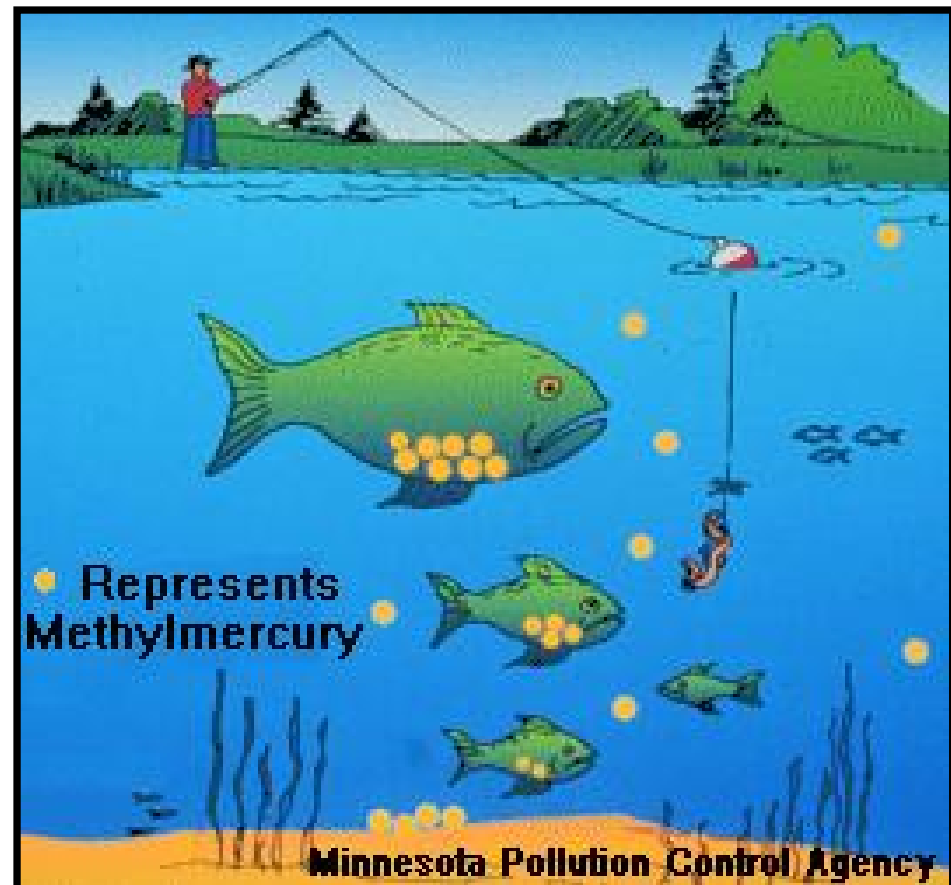
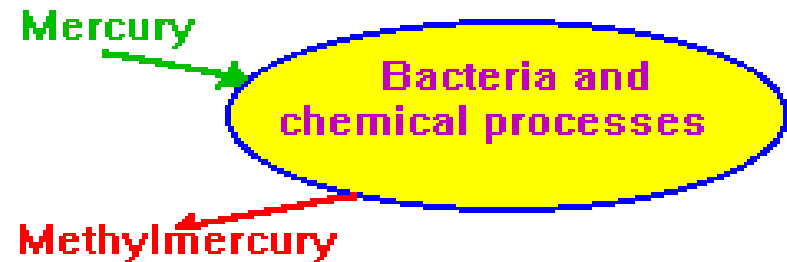
Bellinger & Needleman 2003

MERCURIO AMBIENTAL Y SALUD INFANTIL

Conversión metabólica y bioacumulación

- ❖ Hg en sedimento se convierte en metilmercurio (MeHg)
- ❖ MeHg entra en la cadena alimentaria acuática: peces marinos y de río
- ❖ Ingesta de MeHg humana por consumo de PECES

In lakes and streams, mercury is transformed into a toxic form.

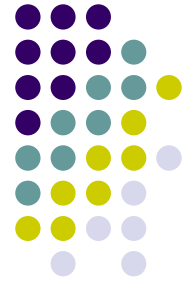


EXPOSICIÓN EN EL EMBARAZO: ENFERMEDAD CONGÉNITA EN LA BAHÍA DE MINAMATA



- ❖ Madres asintomáticas !
- ❖ Microcefalia
- ❖ Parálisis cerebral
- ❖ Espasticidad
- ❖ Déficit mental
- ❖ Malformaciones esqueléticas, oculares y auditivas

METILMERCURIO: PODEROSO TOXICO DEL NEURODESARROLLO

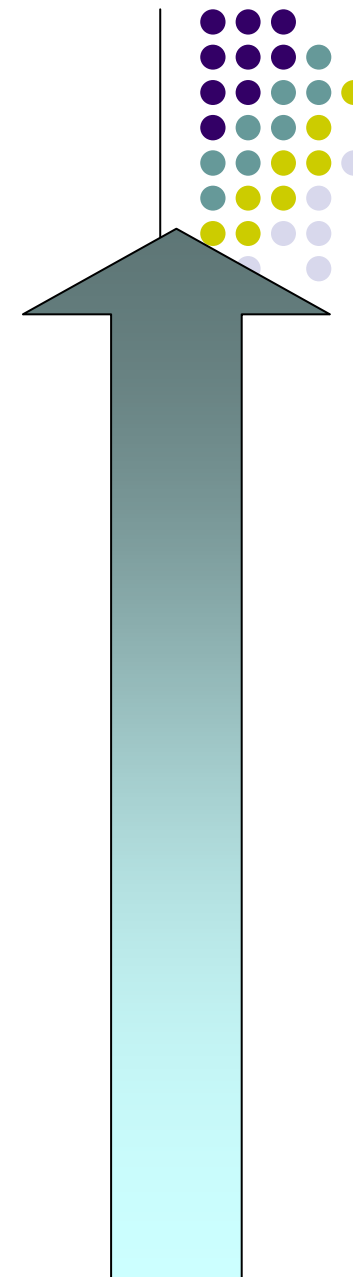


- ❖ Impide la división y migración celular
- ❖ Alteración en la formación de microtúbulos requeridos para el desarrollo neurológico
- ❖ Distorsiona el DNA & RNA

METILMERCURIO

EFECTOS DE EXPOSICION PRENATAL

- ❖ Retardo mental
- ❖ Ataxia & parálisis cerebral
- ❖ Convulsiones
- ❖ Pérdida de visión & audición
- ❖ Retardo en las etapas del desarrollo
- ❖ Trastornos del lenguaje
- ❖ Alteraciones de la motilidad fina
- ❖ Habilidades visuo-espaciales
- ❖ Trastornos de la memoria



DOSIS

EFECTOS SUBCLÍNICOS



- ❖ Test neuropsicológicos alterados en hijos de madre con consumo de pescado en Nueva Zelanda y niveles medios en cabello de (Estudio de las Islas *Faroe*) (*Crump KS Risk Anal 1998*)
- ❖ No se encontraron efectos en un estudio similar (*estudio de las Islas Seychelles*) (*Davidson PW JAMA 1998*)

MERCURIO: DESCENSO DEL UMBRAL DE PELIGRO



- Tendencia a descender el umbral de peligro del mercurio con la nueva evidencia
- En 1972 se define la neurotoxicidad del mercurio (Iraq)

Recomendaciones

- ❖ EPA : 0,1 μg Hg/kg /día
- ❖ WHO : 1.6 μg /kg /semana

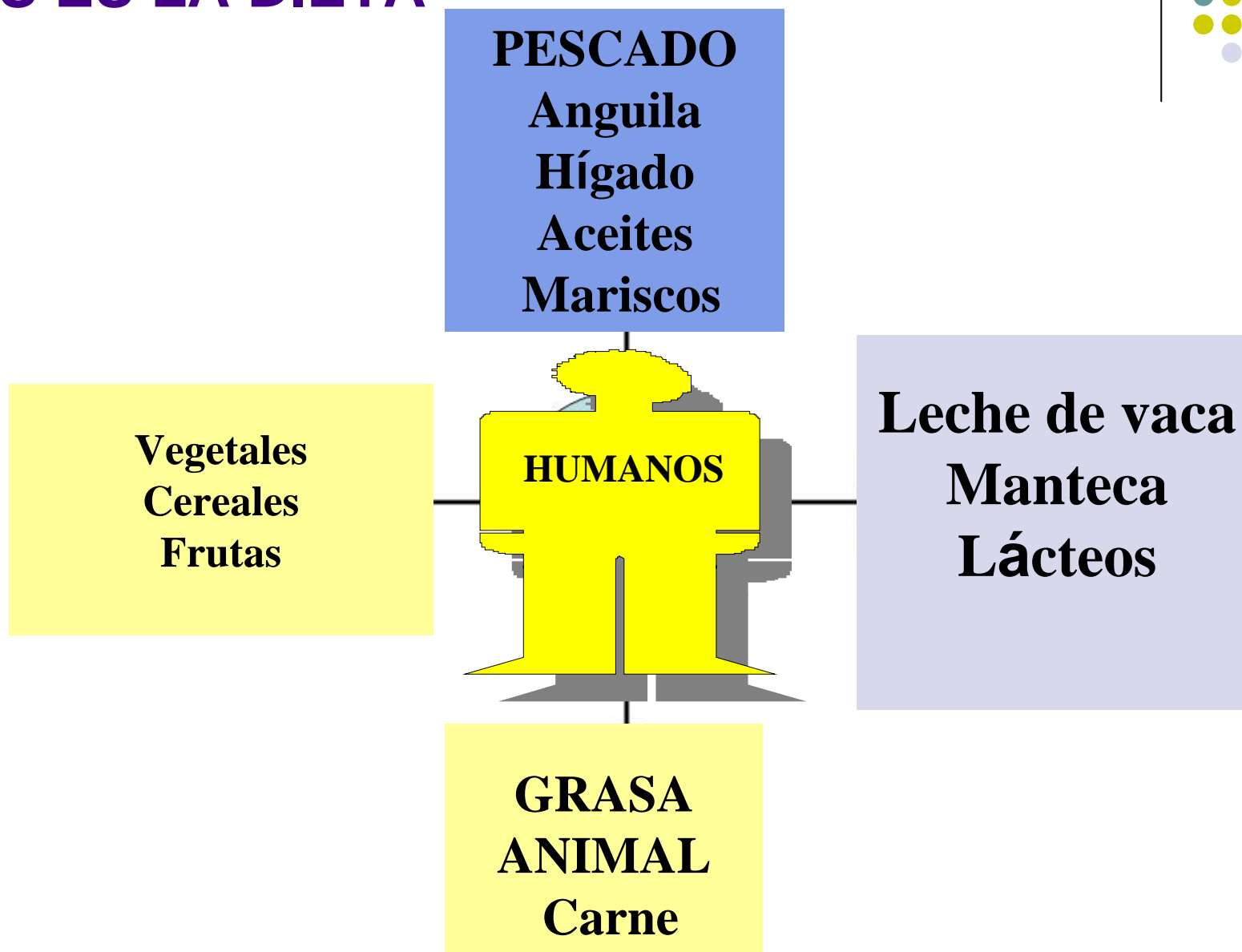


BIFENILOS POLICLORADOS (PCBS)

- PCBs son aceites pesados relativamente no inflamables que actúan como buenos aislantes
- Son Contaminantes orgánicos persistentes: muy estables en el ambiente y en el cuerpo humano (vida media en 10 años)
- PCBs bioacumula en la cadena alimentaria y se concentra en la grasa
- Las grasas animales son la mayor fuente de exposición
- Las regiones polares están contaminadas por el transporte atmosférico.



LA PRINCIPAL VÍA DE EXPOSICIÓN A PCBS ES LA DIETA



PCBs : EFECTOS RECONOCIDOS EN EPIDEMIAS DE INTOXICACIÓN



- La exposición **prenatal por contaminación alimentaria con PCB** mostró alteraciones del neurodesarrollo en sus hijos (*Yosho, Kuratsune M., EHP1972*)
- déficit de memoria y atención en niños a los 11 años fueron asociados a la **contaminación crónica de origen alimentario con PCBs de sus madres** durante el embarazo. (Lago Michigan *Jacobson JL,NIJM 1996*)

PCBS

MECANISMOS DE NEUROTOXICIDAD



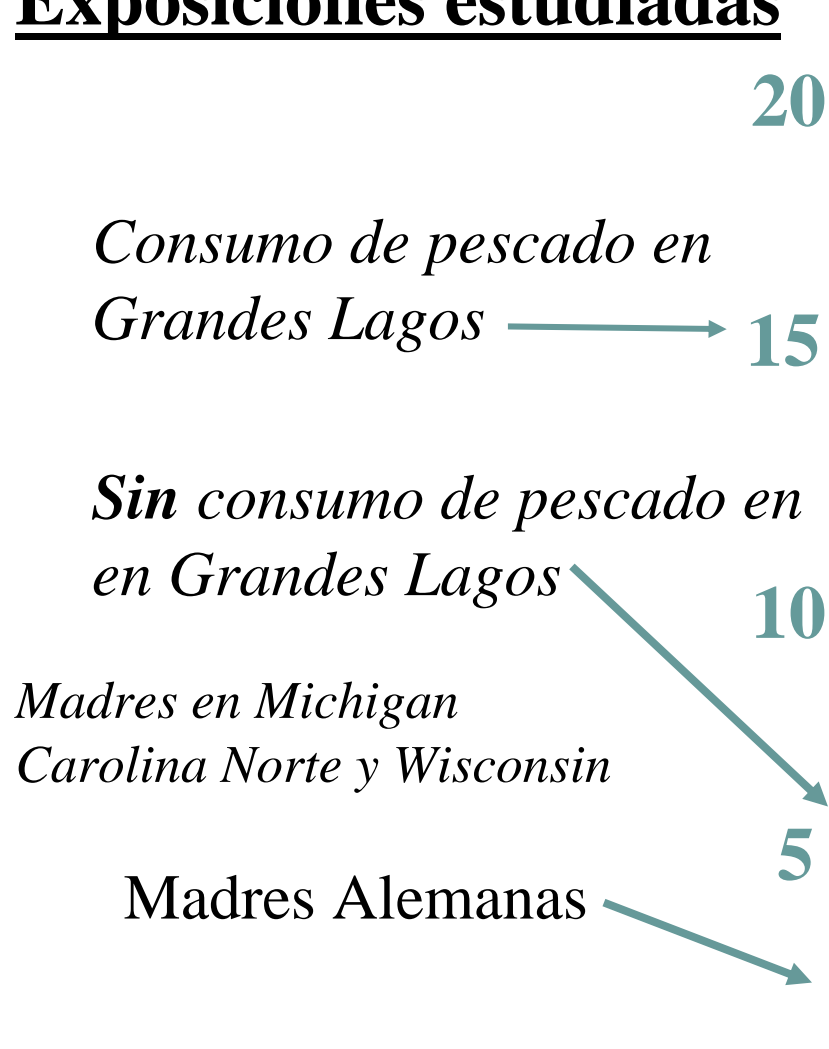
- *Disminución de la síntesis de dopamina*
- *Alteran el metabolismo hormona tiroidea....*
- La carga corporal materna de PCB altera estatus hormonal de la tiroides.
- El feto es totalmente dependiente de la tiroides materna en las primeras 20 semanas
- La hormona tiroidea es crítica para el desarrollo neurológico
- En animales :
 - El aumento de niveles de PCB se correlaciona negativamente ($p < 0.05$) con los niveles de T3 y T4
 - La estructura bifenilo se piensa que puede actuar en algunas situaciones como T4, pero no como T3

Larondelle. Environ Pollut. 2005, Johnson E. Toxicol Ind Health 2001, Zoeller RT Molecular en celular Endocrinology 2005.

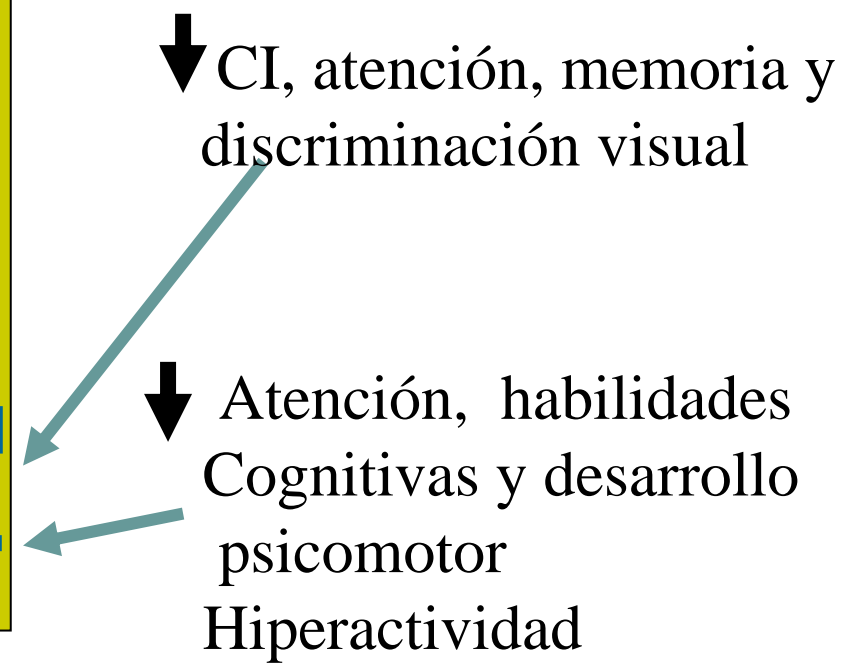


EJ: PCBS NIVELES EN SANGRE (PPB)

Exposiciones estudiadas



Efectos neurológicos reportados en exposición prenatal



ACCIONES FUTURAS



Profundizar en las investigaciones

- ❖ Exposición durante los períodos críticos del desarrollo y en los períodos tempranos de la vida
- ❖ Mecanismos de acción
- ❖ Desarrollo de test de neurotoxicidad adecuados para diversas etapas del desarrollo
- ❖ Exposición y asociación con efectos sobre la salud
- ❖ Exposición en **los distintos países y poblaciones vulnerables**

Rol de los gobiernos y diversos actores sociales

- ❖ Reconocer el rol de los contaminantes sobre el neurodesarrollo
- ❖ Instrumentar los acuerdos
- ❖ Implementar políticas y acciones protectivas

Rol de los profesionales de la salud

- ❖ Aprender acerca de los contaminantes con efectos neurotóxicos
- ❖ Diagnosticar, prevenir, tratar e investigar
- ❖ Abogar para la protección de los niños de los peligros químicos