

LA INOCUIDAD DEL DDT EN EL HOMBRE DEMOSTRADA EN EL CONTROL DE LA MALARIA

Wayland J. Hayes, Jr.¹

Es fácil ignorar la enorme diferencia en las dosis de DDT que reciben los seres humanos en comparación con las que reciben algunas especies de animales salvajes, y al ignorar las condiciones de exposición, exagerar la estrecha relación de todas las especies biológicas. Los ecólogos más sutiles han reconocido que el DDT es peligroso para los animales salvajes y no para el hombre.

Se han venido empleando varios centenares de miles de toneladas métricas de DDT al año para la agricultura, silvicultura, salud pública y otros fines y, sin embargo, la inocuidad de este producto para el hombre ha sido realmente notable. La población ha estado expuesta casi en todas las formas concebibles. Para controlar el tifus se ha aplicado polvo de DDT al 10% en las ropas que llevaban puestas todos los habitantes de aldeas y ciudades. En la lucha contra la malaria se ha procedido, año tras año, al rociamiento de las paredes interiores de las casas—a razón de 2 g/m²—habitadas por millones de hombres, mujeres y niños. Para combatir el mosquito vector de la fiebre amarilla se ha agregado DDT directamente a los abastecimientos de agua de la comunidad a una concentración de 1 ppm y a recipientes domésticos a concentraciones máximas de 5 ppm (1). A los efectos de protección de los alimentos, se han tratado con ese producto tal diversidad de plantas y animales consumidos por el hombre que sin excepción, según parece, todas las personas examinadas en años recientes en Europa, Asia, Africa, Australia y las Américas presentan vestigios de DDT en la sangre y en los tejidos. Algunas de las personas que fabrican, formulan o aplican DDT vienen

dedicándose a ese trabajo, hace más de 20 años, con la consecuente exposición mayor que la que experimenta la población general del país respectivo. A pesar de la prolongada exposición de toda la población mundial, y la fuerte exposición profesional de un considerable número de personas, los únicos casos de intoxicación por DDT han sido los derivados de una ingestión masiva accidental o suicida.

Los signos y síntomas causados por una o unas cuantas dosis fuertes son bien conocidos (1). Al parecer, nadie se ha intoxicado con numerosas dosis repetidas de DDT, pero una exposición de esa naturaleza produce en los animales un cuadro clínico similar al causado por una dosis masiva. Es de suponer que la reacción humana sería análoga. Tanto en el hombre como en los animales, la intoxicación afecta principalmente al sistema nervioso. Los supervivientes mejoran considerablemente entre 24 y 48 horas después de la ingestión, y se restablecen en su totalidad.

En el cuadro 1 se presenta la dosis-reacción al DDT en el hombre. Si bien ha ocurrido alguna defunción causada por el compuesto, las descripciones de esos episodios son fragmentarias y las dosis ingeridas se desconocen. En el mencionado cuadro se indican las dosis conocidas que conducen a la intoxicación aguda. Dosificaciones cientos de veces más fuertes que las que recibe la po-

¹ Del Centro de Toxicología, Departamento de Bioquímica, Escuela de Medicina, Universidad de Vanderbilt, Nashville, Tennessee, E.U.A.

CUADRO 1—Dosis-reacción del DDT en el hombre.

Dosis (mg/kg/día)	Observaciones	Referencias
? ^a	Letal	Hayes (1) ^b
16-286 ^a	Vómitos inmediatos en dosis fuertes (todos los intoxicados, convulsiones en algunos)	Hayes (1) ^b
10 ^a	Intoxicación moderada en algunos	Hayes (1) ^b
6 ^a	Intoxicación moderada en un hombre	Hsieh (64)
0.5	Tolerada por voluntarios durante 21 meses	Hayes <i>et al.</i> (2)
0.5	Tolerada por trabajadores durante 6.5 años	Ortelee (4)
0.25	Tolerada por trabajadores durante 19 años	Laws <i>et al.</i> (6)
0.0025	Dosis de la población general 1953-1954	Walker <i>et al.</i> (65)
0.0004	Dosis actual de la población general 1953-1954	Duggan (66)

^a Una sola dosis.^b Estudio de trabajos pertinentes.

blación general han sido toleradas por voluntarios humanos durante 21 meses y por los trabajadores de las fábricas desde que estas se establecieron, es decir, aproximadamente una cuarta parte de la duración de la vida humana.

Estudios realizados en voluntarios

Los efectos de una o unas pocas dosis masivas de DDT administradas por vía oral, dérmica, o respiratoria han sido estudiados por lo menos en 50 personas. El estudio de los resultados (1) revela una concordancia perfecta con las notificaciones de accidentes por DDT e indica que la dosis umbral es de 10 mg/kg, y que causa en algunas personas trastornos moderados y en otras ningún síntoma.

Se han estudiado también los efectos de dosis moderadas repetidas de DDT. Un grupo de 24 voluntarios ingirieron DDT técnico a razón de 0, 3.5 ó 35 mg/hombre/día o DDT recristalizado a razón de 35 mg/hombre/día durante 21 meses y medio. Los voluntarios fueron observados durante otros 25 meses y medio, y 16 de esos hombres continuaron bajo vigilancia por un total de cinco años. Ninguno de ellos mostró trastornos atribuibles al DDT. El almacenamiento de DDT y DDE y la excreción de DDA fueron proporcionales a la dosis. La grasa de los que recibieron la concentración más fuerte contenía de 105 a 619 ppm de DDT a los 21 meses y medio de la inges-

tión, con un promedio de 281 ppm. En los hombres que recibieron 35 mg/hombre/día, el almacenamiento observado en ese estudio resultó igual al registrado en un estudio anterior de 26 hombres expuestos (1). No obstante, en este último estudio se llegó más tarde, que en el anterior, a un estado uniforme de almacenamiento, tal vez porque la dosificación era inevitablemente irregular. Al cesar la dosis, el DDT almacenado se iba perdiendo poco a poco; la concentración restante transcurrida 25 meses y medio desde el restablecimiento era de 32 a 35% de la cantidad máxima almacenada en el caso de los que recibieron 35 mg/hombre/día, pero 66% en los que sólo ingirieron 3.5 mg/hombre/día, lo que indica una pérdida más lenta a niveles más bajos de almacenamiento. Durante la segunda mitad del período de dosificación, se pudo dar cuenta de un promedio de 13% o más de la dosis diaria de DDT en función de DDA en la orina. Al cesar la dosificación, la continua pero decreciente excreción de DDA reflejaba el almacenamiento constante de DDT (2). La dosis media de p,p'-DDT administrada en este estudio era 555 veces mayor que el promedio de todos los compuestos relacionados con el DDT ingeridos por hombres de 19 años en la población general de los Estados Unidos durante el período de 1964 a 1967, y 1,250 veces mayor que la ingestión media de p,p'-DDT durante el mismo período. Puesto que en este estudio no se

obtuvieron pruebas clínicas ni de laboratorio definitivas de lesiones causadas por el DDT, los factores indican un grado considerable de inocuidad para la población general.

El hecho de que todos los enfermos de ictericia, tratados con DDT con la esperanza de mejorar la función enzimática del hígado, toleraron dosis que llegaron a 3 mg/kg/día hasta un período de siete meses constituye otra indicación de la inocuidad del DDT para la población general. Ninguno de los enfermos sufrió lesiones y algunos de ellos mostraron una franca mejoría clínica (3).

Hay que señalar la conveniencia de comparar la exposición de distintos grupos de población a un compuesto en función de la absorción relativa del producto por esas personas. Las concentraciones en la sangre o los tejidos podrían compararse con el mismo propósito general. No obstante, una comparación basada en las concentraciones en la sangre o los tejidos puede ofrecer menos información porque el metabolismo de los compuestos varía y, en consecuencia, su proporción posológica respecto del almacenamiento. El DDT se excreta de mejor manera y, por consiguiente, se acumula menos en el caso de fuerte ingestión que en el de baja ingestión. Así, una dosis 555 mayor que la ingestión media de la población en el caso de compuestos relacionados con el DDT conduce a un almacenamiento 40 veces superior al nivel medio de la población.

Estudios en fabricantes o formuladores

El primer estudio médico del DDT en fabricantes y formuladores comprendía a 40 hombres cuya excreción urinaria de DDA era ligeramente mayor que la de los voluntarios que ingirieron DDT a razón de 35 mg/hombre/día. No se observó correlación alguna entre la exposición y la frecuencia y la distribución de anormalidades, salvo un aumento de la excreción de DDA y en unos cuantos casos una irritación cutánea y

ocular de menor importancia. Las irritaciones cutáneas fueron leves y cedieron espontáneamente a pesar de la exposición continua. La irritación de los ojos se relacionaba con fuertes concentraciones de polvo de DDT y no resultaron más graves de lo que cabía esperar de la irritación física producida (4).

Un estudio posterior en otra fábrica incluyó a 35 hombres con una experiencia en el trabajo de 11 a 19 años. La historia clínica, el examen físico, las pruebas clínicas habituales y el examen radiológico del tórax no revelaron ningún efecto nocivo que pudiera atribuirse al DDT. El margen total de almacenamiento de isómeros y metabolitos de DDT en la grasa de los sujetos era de 38 a 647 ppm (promedio, 204 ppm) en comparación con el promedio de 7.67 ppm correspondiente a la población general en aquella época. Se calculó, a base del almacenamiento de DDT en la grasa y el DDA en la orina de esos hombres, que la ingestión media diaria de DDT por 20 hombres que experimentaron la mayor exposición era de 17.5 a 18.0 mg/hombre/día en comparación con un promedio de 0.04 correspondiente a la población general. El hecho que la concentración media de p,p'-DDT y o,p'-DDT en el suero de los 20 trabajadores fuese casi idéntica a la de un voluntario que recibió DDT técnico a razón de 20 mg/día durante cinco meses confirmó que ese cálculo era bastante exacto (5). Se observó una correlación significativa ($r = +0.64$) entre la concentración de todo el material relacionado con DDT en la grasa y el suero de los trabajadores. La concentración en la grasa era, como término medio, 338 veces mayor que la observada en el suero. En comparación con la población general, los trabajadores almacenaban una proporción menor de material relacionado con el DDT en forma de DDE; la diferencia se refiere principalmente a la intensidad más bien que a la duración de la exposición. La importancia del DDE es relativamente mu-

cho menor y en cambio la del DDA mucho mayor como productos de excreción en individuos expuestos por su profesión, en comparación con los hombres de la población general (6).

Unos dos años más tarde se investigaron 18 hombres de la misma fábrica con el fin de determinar el efecto del DDT en el metabolismo de la fenilbutazona y el cortisol. La vida media del compuesto era un 19% menor en el suero de estos hombres que en el de otros cuya edad, origen étnico, hábitos de fumar, consumo de alcohol y medicación coincidían. La excreción urinaria de 6- β -hidroxicortisol era un 57% mayor en los individuos expuestos al DDT que en los testigos. Si bien las diferencias fueron significativas ($P < 0.01$) en todos los casos, la mayoría de los correspondientes valores observados en hombres expuestos por su profesión estaban comprendidos dentro de los límites de los grupos testigo. En otras palabras, los cambios en cada caso consistieron principalmente en una redistribución de valores dentro del margen de normalidad. Los autores interpretaron la pequeña alteración observada en hombres muy expuestos como una indicación de que si había ocurrido algún cambio en la actividad enzimática microsómica en la población general debía haber sido también muy pequeño (7).

Se ha informado también de un pequeño aumento de la intensidad del metabolismo en personas que por su profesión están expuestas a una serie de plaguicidas, incluido el DDT (8).

Según Paramonchik (9), trabajadores expuestos por su profesión al DDT, BHC, clorofenil-clorobenzenosulfonato sufrieron numerosas anormalidades hepáticas y del sistema nervioso ("síndrome de astenia . . . distonía autonómica . . . diencefalitis tóxica . . . polineuritis o los primeros síntomas de hepatitis tóxica"). Este informe es difícil de interpretar por tres razones: a) no se proporcionó ninguna indicación de los

niveles de almacenamiento y excreción, aunque la concentración de DDT en el aire de la fábrica era, según se informó, de 0.3-8.0 mg/m³, b) la serie de trastornos no correspondieron a los conocidos que se registran en personas intoxicadas con DDT, y c) la serie de trastornos correspondieron a los que ocurren en trabajadores del mismo país expuestos a una gran variedad de compuestos no relacionados con el DDT. Surgen dificultades análogas al interpretar el informe separado de ocho casos de trastornos hepáticos crónicos entre un número no especificado de trabajadores expuestos al DDT y al γ -HCH (10), o la manifestación de unos cuantos casos de neuritis periférica (11) puesto que no se han encontrado trastornos similares en países donde se fabrica y se emplea más comunmente el DDT.

El argumento en contra del DDT

El argumento válido en contra del DDT se refiere a los animales salvajes especialmente unas cuantas especies de peces, halcones y águilas. Antes de la introducción del DDT, la ecología como ciencia ya estaba bien reconocida. El término "ecología" fue empleado por primera vez en 1869 por el zoólogo alemán Haeckel. La ecología era, 40 años antes, una ciencia experimental (12). Hace 20 años, cinco autoridades prepararon un libro de consulta realmente integrado en el que se resumía el caudal de conocimientos entonces disponible; este texto sigue siendo una obra clásica.

Por consiguiente, no es de extrañar que los estudios de la inocuidad del DDT para varios sistemas ecológicos comenzara aproximadamente al mismo tiempo que los estudios de su inocuidad para el hombre (14). Como ya se examinó en otra publicación (1) la considerable susceptibilidad de los peces (23) ya había sido advertida por lo menos en 1945. Se reconoció el peligro indirecto para los peces y otras formas zoológicas derivado de los daños a sus cadenas alimentarias. Pronto se identificó también

la tendencia del almacenamiento de DDT a alcanzar una concentración relativamente elevada en la grasa neutra (24-27), incluida la acumulada en los huevos.

Más recientemente se ha observado que el DDE (28) y el DDT, por lo menos combinados con el dieldrín (29) pueden dar lugar a que los halcones y los patos pongan huevos con cáscaras anormalmente delgadas, lo que afecta la reproducción de estas aves. Estas alteraciones se produjeron en experimentos a concentraciones dietéticas de 10 a 40 ppm con respecto al DDE y 0.28 ppm en cuanto al dieldrín, más 1.4 ppm en relación con p,p'-DDT. No se sabe con exactitud cómo se relacionan estas dosis con las recibidas por halcones y águilas salvajes capturadas en un estado avanzado de intoxicación por DDT. No cabe duda de que ambas dosis son elevadas. Como indica el cuadro 2, las concentraciones de DDT en los cerebros de las águilas son de la misma magnitud que las observadas en los de otras aves o de ratas experimentalmente envenenadas.

Se ha sugerido que el efecto de los compuestos relacionados con el DDT sobre el grosor de las cáscaras de huevos de algunas aves está vinculado a la acción estrógena de

estos compuestos. No obstante, esta relación es puramente especulativa. Hace 20 años se dio a conocer la susceptibilidad de los pollos a los cambios endocrinos causados por el DDT (24). Sin embargo, los pollos y aves silvestres afines parecen ser inmunes a ese efecto sobre las cáscaras de huevo. Así, pues, el efecto del DDT sobre la reproducción de los halcones y las águilas no puede extrapolarse a los faisanes y mucho menos a los mamíferos. Esta circunstancia es importante al considerar la demostración reciente de un efecto extríngeo del DDT sobre las ratas. La dosificación se acercaba a la concentración letal y era aproximadamente de 333 a 1,700 veces mayor que la que se requiere para los compuestos utilizados como estrógenos (30). El DDT administrado en dosis de 1 mg/kg/día en unas pruebas practicadas en dos generaciones de ratas sólo causaron una reducción moderada de la viabilidad de algunas de las camadas, pero no de todas (31).

El argumento en contra del DDT es válido cuando se trata de grandes dosis absorbidas por unas cuantas especies salvajes, ya sea porque se apliquen directamente grandes dosis o porque se ha ido acumulando

CUADRO 2—Efecto del DDT en relación con su concentración en el cerebro.

Especie	Concentración		Observaciones	Referencias
	Tolerada (ppm)	Letal (ppm)		
Rata	<0.07		Nivel habitual en la colonia	Dale <i>et al.</i> (67) ^a
	15		Ningún signo clínico, una dosis	Dale <i>et al.</i> (68) ^a
	16-25		Ligero temblor, una dosis	Dale <i>et al.</i> (68) ^a
	19-41		Convulsiones, una dosis	Dale <i>et al.</i> (68) ^a
		35-52	Murió, una dosis	Dale <i>et al.</i> (68) ^a
	13-25		Sobrevivió nueve dosis	Hayes y Dale (69) ^a
		26-88	Murió, nueve dosis	Hayes y Dale (69) ^a
Petirrojo	7-19		Ningún signo clínico, 90 dosis ^b	Dale <i>et al.</i> (67)
		13-63	Murió, 90 dosis ^b	Dale <i>et al.</i> (67)
		50-120	Murió	Bernard (70)
Gorrión		65-140	Murió	Bernard (70)
Pájaro negro ^c	6-21		Sobrevivió 11 dosis	Stickel y Stickel (71)
		27-77	Murió después de 2 a 11 dosis	Stickel y Stickel (71)
Falcón		36-85 ^d	Murió después de la captura	Risebrough <i>et al.</i> (72)
Águila		20	Murió en convulsiones	Reichel <i>et al.</i> (73)

^a Valores obtenidos de los datos originales expresados en función del peso reciente del cerebro para que puedan compararse con los valores de las aves.

^b Muerte debida en parte a inanición.

^c Hembra.

^d Total de compuestos relacionados con el DDT.

progresivamente DDT en las particulares cadenas alimentarias de esos animales. Este argumento contra el DDT es una razón válida para limitar, en la medida de lo posible, su empleo repetido en campos de cultivo, huertas o bosques que cubren extensas zonas.

Inocuidad y peligros del DDT

La inocuidad del DDT para el hombre no se basa en la inmunidad humana al compuesto sino en nuestra capacidad para limitar la ingestión a niveles bajos. No hay ningún contrasentido en la inocuidad del DDT para el hombre y su peligro para algunas formas de especies silvestres. La diferencia queda claramente explicada por las dosis tan distintas y, en algunos casos, por las diferencias de especie.

Sin embargo, algunas personas no han logrado captar la distinción tan sencilla, y es posible que algunas no hayan querido captarla. De todas maneras, el DDT ha sido el tema de una serie de artículos alarmantes en todos los cuales se ha ignorado la relación entre la dosis y la reacción. Algunos de esos artículos se escribieron evidentemente con el propósito de fomentar la conservación de las especies salvajes, como si los hechos sobre los que coinciden los toxicólogos no constituyeran una razón suficiente para limitar, en la medida de lo posible, el empleo común del DDT al aire libre.

Los que por cualquier razón ponen en duda la inocuidad del DDT para el hombre muestran una falta de conocimiento de la relación entre la dosis y la reacción, así como de la importancia de otros factores en la determinación de la toxicidad. Esta falta de conocimientos ha dado lugar a una insistencia indebida en las circunstancias siguientes: a) aparte de los testigos, no han sido estudiadas desde el punto de vista médico, más de 150 personas que recibieron dosis importantes y repetidas de DDT; b) los voluntarios sólo han estado expuestos durante 21 meses y sometidos a vigilancia

ulterior por un plazo no mayor de cinco años; c) los fabricantes y formuladores de DDT sólo han estado expuestos por un período de poco más de 20 años; d) las mujeres y los niños no figuraron entre los voluntarios ni entre los trabajadores de las fábricas de DDT en las que se determinó el almacenamiento y excreción del compuesto.

Al juzgar la inocuidad del DDT para la población general, estos hechos carecen de importancia si se tiene en cuenta que los efectos causados lentamente en unos cuantos sujetos por dosis débiles pueden producirse rápidamente en una elevada proporción de sujetos mediante dosis fuertes, y además porque se sabe que, en comparación con las dosis, tanto el sexo como la edad son factores de menor importancia para la toxicidad (32).

Aun las personas sin ninguna formación médica que pongan en duda el valor de los estudios de sujetos muy expuestos han de quedar impresionados ante la inocuidad del DDT demostrada por los miles de rociadores que han trabajado en el control de la malaria, los millones de habitantes de casas rociadas y los millones de otras personas. Por consiguiente, cualquier temor sobre el efecto del DDT en el hombre debe proyectarse hacia el futuro porque se sabe de sobra que no hay motivo de temor en la situación actual.

Para algunas personas tendríamos que basar esta proyección futura en su interpretación de ciertos experimentos en animales. Según Wurster (33), los principales peligros del DDT para el hombre son la carcinogénesis, la mutagénesis y la inducción enzimática. A continuación se examinarán estos y otros supuestos peligros.

Carcinogénesis en los animales

Una de las primeras tentativas para producir cáncer en ratones tipo C sumamente susceptibles, mediante la aplicación cutánea durante 52 semanas de una solución de

DDT al 5% en keroseno, no causó ningún tumor benigno ni maligno, aunque el keroseno produjo alteraciones inflamatorias crónicas (34).

Fitzhugh y Nelson (35), de la Administración de Alimentos y Drogas, describieron lo que ellos consideraron una tendencia hepatocarcinógena mínima en ratas que ingirieron DDT durante dos años. Los tumores tenían un diámetro de 5 a 12 mm y eran más pálidos que los tejidos circundantes. El examen al microscopio reveló una pérdida casi total de la arquitectura globular aunque no estaba marcadamente circunscrita a los tejidos hepáticos restantes. No se observó mitosis. Algunas de las células mostraban alteraciones internas que se consideran características de los efectos del DDT. A juicio de los autores, los tumores podrían considerarse como adenomas o carcinomas celulares hepáticos de bajo grado. Es difícil comprender cómo se llegó a esta conclusión porque en el mismo trabajo se mostró que los efectos del DDT en el hígado son reversibles. De cualquier modo, cuando el Director de la División de Farmacología, Oficina de Investigaciones Científicas, Administración de Alimentos y Drogas, resumió estos resultados y, posteriormente, cuando se realizaron nuevas investigaciones bajo su supervisión, llegó a la conclusión de que "el DDT no es carcinógeno" (36).

En la fecha en que Lehmann publicó esta conclusión se reconocía comúnmente lo siguiente: a) las alteraciones producidas por el DDT en el hígado de los roedores afectaban principalmente al retículo endoplásmico al que se debe la formación de las enzimas microsómicas del hígado; b) las alteraciones son reversibles y c) los cambios morfológicos son peculiares de los roedores. Se reconoció también que los cambios no son en realidad característicos sino esencialmente idénticos a los causados por el fenobarbital, el insecticida botánico denominado pelitre, y varios otros materiales.

Por lo menos otro grupo de investigadores observó nódulos hepáticos similares a los descritos por Fitzhugh y Nelson (37), pero no les atribuyó importancia alguna.

Innes *et al.* (38) informaron de ensayos sobre la tumorigenicidad de ciertos plaguicidas y compuestos industriales mediante la administración oral continua a cepas híbridas de ratones de ambos sexos, a partir de los siete días de vida. Los productos químicos se administraron mediante una sonda estomacal hasta el destete y, a continuación, mezclados en la dieta. Durante todo el período de observación, unos 18 meses, se administraron las dosis máximas toleradas. Los autores advirtieron que la dosis administrada a los ratones excedía de manera considerable de la que probablemente consumen los seres humanos. El DDT fue uno de los compuestos que dio un resultado de significación estadística. La incidencia de tumores podía compararse con la incidencia media producida por un grupo de compuestos testigo positivos, la mayoría de los cuales son débiles y aun dudosos carcinógenos, cuya importancia para la salud humana no se ha demostrado. Los autores no distinguieron entre hepatomas y carcinomas. Es difícil comprender por qué, al negar la importancia práctica de tomar esta decisión, no se preocuparon en absoluto de la cuestión de la reversibilidad. Se ha anunciado para más adelante una relación completa del estudio. Mientras tanto, no hay ninguna seguridad de que el reducido número de tumores observados en los ratones expuestos al DDT se diferenciara de los "nódulos" descritos por Fitzhugh y Nelson en 1947. Además, todo el plan de ensayos se adoptó con la esperanza de obtener una mayor sensibilidad, pero no se ha asumido la responsabilidad de medir su significado biológico. No hay ninguna garantía de que la misma prueba no diera resultados positivos con respecto a algunos artículos comunes de la dieta, tales como las especias, la cafeína o incluso la sal de mesa.

Desde su primer informe en 1966, Tarján y Kemény han publicado numerosas relaciones de sus estudios sobre el DDT realizados en varias generaciones de ratones. Los primeros informes aparecieron en húngaro y ruso, y el informe más fácilmente asequible de esos primeros trabajos se publicó en 1969 (39). En resumen, en estos estudios se mantuvieron cinco generaciones de ratones BALB/c endogámicos a una dieta que contenía DDT a una concentración tan fuerte que equivalía al doble de la dosis recibida por los trabajadores estudiados por Laws *et al.* (6). No se demostró ningún efecto sobre el comportamiento reproductivo ni sobre la movilidad espontánea o inducida por la cafeína. El grado y la incidencia de leucocitosis fue mayor en el grupo que recibió DDT que en el testigo, especialmente en las últimas generaciones. La incidencia más elevada de leucemia y tumores malignos en el grupo de DDT que en el de control resultó significativa en las generaciones F_2 y F_4 , respectivamente y a continuación aumentó en cada generación subsiguiente. Es muy difícil interpretar los resultados. La leucocitosis no sólo aumentó progresivamente en las generaciones sucesivas de los ratones sometidos al DDT sino también en los animales testigo. Estos últimos presentaron leucemia, lo que es particularmente curioso porque los autores afirmaban que se desconocía esa enfermedad en la cepa de ratones que emplearon. En el trabajo no se justifica ninguna conclusión a este respecto. La Organización Mundial de la Salud ha gestionado la repetición del ensayo en laboratorios dis-

tintos. Cualquier decisión dependerá de los nuevos resultados obtenidos.

En el cuadro 3 se indican las dosis de DDT a las que se atribuye la manifestación de nódulos o tumores en roedores. Lamentablemente, ninguno de los trabajos tuvo por objeto estudiar la relación entre la dosis y la reacción de esas lesiones. Unicamente el trabajo de Ortega *et al.* (37) permitió registrar una dosificación (2.6 mg/kg/día) que no logró producir nódulos, efecto que en cambio se observó en una dosis mayor (10.5 mg/kg/día).

Independientemente de la cuestión de la dosificación, es difícil interpretar los resultados de los estudios de la carcinogénesis en los roedores. Hay una serie de alimentos o componentes alimentarios que son carcinógenos o cocarcinógenos para esas especies cuando se administran por vía oral. Entre ellos figuran los siguientes: a) safrol y compuestos afines que forman parte de ciertas especias y aceites comestibles (40, 41-43); b) 1-5-vinilo-2-tiooxazolidona, compuesto antitiroideo que se encuentra en los nabos, en diversas variedades de coles, y la colaza (44, 45), y c) selenio—mineral indispensable—cuando se emplea en concentraciones excesivas (46, 47). Hay también otros componentes de los alimentos que son carcinógenos cuando se administran por otras vías; en algunos casos no han sido todavía lo suficientemente ensayados por vía oral. Entre ellos figuran el colesterol, productos de oxidación relacionados con esta sustancia, ácidos parascórbicos y lactonas afines, varias taninas y la carragaenina, un producto de ciertas algas marinas (48).

CUADRO 3—Relación de la dosis de DDT con la manifestación de nódulos o tumores en roedores.

Especie y sexo	Dosis (mg/kg/día)		Referencias
	Sin efectos	Tumorigeno	
Rata		4.5- 5.3	Fitzhugh y Nelson (35)
Rata, macho		≥ 0.2- 0.7	Ortega <i>et al.</i> (37)
Rata, hembra	2.6	10.5	Ortega <i>et al.</i> (37)
Ratón		0.4- 0.7	Tarján y Kemény (39)
Ratón		17.4-46.4	Innes <i>et al.</i> (38)

Además, existe realmente la posibilidad de que, más adelante, se demuestre que la neoplasia, en un principio atribuida a un compuesto, se deba a otra causa. Por ejemplo, en un estudio una elevada proporción de ratas que recibían DDT en la dieta manifestaron clorleucemia, a pesar de que la enfermedad se desconocía en la colonia de donde procedían los animales. Ahora bien, todas las ratas afectadas que recibían DDT ingerían simultáneamente una dieta sintética desacostumbrada, destinada a producir obesidad manifiesta. La dieta estaba constituida por productos alimenticios sanos; lo único anormal era su proporción. La minuciosa repetición del estudio con testigos dietéticos demostró que las ratas sometidas a la dieta especial contraían clorleucemia en la misma proporción, independientemente de que recibieran o no DDT. Las ratas sometidas a una dieta ordinaria no mostraron neoplasia de ninguna clase aunque algunas de ellas recibieron DDT (49).

Relación del DDT con la neoplasia en el hombre

Radomski *et al.* (50) dieron cuenta de un aumento de la concentración de DDT o DDE (o ambos) en la grasa corporal de personas fallecidas de tumor maligno primario del hígado, malignidad metastásica hepática, leucemia, carcinoma de otros varios órganos, hepatitis tóxica, cirrosis portal, amiloidosis, arteriosclerosis, hepatitis tóxica, encefalomalacia e hipertensión. Se procedió a una comparación con personas en general jóvenes, muertas por accidente de automóvil, disparo de arma de fuego y otros accidentes. Si bien se observaron ligeros aumentos de uno o de ambos compuestos en el hígado o el cerebro de las personas que sufrieron de las mencionadas enfermedades, los autores señalaron que sus conclusiones principales se basaron en las concentraciones de plaguicidas en el tejido adiposo, no en las concentraciones hepáticas o cerebrales. En cierto modo no se llegó a ninguna conclusión pero

se sugirió que la mayor concentración de plaguicida pudo haber sido la causa de la enfermedad o a la inversa, la enfermedad la causa de la mayor concentración. Si, en efecto, el DDT fuera causa de varias enfermedades distintas de la intoxicación, muchos de los trabajadores estudiados por Laws *et al.* (6) habrían muerto desde hace mucho tiempo ya que estuvieron expuestos como otros norteamericanos, durante 19 años, a niveles que conducen a un almacenamiento mucho mayor que cualquiera de los observados por Radomski *et al.* (50). En realidad, la explicación de las observaciones de esos investigadores se encuentra en la naturaleza debilitante de las enfermedades que estudiaron y el hecho de que la pérdida de grasa corporal da lugar a un aumento de la concentración de DDT y DDE en la grasa que queda. Los autores afirmaron que no se halló correlación alguna entre las elevadas concentraciones de plaguicidas y la duración de la hospitalización o la inanición. Desgraciadamente, la duración de la estancia en el hospital no guarda relación con la cuestión porque muchas personas afectadas de enfermedades debilitantes sólo reciben atención hospitalaria terminal. No cabe esperar, pues, ninguna correlación. Por añadidura, cualquier correlación significativa con la pérdida de peso tendría que haberse basado en los datos clínicos de grado y ritmo de la pérdida de peso. La manera en que los autores reunieron su información sobre la pérdida de peso no podría tener ningún significado.

Laws *et al.* (6) dieron cuenta de que no se encontró ningún caso de cáncer entre 35 trabajadores muy expuestos estudiados, ni tampoco se localizó la enfermedad en un estudio de las historias clínicas de los 63 hombres de la fábrica que estuvieron expuestos al DDT por más de cinco años. En los 19 años de funcionamiento de la fábrica, no se registró ningún caso de esas enfermedades mientras prestaban servicios, si bien se encontraron a dos hombres diagnóstica-

dos como casos y tratados antes de su empleo.

No se ha registrado ningún aumento del cáncer en la población general que pueda relacionarse con el uso del DDT. Es más, el cáncer de pulmón ha aumentado por causa del hábito de fumar, en cambio el del estómago ha disminuido por razones todavía no identificadas. Después de la introducción del compuesto, continuó el aumento de la incidencia de la enfermedad de Hodgkin y el de la leucemia, aún más pronunciado, pero sin observarse ningún cambio en la tasa en comparación con el período anterior al empleo del DDT (51). Más adelante, la incidencia de leucemia se redujo, seguramente respondiendo al menor uso médico de los rayos X (52).

Como ya se ha indicado, algunas de las dosis de DDT, a las que se han atribuido tumores en animales, son del mismo orden que las absorbidas por trabajadores muy expuestos; y algunas mucho más fuertes. Todas las pretendidas dosis tumorígenas son mayores que las que ha recibido el personal de rociamiento en los programas de lucha antimalárica y cientos de veces más altas que las de la población general.

A veces el tema de la carcinogénesis química se describe como si tuviera ciertas propiedades místicas que no se prestan al estudio científico. Se sugiere, por ejemplo, que el período de incubación es muy prolongado, seguramente más largo que cualquier período posible de observación y quizá con una duración que excede de la propia vida. Se insinúa, también, que es preciso estudiar a un gran número de personas para mostrar la existencia de la carcinogénesis. Estas limitaciones relativas al estudio no son totalmente válidas.

La incidencia de cáncer de la vesícula relacionada con la fabricación de β -naftilamina y ciertas otras aminas aromáticas ha llegado al 100% en algunos grupos de empleados expuestos y a proporciones muy altas en otros grupos también expuestos. Se

sabe que un tiempo de exposición de sólo medio año, o incluso tres meses, ha producido cáncer de la vesícula en el hombre, y el tiempo total desde la primera exposición hasta el diagnóstico no ha excedido de cuatro años (53, 54). Foulger (55) calculó que la exposición diaria a la preparación de 0.3 a 0.6 mg de β -naftilamina durante un mes puede causar cáncer al hombre. Por otro lado, el personal administrativo de las mismas fábricas no contrajo cáncer de la vesícula, aunque resulta inconcebible que su exposición no fuera más elevada que la correspondiente a la población general en aquella fecha o al presente. Es de lamentar que la diferencia exacta de las dosis que causaron cáncer en un grupo y las que no lo produjeron en el otro se desconozcan. Si bien la diferencia en la exposición a la β -naftilamina puede haber sido considerable, hay que tener presente que la diferencia de exposición al DDT del personal de algunas fábricas y de la población general en este país es más de cinco veces mayor. No se puede demostrar que el DDT no sea carcinógeno en el hombre, pero a pesar de las minuciosas investigaciones no se han hallado pruebas de que el compuesto causa esa enfermedad aun en las dosis más fuertes recibidas por los trabajadores. Tampoco se puede determinar en este momento si las dosis a las que se ha atribuido el cáncer en ratones producirían el mismo efecto en seres humanos. De todas maneras, dada la gran diferencia en la dosis recibida por algunos trabajadores y por la población general, indudablemente hay razones para creer que la dosis a que están expuestas las personas corrientes de distintas partes del mundo son totalmente inocuas.

Mutagénesis

A diferencia del cáncer, que es una enfermedad fácil de identificar y que en algunos casos es provocada por la exposición a

ciertas sustancias químicas, la mutagénesis química no constituye una entidad clínica demostrada. Es cierto que hay una serie de enfermedades humanas genéticamente determinadas, pero su origen se desconoce. Algunas de ellas fueron descritas antes de que empezara la era de las sustancias químicas, y no hay razón para pensar que las identificadas recientemente sean en efecto nuevas. Las enfermedades hereditarias son más frecuentes en comunidades aisladas que en grandes poblaciones, a pesar de que la exposición a sustancias químicas suele ser mayor, en variedad e intensidad, en las últimas que en las primeras. Estas circunstancias no excluyen la posibilidad de mutagénesis en el hombre, pero no sirven de apoyo al concepto.

En realidad, la cuestión de si se ha producido algún cambio hereditario en el hombre por causa de una sustancia química es muy discutida. Naturalmente, varios productos químicos, en especial los clásicos agentes alquilizantes, producen dominantes letales que se pueden demostrar por la muerte embrional o la esterilidad o semi-esterilidad de la descendencia que sobrevive. No obstante, estos trastornos son de evolución definida; y son genéticos pero no hereditarios. No se reconocen como un problema entre las personas expuestas por su profesión a clásicos agentes alquilizantes, que son las poblaciones que tendrían que presentar el fenómeno, si es que existe.

En pruebas efectuadas en ratones para determinar si el DDT produce mutaciones letales dominantes se obtuvieron resultados negativos (56), mientras que en otras inéditas practicadas en ratones los resultados se consideraron positivos (57). La dosis administrada fue de 80 mg/kg, en comparación con la de 0.0006, aproximadamente, que recibe la población. Evidentemente, cualquier tentativa de sugerir que el DDT es mutágeno en el hombre resultaría prematura.

Inducción de enzimas

La inducción química de enzimas presenta todavía otro cuadro. Se trata de un fenómeno bien conocido en el hombre y en los animales. Es uno de los procesos bioquímicos al que los biólogos, en general, consideran adaptable, y, como otros procesos adaptables, puede desviarse. De todos modos, en el peor de los casos, es una causa rara de enfermedad y, con un poco de atención por parte de los que prescriben medicamentos, no ha de causar problemas.

No se conoce exactamente el grado de actividad óptima de las oxidasas de función mixta. Puesto que el grado de actividad puede cambiar rápidamente, cualquier ventaja de un estado particular puede ser breve.

Como ya se ha mencionado, el aumento de enzimas microsómicas ha sido demostrado en personas expuestas, por su profesión, a una serie de plaguicidas (8) o exclusivamente al DDT (7). Si bien la diferencia entre grupos expuestos resultó estadísticamente significativa, ambas series de valores estaban comprendidas en su mayoría dentro de la normalidad. La actividad enzimática del hígado de los trabajadores expuestos al DDT es esencialmente normal. A juzgar por los resultados de laboratorio no cabe predecir ninguna diferencia clínicamente importante en el metabolismo de las drogas u otras sustancias químicas, y nadie ha informado en ese sentido.

A los efectos de comparación, convendría recordar que muchos de los componentes no nutrientes de los alimentos son inductores del sistema enzimático, como lo son también el etanol, las grasas oxidadas y varios antioxidantes (58).

El DDT en la leche humana

Es cierto que la leche humana contiene una mayor cantidad de DDT que la leche de vaca. Así lo notificaron por primera vez en 1965 los investigadores de laboratorios gubernamentales de los Estados Unidos

(59) y de Inglaterra (60). Como se observará en el cuadro 4, la concentración notificada de los dos países es esencialmente idéntica. Y más importante aún, la concentración de material total relacionado con el DDT era esencialmente idéntica a la correspondiente a las muestras recogidas en 1950. En otras palabras, la presencia del DDT en la leche humana no es ninguna novedad; simplemente, en 1965 se observó la relación de las concentraciones de este compuesto en la leche humana y la de vaca, y en fechas recientes, ciertas personas sin formación médica le han dado una interpretación errónea.

La importancia médica del DDT en la leche humana depende enteramente de la dosis del compuesto que reciban los lactantes, y no viene al caso la cuestión de las concentraciones relativas en la leche humana y la de vaca. Cualquier cálculo debe hacerse en lo que se refiere al DDT porque el DDE y otro material presente en la leche son mucho menos tóxicos. Durante su primer mes de vida un niño consume aproximadamente 0.6 litros de leche al día. A base de este valor y una concentración de DDT de 0.08 ppm, puede calcularse una ingestión diaria de 0.048 mg/niño. Si esto se divide por 3.36 kg, que es el peso medio de los niños al nacer, se obtendrá un valor de 0.014 mg/kg/día. A medida que el niño crece, la ingestión por kg probablemente disminuye un poco. Por consiguiente, la ingestión media diaria de los niños amamantados es, a lo

sumo, un poco mayor que la tasa permisible establecida por la Organización Mundial de la Salud y la Organización para la Agricultura y la Alimentación (0.01 mg/kg). Más aún, hay que advertir que esta "tasa permisible" es muy conservadora. Ofrece un factor de seguridad de alrededor de 25 en comparación con lo que los trabajadores de fábricas de DDT han tolerado durante 19 años sin ningún efecto clínico detectable (6). El factor de seguridad de la tasa permisible establecida por la OMS/FAO es de 150, en comparación con la dosis de DDT administrada diariamente durante seis meses a un enfermo de ictericia congénita no conjugada, sin que cause efecto secundario alguno (3).

Los lactantes son más susceptibles que los adultos a ciertos compuestos, pero la diferencia raramente es importante (en general se trata de una susceptibilidad dos o tres veces mayor). En un estudio de 49 compuestos distintos, se observó que la susceptibilidad de las ratas recién nacidas fluctuaba entre tres veces menor y 10 veces mayor que la de los animales adultos (32). Aunque no se dispone de información sobre la susceptibilidad relativa de los lactantes y las personas al DDT, Lu *et al.* (61) mostraron que las ratas recién destetadas son ligeramente más resistentes a ese compuesto, que los animales adultos; que las ratas lactantes son dos veces más resistentes y que las recién nacidas poseen una resistencia más de 20 veces superior a la de los animales

CUADRO 4—Concentración de materias derivadas del DDT en la leche humana.

País	Año	No. de muestras	Método de análisis	DDT (ppm)	DDE en forma de DDT (ppm)	Total DDT	DDE en forma de DDT (% del total)	Referencias
Estados Unidos	1950	32	Col.	0.13	—	0.13	—	Laug <i>et al.</i> (74)
Estados Unidos	1960–1961	10	Col.	0.08	0.04	0.12	33	Quinby <i>et al.</i> (75) ^e
Estados Unidos	1962	6	Col.	0–0.12 ^a	0.025 ^a	0.37 ^b	—	West (76)
Hungría	1963	10	Col.	0.13–0.26 ^a	—	—	—	Denés (77)
Inglaterra	1963–1964	19 ^c	GLC ^d	0.05	0.08	0.13	62	Egan <i>et al.</i> (60)
Italia		2	GLC	0.001	0.05	0.055	91	Kanitz y Castello (78)
Rusia	1964	16	Col.	1.22–4.88	—	—	—	Damaskin (79)
Polonia	1966–1967	51	Col.	0.27–0.40	—	—	58–62	Bronisz y Ochynski (80)

^a Margen de valores de la leche con un 4% de grasa; la grasa de la leche contenía de 3.3 a 6.6 ppm.

^b Valor máximo.

^c Estas muestras contenían también 0.013 ppm de BHC y 0.006 ppm de dieldrin.

^d Cromatografía de gases de líquidos.

^e La primera referencia de Quinby en la lista de referencias al final del texto.

adultos. Los resultados obtenidos por Henderson y Woley (62) son comparables.

Conclusión

No se puede censurar a ciertos ecólogos y preservadores de los recursos naturales que, en su entusiasmo por proteger la fauna salvaje, hayan mal interpretado una serie de estudios de laboratorio, siempre en el sentido de llegar a la conclusión de que el DDT constituye un peligro para el hombre. Es fácil ignorar la enorme diferencia en las dosis que reciben los seres humanos en comparación con las que reciben algunas especies de animales salvajes y, al ignorar las condiciones de exposición, exagerar la estrecha relación de todas las especies biológicas. Los ecólogos más sutiles han reconocido que el DDT es peligroso para los animales salvajes y no para el hombre. Han reconocido, asimismo, que las necesidades de los países varían de manera considerable. Como afirma Moore (63), "Todo el mundo trata de reducir la contaminación ambiental por . . . el DDT o cualquier otra sustancia tóxica, pero si bien algunos países pueden restringir el empleo de esas sustancias en beneficio propio y de la comunidad mundial, otros no podrán hacer lo mismo hasta que dispongan de sustitutos apropiados". A este respecto, ninguna necesidad de emplear DDT puede compararse con la que se refiere al uso de ese compuesto para combatir la malaria.

Por fortuna, el rociamiento del interior de las casas con DDT, medida que se aplica para el control de la malaria, produce muy poca contaminación del medio general. El empleo de ese compuesto constituye un peligro insignificante para cualquier especie y ninguno para los habitantes de las casas tratadas.

Resumen

A pesar de la prolongada exposición de toda la población mundial, y la fuerte exposición profesional de un considerable número de personas, los únicos casos de intoxicación

por DDT han sido los derivados de una ingestión masiva accidental o suicida.

Los efectos de una o unas pocas dosis masivas de DDT administradas por vía oral, dérmica, o respiratoria, han sido estudiados por lo menos en 50 personas. El estudio de los resultados revela una concordancia perfecta con las notificaciones de accidentes por DDT e indica que la dosis umbral es de 10 mg/kg causando en algunas personas trastornos moderados y en otras ningún síntoma.

Puesto que en este estudio no se obtuvieron pruebas clínicas ni de laboratorio definitivas de lesiones causadas por el DDT, los factores indican un grado considerable de inocuidad para la población general. Lo corrobora el hecho de que todos los enfermos de ictericia, tratados con DDT con la esperanza de mejorar la función enzimática del hígado, toleraron dosis que llegaron a 3 mg/kg/día hasta un período de siete meses. Ninguno de los enfermos sufrió lesiones y algunos de ellos mostraron una franca mejoría clínica.

La inocuidad del DDT para el hombre no se basa en la inmunidad humana al compuesto sino en nuestra capacidad para limitar la ingestión a niveles bajos. No hay ningún contrasentido en la inocuidad del DDT para el hombre y su peligro para algunas formas de especies silvestres. La diferencia queda claramente explicada por las dosis tan distintas y, en algunos casos por las diferencias de especie. Sin embargo, algunas personas no han logrado captar la distinción tan sencilla, y es posible que algunas no hayan querido captarla. De todas maneras, el DDT ha sido el tema de una serie de artículos en todos los cuales se ha ignorado la relación entre la dosis y la reacción. Los que por cualquier razón ponen en duda la inocuidad del DDT para el hombre muestran una falta de conocimiento de la relación entre la dosis y la reacción. Aun las personas sin ninguna formación médica que pongan en duda el valor de los estudios de

sujetos muy expuestos han de quedar impresionadas ante la inocuidad del DDT demostrada por los miles de rociadores que han trabajado en el control de la malaria, los millones de habitantes de las casas rociadas y los millones de otras personas. Por consiguiente cualquier temor sobre el efecto del DDT en el hombre debe proyectarse hacia el futuro porque no hay motivo de temor en la situación actual.

Algunas personas tendrían que basar esta proyección futura en su interpretación de ciertos experimentos en animales. Los principales peligros del DDT para el hombre son la carcinogénesis, la mutagénesis y la inducción enzimática. Es imposible determinar en este momento si la dosis a las que se ha atribuido el cáncer en ratones producirían el mismo efecto en seres humanos. Con relación a la mutagénesis, pruebas efectuadas en ratones para determinar si el DDT produce mutaciones letales dominantes dieron resultados negativos, mientras que en otras inéditas practicadas en ratones los resultados se consideraron positivos. De ahí que cualquier tentativa de sugerir que el DDT es mutágeno en el hombre resultaría prematura. En cuanto a la inducción de enzimas, el aumento de enzimas microsómicas ha sido

demostrado en personas expuestas, por su profesión, a una serie de plaguicidas o exclusivamente al DDT. Sin embargo, la actividad enzimática del hígado de los trabajadores expuestos al DDT es esencialmente normal. A juzgar por los resultados de laboratorio no cabe predecir ninguna diferencia clínicamente importante en el metabolismo de las drogas u otras sustancias químicas, y nadie ha informado en ese sentido.

No se puede censurar a ciertos ecólogos y preservadores de los recursos naturales que, en su entusiasmo por proteger la fauna salvaje, hayan mal interpretado una serie de estudios de laboratorio, siempre en el sentido de llegar a la conclusión de que el DDT constituye un peligro para el hombre. Los ecólogos más sutiles han reconocido que el DDT es peligroso para los animales salvajes y no para el hombre. Algunos países pueden restringir su empleo, pero otros no podrán hacer lo mismo hasta que dispongan de sustitutos apropiados.

El rociamiento del interior de las casas con DDT, medida que se aplica para el control de la malaria, produce muy poca contaminación y constituye un peligro insignificante para cualquier especie y ninguno para los habitantes de las casas tratadas. □

REFERENCIAS

- (1) Hayes, W. J., Jr. "Pharmacology and toxicology of DDT, Chapter VI, 9-247". En *DDT, The Insecticide Dichlorodiphenyltrichloroethane and its Significance*. Paul Muller, Ed., Vol. II, Birkhauser Verlag, Basilea, p. 129, 1959.
- (2) Hayes, W. J., Jr., Dale, W. E. y Pirkle, C. I. "Evidence of safety of long-term, high, oral doses of DDT for man". *Arch Environ Health* (En prensa).
- (3) Thompson, R. P. H. et al. "Treatment of unconjugated jaundice with dicophane". *Lancet* 2: 4-6, 1969.
- (4) Ortelee, M. F. "Study of men with prolonged intensive occupational exposure to DDT". *AMA Arch Industr Health* 18:440-443, 1958.
- (5) Apple, G., Morgan, D. P. y Roan, C. C. "Determinants of serum DDT and DDE concentrations". *Bull Environ Contamin Toxicol* 5(1):16-23, 1970.
- (6) Laws, E. R. Jr., Curley, A. y Biros, F. J. "Men with intensive occupational exposure to DDT. A clinical and chemical study". *Arch Environ Health* 15:766-775, 1967.
- (7) Poland, A., et al. "Effect of intensive occupational exposure to DDT to phenylbutazone and cortisol metabolism in human subjects". *Clin Pharmacol Ther* 11:724-732, 1970.
- (8) Kolmodin, B., Azarnoff, D. L. y Sjoqvist, F. "Effect of environmental factors on drug metabolism: Decreased plasma half-life of antipyrine in workers exposed to chlorinated hydrocarbon insecticides". *Clin Pharmacol Ther* 10:638-642, 1969.
- (9) Paramonchik, V. M. "Liver function of workers engaged in the production of certain organochlorine chemical poisons". *Sov Med* 31(3):62-65, 1965.
- (10) Schüttmann, W. "Chronische Leberekrankungen nach beruflicher Einwirkung von Dichlordiphenyltrichloräthan (DDT) und Hexachlorocyclohexan (HCH)". *Int Arch*

- Gewerbepathol u Gewerbehyg* 24:193-210, 1968.
- (11) Schüttmann, W. "Polyneuritis nach beruflichem Kontakt mit DDT". *Z ges Hyg* 12: 307-315, 1966.
 - (12) Shelford, V. E. *Laboratory and Field Ecology*, Baltimore: Williams & Wilkins Co., 608 págs., 1929.
 - (13) Allee, W. C., et al. *Principles of Animal Ecology*, Philadelphia: W. B. Saunders Co., 837 págs., 1949.
 - (14) Hess, A. D. y Kenner, G. G., Jr. "Effect of airplane-distributed DDT thermal aerosols on fish and fish food organisms". *J Wildlife Mgmt* 11:1-10, 1947.
 - (15) Tarzwell, C. M. "Effects of DDT mosquito larviciding on wildlife. I. The effects on surface organisms of the routine hand application of DDT larvicides for mosquito control". *Public Health Rep* 62:525-554, 1947.
 - (16) Tarzwell, C. M. "Effects of routine DDT mosquito larviciding on wildlife". *J Nat Malar Soc* 7:199-206, 1948.
 - (17) Tarzwell, C. M. "Effects of DDT mosquito larviciding on wildlife. V. Effects on fishes of the routine manual and airplane application of DDT and other mosquito larvicides". *Public Health Rep* 65:231-255, 1950.
 - (18) Erickson, A. B. "Effects of DDT mosquito larviciding on wildlife. II. Effects of routine airplane larviciding on bird and mammal populations". *Public Health Rep* 62: 1254-1262, 1947.
 - (19) Springer, P. F. y Webster, J. R. "Effects of DDT on salt marsh wildlife: 1949". United States Fish and Wildlife Service, *Special Sci Rep* No. 10, 25 págs., 1949.
 - (20) Springer, P. F. y Webster, J. R. "Biological effects of DDT applications on tidal salt marshes". *Mosquito News* 11:67-74, 1951.
 - (21) Hoffman, C. H., et al. "Field studies on the effect of DDT on aquatic insects", *United States Dept Agr Bur Ent Plant Quarantine*, E-702, 1-26, 1946.
 - (22) Hoffman, C. H., et al. "Field studies on the effects of airplane applications of DDT on forest invertebrates". *Ecol Monogr* 19:1-46, 1949.
 - (23) Ginsburg, J. M. "Toxicity of DDT to fish". *J Econ Ent* 38:274-276, 1945.
 - (24) Burlington, H. y Lindeman, V. F., "Effect of DDT on testes and secondary sex characters of white leghorn cockerels". *Proc Soc Exp Biol N. Y.* 74: 48-51, 1950.
 - (25) Emmel, L. y Krüpe, M. "Beiträge zur Kenntnis der Wirkungsweise des 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethyl-methan beim Warmblüter". *Z Naturf* 1:691-695, 1946.
 - (26) Laug, E. P. y Fitzhugh, O. G. "2,2-bis-(p-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT) in the tissues of the rat following oral ingestion for periods of six months in two years". *J Pharmacol* 87: 18-23, 1946.
 - (27) Rubin, M. "Toxicity of DDT to laying hens". *Poult Sci* 26:410-413, 1947.
 - (28) Heath, R. G., Spann, J. W. y Kreitzer, J. F. "Marked DDE impairment of mallard reproduction in controlled studies". *Nature* 224:47-48, 1969.
 - (29) Porter, R. D. y Wiemeyer, S. N. "Dieldrin and DDT: Effects on sparrow hawk eggshells and reproduction". *Science* 165: 199-200, 1969.
 - (30) Welch, R. M., Levin, W. y Conney, A. H. "Estrogenic action of DDT and its analogs". *Tox Appl Pharmacol* 14:358-367, 1969.
 - (31) Ottoboni, A. "Effect of DDT on reproduction in the rat". *Tox Appl Pharmacol* 14:74-81, 1969.
 - (32) Hayes, W. J., Jr., "Toxicity of pesticides to man: Risks from present levels". *Proc Roy Soc B* 167: 101-127, 1967.
 - (33) Wurster, C. F. "DDT: It is needed against malaria, but for the environment . . ." *Smithsonian* 1(7):41; 46-49, 1970.
 - (34) Bannison, B. E. y Mostofi, F. K. "Observations on inbred mice exposed to DDT". *J Nat Cancer Inst* 10:989-992, 1950.
 - (35) Fitzhugh, O. G. y Nelson, A. A. "The chronic oral toxicity of DDT (2,2-bis-(p-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane)". *J Pharmacol* 89:18-30, 1947.
 - (36) Lehman, A. J. *Summaries of Pesticide Toxicity*. The Association of Food and Drug Officials of the United States, 1965.
 - (37) Ortega, P., et al. "DDT in the diet of the rat". *Public Health Monogr* No. 43. Public Health Serv Pub No. 484, 1956.
 - (38) Innes, J. R. M., et al. "Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice. A preliminary note". *J Nat Cancer Inst* 42:1101-1114, 1969.
 - (39) Tarján, R., y Kemény, T. "Multigeneration studies on DDT in mice". *Food Cosmet Toxicol* 7:215-222, 1969.
 - (40) Ambrose, A. M., Cox, A. J. y DeEds, F. "Antioxidant toxicity: Toxicological studies on sesamol". *J Agr Food Chem* 6:600-604, 1958.
 - (41) Homburger, F., et al. "Toxic and possible carcinogenic effects of 4-allyl-1,2-methylenedioxybenzene (safrol) in rats on deficient diets". *Med Exp* 4:1-11, 1961.
 - (42) Homburger, F., et al. "Sex effect on hepatic pathology from deficient diet and safrol in rats". *Arch Pathol* 73:118-125, 1962.
 - (43) Long, E. L., et al. "Liver tumors produced in rats by feeding safrole". *Arch Pathol* 75: 595-604, 1963.
 - (44) Astwood, E. B., Greer, M. A. y Ettlinger, M. G. "1-5-Vinyl-2-thioxazolidone, an anti-thyroid compound from yellow turnip and from brassica seeds". *J Biol Chem* 181: 121-130, 1949.

- (45) Griesbach, W. E., Kennedy, T. H. y Purves, H. D. "Studies on experimental goitre. VI. Thyroid adenomata in rats on brassica seed diet". *Brit J Exp Pathol* 26:18-23, 1945.
- (46) Nelson, A. A., Fitzhugh, O. G. y Calvery, H. O. "Liver tumors following cirrhosis caused by selenium in rats". *Cancer Res* 3: 230-236, 1943.
- (47) Cherkes, L. A., Aptekar, S. G. y Volgarev, M. N. "Hepatic tumors induced by selenium". *Bull Exp Biol Med* 53:313, 1963.
- (48) Miller, J. A. "Tumorigenic and carcinogenic natural products". En *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Pub. No. 1354, NAS-NRC., Washington, D.C., 1967.
- (49) Kimbrough, R., Gaines, T. B. y Sherman, J. D. "Nutritional factors, long-term DDT intake, and chloroleukemia in rats". *J Nat Cancer Inst* 33:215-255, 1964.
- (50) Radomski, J. L. et al. "Pesticide concentrations in the liver, brain and adipose tissue of terminal hospital patients". *Food Cosmet Toxicol* 6:209-220, 1968.
- (51) Hayes, W. J., Jr. "Diagnostic problems in toxicology (agriculture)". *Arch Environ Health* 3:49-56, 1961.
- (52) Fraumeni, J. F., Jr. y Miller, R. W. "Leukemia mortality downturn rates in the United States". *Science* 155:1126-1127, 1967.
- (53) Eckardt, R. E. *Industrial Carcinogens*. Nueva York: Grune & Stratton, 164 págs., 1959.
- (54) Hueper, W. C. *Occupational and environmental cancers of the urinary system*. New Haven, Conn.: Yale University Press, 214 págs., 1969.
- (55) Foulger, J. H. "Dye intermediates and urinary bladder tumors". 4(3):204-206. En *Oxford Medicine*, Nueva York: Oxford University Press, 1940.
- (56) Epstein, S. S. y Shafner, H. "Chemical mutagens in the human environment". *Nature* 219:385-387, 1968.
- (57) Legator, M. "DDT found to cause mutations in rats". Citado en *New York Times*, 4 de agosto de 1970.
- (58) McLean, A. E. M. y McLean, E. K. "Diet and toxicity". *Brit Med Bull* 25:278-281, 1969.
- (59) Quinby, G. E., Armstrong, J. F. y Durham, W. F. "DDT in human milk". *Nature* 207: 726-728, 1965.
- (60) Egan, H., et al. "Organochlorine pesticide residues in human fat and human milk". *Brit Med J* 2:66-69, 1965.
- (61) Lu, F. C., Jessup, D. C. y Lavalley, A. "Toxicity of pesticides in young versus adult rats". *Food Cosmet Toxicol* 3:591-596, 1965.
- (62) Henderson, G. L. y Wolley, D. E. "Tissue concentrations of DDT: Correlation with neurotoxicity in young and adult rats". *Proc West Pharmacol Soc* 12:58-62, 1969.
- (63) Moore, N. W. "Implications of the pesticide age". *Ceres* (FAO Review), 3(3):26-29, 1970.
- (64) Hsieh, H. C. "DDT intoxication in a family in Southern Taiwan". *AMA Arch Ind Hyg* 10:344-346, 1954.
- (65) Walker, K. C., Goette, M. B. y Batchelor, G. S. "Pesticide residues in foods. Dichlorodiphenyltrichloroethane and dichlorodiphenyldichloroethylene content of prepared meals". *J Agric Food Chem* 2:1034-1037, 1954.
- (66) Duggan, R. E. "Residues in food and feed. Pesticide residue levels in foods in the United States from July 1, 1963, to June 30, 1967". *Pest Monit J* 2:2-46, 1968.
- (67) Dale, W. E., Gaines, T. B. y Hayes, W. J., Jr. "Storage and excretion of DDT in starved rats". *Tox Appl Pharmacol* 4(1): 89-106, 1962.
- (68) Dale, W. E., et al. "Poisoning by DDT: Relation between clinical signs and concentration in rat brain". *Science*, 142:1474-1476, 1963.
- (69) Hayes, W. J., Jr. y Dale, W. E. "Concentration of DDT in brain and other tissues in relation to symptomatology". *Tox Appl Pharmacol* 6:349, 1964.
- (70) Bernard, R. F. "Studies on the effects of DDT on birds". *Mich State Univ Biol Serv* 2: 159-191, 1963.
- (71) Stickel, L. y Stickel, W. "Distribution of DDT residues in tissues of birds in relation to mortality, body condition, and time". *Industr Med Surg* 38:91-100, 1969.
- (72) Risebrough, R. W. et al. "Polychlorinated biphenyls in the global ecosystem". *Nature* 220:1098-1102, 1968.
- (73) Reichel, W. L. et al. "Residues in two bald eagles suspected of pesticide poisoning". *Bull Environ Contamin Toxicol* 4:24-30, 1969.
- (74) Laug, E. P., Kunze, F. M. y Prickett, C. S. "Occurrence of DDT in human fat and milk". *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 3:245-246, 1951.
- (75) Quinby, G. E. et al. "DDT storage in the United States population". *JAMA* 191(3): 175-179, 1965.
- (76) West, I. "Pesticides as contaminants". *Arch Environ Health* 9:626-631, 1964.
- (77) Denés, A. "1963-Year-Book". *Inst Nutr Budapest* 47, 1964.
- (78) Kanitz, S. y Castello, G. "Sulla presenza di residui di alcuni disinfestanti nel tessuto adiposo umano ed in alcuni alimenti". *G Ig Med Prev* 7:1-19, 1966.
- (79) Damaskin, V. I. "The extent of the accumulation of DDT in the human body in connection with its assimilation with food, and its toxic effects". *G Sanit* 30:109, 1965.
- (80) Bronisz, H. y Ochynski, J. "DDT and DDE in human milk". *Biuletyn Instytutu Ochrony Roslin* 41:99-102, 1968.

The degree of hazard to man of DDT as used against malaria (Summary)

In spite of the prolonged exposure of the entire population of the world and the heavy occupational exposure of a substantial number of persons, the only confirmed cases of poisoning by DDT have been the result of massive accidental or suicidal ingestion.

The effects of one or a few massive doses of DDT by the oral, dermal, or respiratory routes have been studied and the results show excellent agreement with reports of accidents involving DDT, and indicate that 10 mg/kg is a threshold dose, causing moderate illness in some and no symptoms in others. No definite clinical or laboratory evidence of injury by DDT was found in other studies which indicate a high degree of safety of DDT for the general population. This is also confirmed by the fact that all patients with jaundice, who were treated with DDT in the hope of improving their liver enzyme function, tolerated dosages as high as 3 mg/kg/day for periods up to seven months; none were injured and some of them showed marked clinical improvement.

The safety of DDT for man is based not on any human immunity to the compound but on our ability to restrict our intake of it to low levels. There is no paradox in the safety of DDT for man and its danger to some forms of wildlife. The difference is explained clearly by great differences in dosage and, in certain instances, by species differences. However, some persons have failed to grasp the simple distinction and perhaps some have not wished to do so. In any event, DDT has been the subject of a long series of articles, all of which ignore the dosage-response relationship. Even the medically untrained person who questions the value of the existing studies of heavily exposed people is bound to be impressed by the safety record of DDT for thousands of malaria control spraymen, for millions of inhabitants of sprayed houses, and for millions of other ordinary people. Thus, any serious fear about the

effect of DDT in man must be projected into the future, for there is no basis for such fear in the present situation.

Some persons would have us base this kind of projection on their interpretation of certain animal experiments, and suggest that the principal hazards of DDT to man are carcinogenesis, mutagenesis, and enzyme induction. But it is impossible to determine at this time whether the dosages reported to produce cancer in mice eventually would do so in human beings. As to mutagenesis, tests in mice to determine whether DDT produces dominant lethal mutations proved negative, while unpublished tests in rats are said to have been positive. Thus, it is clear that any attempt to suggest that DDT is a mutagen in man is premature. In relation to enzyme induction, increase in microsomal enzymes has been demonstrated in people with occupational exposure to a variety of pesticides or to DDT alone, yet the liver enzyme activity of workers heavily exposed to DDT is essentially normal. The laboratory results would not lead one to predict any clinically important differences in the metabolism of drugs or other chemicals, and none has been reported.

One cannot blame certain ecologists and conservationists, who, in their enthusiasm for protecting all wildlife, have seriously misinterpreted a wide range of laboratory studies, always in the direction of concluding that man is in danger from DDT. Nevertheless, the more sophisticated ecologists have recognized all along that the danger of DDT is to wildlife and not to man. Some countries can restrict its use, but others cannot possibly do so until adequate substitutes have become available.

Indoor spraying of DDT, as practiced for malaria control, produces little contamination and poses an insignificant threat to any species and no threat to the inhabitants of sprayed houses.

A inocuidade do DDT no homem, demonstrada no controle da malária (Resumo)

Apesar da prolongada exposição de toda população mundial à forte exposição profissional de um considerável número de pessoas, os únicos casos de intoxicação por DDT foram os derivados de uma ingestão massiva acidental ou suicida.

Os efeitos de uma ou umas poucas doses massivas de DDT administradas por via oral, dérmica ou respiratória, foram estudados pelo menos em 50 pessoas. O estudo dos resultados

revela uma concordância perfeita com as notificações de acidentes por DDT e indica que a dose umbral é de 10 mg/kg, causando em algumas pessoas transtornos moderados e em outras nenhum sintoma.

Uma vez que neste estudo não se obtiveram provas clínicas nem de laboratório definitivas de lesões causadas pelo DDT, os fatores indicam um grau considerável de inocuidade para a população geral. O fato de que todos os

enfêrmos de icterícia, tratados com DDT com a esperança de melhorar a função enzimática do fígado, toleraram doses que chegaram a 3 mg/kg/dia até um período de sete meses. Nenhum dos enfêrmos sofreu lesões, e alguns dêles mostraram uma franca melhora clínica.

A inocuidade do DDT no homem não se baseia na imunidade humana ao composto, mas sim em nossa capacidade de limitar a ingestão a níveis baixos. Não há nenhum contra-sentido na inocuidade do DDT no homem e seu perigo para algumas formas de espécies silvestres. A diferença está claramente explicada pelas doses tão distintas e, em alguns casos, pelas diferenças de espécie. Entretanto, algumas pessoas não conseguiram captar a diferença tão simples, e é possível que algumas não a tenham querido captá-la. De tôdas maneiras, o DDT foi o tema de uma série de artigos nos quais se ignorou a relação entre a dose e a reação. Os que, por qualquer razão, põem em dúvida a inocuidade do DDT no homem, mostram uma falta de conhecimento da relação entre a dose e a reação. Mesmo aqueles sem nenhuma formação médica que ponham em dúvida o valor dos estudos sobre pessoas muito expostas ficarão impressionadas ante a inocuidade do DDT demonstrada pelos milhares de pulverizadores que trabalharam no controle da malária, os milhões de habitantes das casas pulverizadas e milhões de outras pessoas. Por conseguinte, qualquer temor sobre o efeito do DDT no homem deve projetar-se ao futuro, porque não há motivo de temor na situação atual.

Algumas pessoas teriam de basear essa projeção futura em sua interpretação de certos experimentos em animais. Os principais perigos do DDT para o homem são as carcinogênese, a mutagênese e a indução enzimática.

É impossível determinar neste momento se as doses às quais se atribuiu câncer em ratos produziria o mesmo efeito em seres humanos. Com relação à mutagênese, provas efetuadas em ratos para determinar se o DDT produz mutações letais dominantes obtiveram resultados negativos, enquanto que em outras inéditas praticadas em ratos os resultados foram considerados positivos. Daí a qualquer tentativa de sugerir que o DDT é mutageno no homem resultaria prematura. Quanto à indução de enzimas, o aumento de enzimas microsômicas foi demonstrado em pessoas expostas, por sua profissão, a uma série de pesticidas ou exclusivamente ao DDT. Entretanto, a atividade enzimática do fígado dos trabalhadores expostos ao DDT é essencialmente normal. A julgar pelos resultados de laboratório, não cabe predizer nenhuma diferença clinicamente importante no metabolismo das drogas ou de outras substâncias químicas, e não se tem informações nesse sentido.

Não se pode censurar a certos ecólogos e preservadores dos recursos naturais que, em seu entusiasmo em proteger a fauna selvagem, hajam mal interpretado uma série de estudos de laboratório, sempre no sentido de chegar à conclusão de que o DDT constitui um perigo ao homem. Os ecólogos mais sutis reconhecem que o DDT é perigoso para os animais selvagens e não para o homem. Alguns países podem restringir seu emprego, mas outros não podem fazer o mesmo até que disponham de substitutos apropriados. A pulverização no interior das casas com DDT, medida que se aplica para o controle da malária, produz muito pouca contaminação e constitui um perigo insignificante para qualquer espécie e nenhuma para os habitantes das casas tratadas.

Le risque que présente pour l'homme le DDT utilisé dans la lutte antipaludique (Résumé)

Malgré l'exposition prolongée de la population tout entière du monde et l'exposition intense d'un nombre considérable de personnes qui manipulent des insecticides, les seuls cas confirmés d'intoxication par le DDT ont été le résultat d'une ingestion massive accidentelle ou suicidaire.

Les effets d'une ou de plusieurs doses massives de DDT par voie buccale, dermique ou respiratoire ont fait l'objet d'études, et les résultats concordent parfaitement avec les rapports relatifs à des accidents mettant en cause le DDT et font ressortir que 10 mg/kg est une dose liminale produisant un malaise modéré chez certains et aucun symptôme chez

d'autres. Aucun signe clinique ou résultat d'analyse positifs d'effets nocifs causés par le DDT n'a été relevé dans d'autres études, ce qui dénote un haut degré de sécurité du DDT pour le gros de la population. Ceci est également confirmé par le fait que tous les malades atteints de jaunisse, traités par le DDT dans l'espoir d'améliorer la production d'enzymes de leur foie, ont toléré des doses aussi élevées que 3 mg/kg par jour pendant des périodes allant jusqu'à sept mois; aucun de ces malades n'a subi de mauvais effets et quelques-uns ont enregistré une amélioration clinique appréciable.

L'innocuité du DDT pour l'homme n'est pas

basée sur l'immunité humaine à ce composé mais à notre capacité d'en limiter l'ingestion à des niveaux peu élevés. Il n'y a pas de paradoxe en ce qui concerne l'innocuité du DDT pour l'homme et le danger qu'il présente pour certaines espèces sauvages. La différence s'explique facilement par les grandes différences du point de vue de la dose et, dans certains cas, par les différences entre espèces. Toutefois, il y a des gens qui n'ont pas compris cette simple distinction et n'en ont peut-être pas le désir. En tout état de cause, le DDT a fait l'objet d'une longue série d'articles dont aucun mentionne le rapport dose-réaction. Même une personne sans formation médicale qui conteste la valeur des études existantes portant sur des individus fortement exposés ne peuvent manquer d'être impressionnées par le coefficient de sécurité du DDT pour les milliers d'opérateurs chargés des pulvérisations au cours des campagnes antipaludiques, pour les milliers d'habitants des maisons traitées et pour les milliers d'autres personnes. Ainsi, toutes crainte sérieuse concernant l'effet du DDT sur l'homme doit être projetée dans l'avenir car il n'existe aucun fondement pour une telle crainte dans les conditions actuelles. Il y a des personnes qui voudraient que nous nous basions dans cette sorte de projection sur leur interprétation de certaines expériences faites avec des animaux en affirmant que les principaux risques que présente le DDT pour l'homme sont la carcinogenèse, la mutagenèse et la production d'enzymes. Toutefois, il est impossible à l'heure actuelle de déterminer si les doses qui, dit-on, produisent le cancer chez les souris finiraient par avoir les mêmes effets chez l'homme. Quant à la mutagenèse, des essais

chez des souris en vue de déterminer si le DDT produit des mutations létales dominantes se sont révélés négatifs, alors que des essais non publiés effectués chez des rats auraient été positifs. Il est donc évidemment prématuré de vouloir affirmer que le DDT est un mutagène chez l'homme. En ce qui concerne la production d'enzymes, un accroissement du nombre d'enzymes microsomatiques a été établi chez des individus exposés par leur métier à une diversité d'insecticides ou seulement au DDT; cependant, l'activité des enzymes du foie de travailleurs exposés fortement au DDT est pratiquement normale. Les résultats d'analyse ne permettent pas de prédire des différences importantes du point de vue clinique dans le métabolisme des médicaments ou d'autres produits chimiques, et aucune n'a été signalée.

On ne peut blâmer un certain nombre d'écologistes et de spécialistes s'occupant de la conservation du milieu naturel qui, dans leur enthousiasme de protéger toutes les espèces sauvages, ont très mal interprété toute une série d'études de laboratoire en étant toujours enclins à conclure que l'homme est mis en danger par le DDT. Toutefois, les écologistes plus avisés ont reconnu tout le long que le DDT présente un danger pour les espèces sauvages et non pour l'homme. Un certain nombre de pays peuvent limiter son emploi, mais d'autres ne peuvent le faire tant que l'on ne disposera pas de produits de remplacement.

Le traitement de l'intérieur des habitations avec le DDT, tel qu'il est pratiqué dans la lutte antipaludique, ne produit que peu de contamination; il ne présente qu'un risque insignifiant pour n'importe quelle espèce et aucun danger pour les habitants des maisons traitées.