

**PROPUESTA DE VIGILANCIA DE LA EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS  
QUÍMICAS AMBIENTALES EN POBLACIÓN ESPAÑOLA  
(BIOMONITORIZACIÓN)**

**AUTORES: JOSÉ M<sup>a</sup> ORDÓÑEZ IRIARTE  
ANDRÉS IRISO CALLE  
EMILIANO ARÁNGUEZ RUIZ**

**Madrid, noviembre de 2007**

## **1. Introducción.**

La presencia de determinadas sustancias en el medio puede acarrear problemas para la salud en tanto que estas sustancias pueden incorporarse al organismo humano a través de diferentes vías de exposición. La vigilancia sanitarioambiental se ha centrado tradicionalmente en observaciones y mediciones de dichas sustancias en el medio. Pero el conocimiento de las concentraciones ambientales no es sino el conocimiento de una parte del problema, por mucho que se pueda estimar la ingesta procedente de fuentes diversas, o inferir la acumulación de determinadas sustancias en el organismo mediante el uso de modelos teóricos. Por eso, el reto que se plantea en la actualidad es acometer la vigilancia en el ser humano para intentar conocer con más precisión los riesgos a los que está expuesta la población mediante la medición de la presencia de determinados contaminantes, o sus rastros, en matrices biológicas humanas.

Son numerosos los trabajos realizados en nuestro país que, en general de forma parcial, han dado a conocer la carga corporal que determinados colectivos presentan de sustancias químicas concretas. Se pueden citar los trabajos sobre niveles de plaguicidas en sangre realizados por Ordóñez JM y Pérez de Ciriza JA, ambos estudios llevados a cabo en población de Navarra a principios de los años 80 del siglo pasado; los trabajos sobre plomo en sangre de niños en poblaciones de Cartagena realizados por Guillén JJ, en Bilbao por Cambra K, o en Madrid por Ordóñez JM y González-Estecha MM, todos ellos en la década de los 90; o los niveles de determinados plaguicidas con efectos de alteradores endocrinos realizados a finales de los 90 por Olea N o Ibarlucea JM en Andalucía. Estos y otros estudios, abordados desde el campo de la sanidad ambiental, sientan las bases que permiten formular programas sistemáticos de vigilancia de la exposición ambiental a contaminantes químicos ambientales mediante el uso de marcadores biológicos o biomarcadores.

Un biomarcador es la forma más relevante para determinar la exposición a sustancias químicas porque indica la cantidad de dicha sustancia que se encuentra en el organismo de las personas estudiadas, e integra todas las posibles exposiciones de todas las fuentes, como el agua, alimentos, aire, etc. En general se clasifica a los biomarcadores en tres categorías: biomarcadores de exposición, de efecto y de susceptibilidad.

Un biomarcador de exposición es una sustancia química, sus metabolitos o los productos de interacción entre dicha sustancia química y la molécula o célula diana. Un biomarcador de efecto es una alteración fisiológica o bioquímica de un sistema biológico, susceptible de ser reconocida como potencial daño a la salud o directamente como enfermedad. Por último, un biomarcador de susceptibilidad es un indicador de una limitación, inherente o adquirida, de la capacidad individual para responder a los efectos de la exposición a sustancias químicas.

## **2. Principales experiencias de vigilancia de la exposición a sustancias químicas ambientales en el organismo humano (biomonitorización)**

Se pueden diferenciar tres enfoques en relación con los estudios de biomonitorización en población general:

- Estudios longitudinales: aquellos que realizan un seguimiento de la exposición y las condiciones de salud a lo largo del tiempo en una muestra (estudios de cohortes). Su objetivo es descubrir la relación causal que existe entre la exposición a ciertos agentes químicos ambientales y la morbilidad.

Se puede destacar la experiencia llevada a cabo en EEUU en el National children study, proyecto en el que se quieren analizar los efectos del medio ambiente y el patrimonio genético en la salud y el desarrollo en la infancia en una cohorte formada por aproximadamente 100.000 niños que se estudiará desde el nacimiento hasta los 21 años de edad. Se van a recoger tanto muestras biológicas de los niños participantes y de sus madres (sangre, orina, leche materna, placenta, meconio, sangre de cordón, uña, pelo, saliva, semen y frotis vaginal) como del entorno (aire interior, polvo, pintura, suelo, agua y alimentos). Los biomarcadores previstos siguen las directrices que marca la experiencia acreditada en las diferentes ediciones del Informe Nacional de Exposición Humana a Contaminantes Ambientales del CDC, aunque no descartan la utilización de marcadores de efecto o susceptibilidad.

Las iniciativas de estudios de cohortes en Europa están siendo muy numerosas y de carácter muy variado en cuanto a sus planteamientos. Muchos de estos estudios incluyen análisis específicos de exposición a factores ambientales ya en su propio planteamiento, o los han introducido posteriormente como es el caso de algunas cohortes que cuentan con bancos biológicos donde conservan las muestras recogidas para su análisis posterior.

En España, la Red Infancia y Medio Ambiente (INMA) está constituida por una red de grupos de investigación que ha organizado varias cohortes en las que participan más de 3.000 mujeres embarazadas y sus niños. Su objetivo principal es investigar el efecto de los principales contaminantes presentes en el aire, agua y dieta durante la gestación y los primeros años del recién nacido. La información es recogida por medio de exámenes, cuestionarios, entrevistas y análisis de biomarcadores en muestras biológicas. Las mujeres son evaluadas en la 12ª, 20ª y 30ª semana de gestación para recoger información acerca de la exposición ambiental y el crecimiento fetal. Los niños son evaluados al nacer, cuando cumplen un año y posteriormente a la edad de 4 años. Las muestras biológicas y marcadores analizados difieren en algunos casos según la cohorte de que se trate, aunque comparten una base común. Incluyen muestras de sangre, orina, placenta, meconio, uña y pelo. Estos datos se complementan con medidas de la exposición en compartimentos ambientales: contaminación del aire exterior e interior y del agua de consumo.

- Estudios transversales: aquellos que analizan, de forma periódica o no, la concentración de cierto número de químicos ambientales en una muestra representativa de la población general. Su objetivo fundamental es determinar niveles de referencia, establecer sistemas de vigilancia o de alerta, conocer la

evolución de los contaminantes ambientales y valorar la efectividad de las políticas medioambientales dirigidas a reducir sus emisiones. Podemos destacar los siguientes:

El Informe Nacional sobre Exposición Humana a Agentes Químicos Ambientales en Estados Unidos, en el marco de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud que realizan los CDC desde 1999 recoge los resultados de los análisis de muestras de orina y sangre de parte de la población participante. Los agentes químicos analizados son persistentes, que se determinan en sangre total o en suero e incluyen compuestos como dioxinas y furanos, bifenilos policlorados coplanares y no coplanares, polibromodifeniletéres, PFC, compuestos organoclorados, y metales como Pb, Hg y Cd, y no persistentes, que se determinan en orina y son compuestos como ftalatos, plaguicidas organofosforados, carbamatos, piretroides, hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) y compuestos orgánicos volátiles (VOC). Se han presentado tres informes que han ido incrementando el número de agentes químicos analizados: 27 en el primero, 116 en el segundo y 148 en el tercero (se prevén 180 en el 4º), con un número de participantes también creciente (casi 8500 en el último). La encuesta se diseña de forma que los resultados obtenidos sean representativos de la población general americana. Para los niños menores de 2 años la toma de sangre está muy limitada y sólo se miden algunos metales.

La Encuesta Nacional para la Evaluación de la Exposición Humana (NHEXAS) de la EPA americana analiza tanto matrices humanas (sangre y orina, principalmente) como la presencia de los agentes químicos de interés en los diversos compartimentos ambientales. A través de este doble planteamiento se pretende conocer la carga de agentes químicos en las personas e identificar, al mismo tiempo, las principales rutas de exposición.

La Encuesta Canadiense de Salud se va a poner en marcha entre los años 2007 a 2009 y se prevé contar con la participación de 5.000 personas entre 6 y 79 años de edad, a las que, además de realizar un cuestionario que permita valorar su exposición, hábitos de vida y de dieta, se les va a extraer sangre y recoger muestras de orina para su análisis. Los contaminantes que se van a tener en cuenta en el estudio canadiense son metales, ftalatos, PCB, retardantes de llama bromados, plaguicidas organoclorados y organofosforados, herbicidas, cotinina, compuestos perfluorados y bisfenol A.

En Nueva Zelanda se ha realizado una evaluación del nivel de organoclorados persistentes en suero de una muestra representativa de la población neozelandesa mayor de 15 años. Las muestras fueron tomadas de 1996 a 1997 y fueron analizadas respecto al contenido en dioxinas y furanos, PCB y plaguicidas organoclorados y sus productos de degradación. Las muestras tuvieron que agruparse para poder realizar el análisis de todos los compuestos por lo que de las 3.376 muestras individuales recolectadas inicialmente se analizaron 1.834 agrupaciones ("pools").

La Encuesta Ambiental Alemana (GerES) empezó sus trabajos en el año 1985 (GerES I) y se ha ido realizando periódicamente cada 5 años aproximadamente. En cada encuesta se entrevistan y analizan más de 5.000 personas, muestra representativa de la población general. Los resultados obtenidos sirven también como base para establecer valores de referencia, señalar tendencias en el tiempo y diferencias espaciales en los niveles de exposición e identificar y

cuantificar rutas de contaminación. La investigación recoge información de tres tipos: cuestionario sobre hábitos de exposición, consumo alimentario, riesgos del entorno próximo; recogida de muestras de aire interior, polvo interior y agua; y toma de muestras de sangre y orina. Con objeto de impulsar estos estudios la Agencia Ambiental Federal Alemana creó en el año 1992 la Comisión de Biomonitorización Humana. Esta Comisión ha definido dos tipos de valores en los estudios de biomonitorización: los valores de referencia y los valores de monitorización biológica humana (HBM). Se está realizando en la actualidad el GerES IV en el que cambia totalmente la metodología de las encuestas anteriores. En este caso, y siguiendo las directrices de la Estrategia Europea sobre Salud y Medio Ambiente (SCALE), la población objeto de estudio son niños de edades comprendidas entre los 3 y 14 años.

El Proyecto de Biomonitorización Flamenco se inició en 2002 y ha sido impulsado por el Centro para la Salud Ambiental. Su objetivo principal es analizar la viabilidad de un sistema de alerta basado en la evaluación de la exposición mediante biomarcadores en la población de Flandes. La población estudiada se divide en tres rangos de edad de 1.600 individuos cada uno, reclutados en 8 áreas de la región de Flandes. Los tres rangos de edad corresponden a recién nacidos, a los que se le recoge sangre de cordón, adolescentes de edades comprendidas entre los 14 y 15 años y adultos de 50 a 65 años a los que se recoge muestras de sangre y orina. En las muestras de sangre se miden niveles de metales como cadmio y plomo, y compuestos orgánicos persistentes como PCB, dioxinas, furanos y plaguicidas organoclorados. En orina se determina 1-hidroxipireno, cadmio y ácido trans-mucónico.

Entre las iniciativas más recientes en España se mencionan los proyectos desarrollados en las Comunidades de Canarias y Madrid que, aunque con diferentes objetivos y alcance, constituyen ejemplos de estudios dirigidos a valorar la exposición en población general no expuesta. En Canarias en el año 1998, coincidiendo con la realización de la Encuesta Nutricional de esta Comunidad Autónoma (ENCA), se midieron los niveles de plaguicidas organoclorados (DDT y sus derivados) a 682 participantes. En Madrid desde el año 2003 se está realizando un proyecto piloto destinado a evaluar la viabilidad de un sistema de vigilancia de la exposición humana a la contaminación ambiental para el conjunto de la Comunidad Autónoma. Para este estudio se ha contado con tríadas formadas por padre, madre y futuro recién nacido que, tras la firma del correspondiente consentimiento informado, debían responder a un cuestionario epidemiológico y proporcionar muestras biológicas de ellos mismos y del niño. Han contado con la participación final de 145 tríos. Los biomarcadores utilizados han sido de dos tipos: de dosis interna que miden directamente la concentración del contaminante o de alguno de sus metabolitos y de efecto biológico temprano como es el caso de los micronúcleos.

A escala nacional, el Centro Nacional de Sanidad Ambiental del Instituto de Salud Carlos III mediante encomienda de Gestión del Ministerio de Medioambiente está iniciando el establecimiento de una red de biomonitorización en población humana de compuestos orgánicos persistentes, algunos metales pesados y cotinina, bajo el paraguas del Plan Nacional de Aplicación del convenio de Estocolmo y el Reglamento 850/2004/CE (PNA). Esta iniciativa en la

población se establece en paralelo a otras encomiendas del Ministerio de Medioambiente con el CSIC, CIEMAT para la biomonitorización de poblaciones animales, vegetación y monitorización en compartimentos ambientales; suelo, agua y aire.

- Formación de bancos biológicos: consiste en la recogida de muestras y almacenamiento para su conservación y análisis posterior en estudios, generalmente, retrospectivos. En muchos casos constituyen proyectos ligados a iniciativas medioambientales, pero en otros están asociados a los estudios transversales o longitudinales.

La mayor parte de los bancos biológicos tienen un origen medioambiental y toman muestras con el objetivo de conocer el nivel de contaminación de los ecosistemas de una gran variedad de posibles organismos indicadores.

No obstante, existen iniciativas que conservan preferentemente tejidos humanos o que, aunque con orientación ambiental, también recogen muestras humanas. En ocasiones, se forman estos bancos con el material sobrante o que no se necesita de forma inmediata en un determinado proyecto de biomonitorización, como ocurre en el caso del NHANES.

Generalmente, los bancos biológicos se orientan al estudio retrospectivo de enfermedades o de las condiciones ambientales desde una perspectiva medioambiental y no tanto a conocer el nivel de exposición a agentes químicos de la población. Las muestras humanas que se conservan con más frecuencia son sangre y/o sus componentes.

### **3. Política de la Unión Europea sobre biomonitorización humana**

La política común europea en esta materia se ha visto impulsada en los últimos años con el desarrollo de la Estrategia sobre salud y medio ambiente (SCALE) y la puesta en marcha del Plan de Acción sobre Salud y Medio Ambiente (2006-2010). En este marco se proponen acciones concertadas entre tres Direcciones Generales de la Comisión: la de Investigación, Medioambiente y Salud.

Las iniciativas se están concretando en proyectos de investigación de diverso tipo dentro del Sexto Programa Marco para la Investigación y el Desarrollo Tecnológico (FP6).

- Proyectos de carácter general, de investigación básica sobre selección y validación de biomarcadores y el estudio de la relación entre la exposición a agentes químicos y la salud.
- Programas de desarrollo y coordinación de cohortes que pretenden impulsar la creación de cohortes a nivel europeo y coordinar y mejorar la comunicación e intercambio de información entre los proyectos de cohortes puestos en marcha por algunos estados nacionales.
- Proyectos de formación de bancos biológicos, dirigidos a incrementar el intercambio de información entre los proyectos de bancos biológicos existentes para establecer recomendaciones sobre protocolos de manipulación y conservación de las muestras durante largos periodos de tiempo.

Estudios transversales. El Plan de Acción sobre Salud y Medio Ambiente (2004-2010) establece entre sus objetivos el establecimiento de un sistema coordinado de Biomonitorización Humana. Para su desarrollo la Comisión sobre Biomonitorización Humana ha creado un equipo de expertos (ESBIO) con el que pretende, en un primer paso, impulsar un proyecto piloto de biomonitorización humana en el conjunto de la Comunidad Europea y, en un segundo paso, constituir una Red Europea de Biomonitorización Humana. Los objetivos de este Proyecto Piloto son establecer valores y rangos de referencia para la población general de diferentes agentes químicos; identificar variaciones geográficas en los niveles de exposición; determinar la prevalencia en la población de niveles por encima de los valores de referencia en la población o que puedan suponer riesgo para la salud; identificar subpoblaciones que presenten valores más altos; evaluar la efectividad de medidas de intervención desarrolladas para reducir la exposición de la población a agentes químicos específicos; y establecer prioridades para la investigación de los efectos en salud de determinadas sustancias.

#### **4. Propuesta de plan de vigilancia de biomarcadores de exposición a sustancias químicas en población española**

1. La población objeto de estudio sería toda la que reside de forma legal en España y que utiliza el sistema sanitario público por cualquier circunstancia, durante un periodo de tiempo, ventana a definir, para alcanzar los efectivos necesarios que hagan representativa la muestra de los diferentes grupos de edad, etnia, raza, sexo, grupos geográficos y socioeconómicos, etc.
2. Las matrices a usar serían las más idóneas para analizar la sustancia química de interés o su metabolito: sangre y orina.
3. Las sustancias químicas a determinar deberían tener en cuenta una serie de consideraciones:
  - A. de tipo técnico:
    - Disponibilidad de técnicas analíticas en las matrices a utilizar, que sean precisas y exactas.
    - Necesidad de pequeñas cantidades de muestras, en este caso de sangre y/o orina.
    - Coste económico de los análisis.
  - B. de tipo social:
    - Importancia ambiental: gran nivel de exposición en el entorno bien sea conocido o supuesto.
  - C. de tipo toxicológico:
    - Relevancia para la salud, en particular respecto a las enfermedades consideradas prioritarias según el plan nacional de Salud y Medi Ambiente.
    - Características de peligrosidad.
    - Capacidad de persistencia en el medio.
    - Bioacumulación.

- Evidencias de efectos perniciosos.

D. de otro tipo:

- Recogido en programas de varios países miembros.
- Políticas de la Unión Europea sobre determinadas sustancias químicas
- Políticas de instituciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud, en sustancias químicas concretas.

4. Se puede plantear un horizonte temporal para analizar el conjunto de sustancias químicas que se considere conveniente, comenzando con las más relevantes y luego poco a poco, en función de las capacidades, ir incorporando el resto de forma parecida a lo realizado en Estados Unidos en el marco del NHANES. En todo caso se tendrían en consideración las recomendaciones del grupo de expertos ESBIO.

El diseño del plan de vigilancia de biomarcadores humanos de exposición a sustancias químicas en España debería comenzar, en una primera fase, por la selección de sustancias químicas a analizar, para lo que sería muy beneficioso de cara al resultado final asegurar consensos del mayor número posible de agentes sociales. Se debería, para ello, poner en marcha un proceso en el que participaran, al menos, los siguientes sectores:

- Ministerio de Sanidad y Consumo
  - Dirección General de Salud Pública
  - Centro Nacional de Sanidad Ambiental
  - Sector asistencial
- Ministerio de Medio Ambiente
- Sociedades científicas acreditadas en el tema:
  - Sociedad Española de Sanidad Ambiental (SESA)
  - Asociación Española de Toxicología (AETOX)
- Federación Española de la Industria Química (FEIQUE)
- Sindicatos más representativos.
- Asociaciones de Consumidores y Usuarios

Una vez definidas las sustancias que serían objeto de estudio, se afrontaría la siguiente fase de diseño, en la que deberían constituirse, al menos, tres grupos:

- Grupo diseño epidemiológico cuyas funciones serían:
  - Definición de tamaño muestral
  - Diseño de cuestionarios
- Grupo de laboratorio cuyas funciones serían:
  - Elección de matrices a utilizar para cada sustancia química a analizar
  - Selección de técnicas analíticas a utilizar
  - Definición de intercalibrados a realizar

- Grupo logístico:
  - Establecimiento de los protocolos relativos a la toma de las muestras y su transporte desde los lugares de obtención hasta los lugares de análisis.