

Biomonitorización Humana de contaminantes ambientales.

Marta Roca Marugán^{1,2} & Vicent Yusà Pelechà^{1,2,3}

La biomonitorización en Humanos (HBM) es una herramienta de gran utilidad para la protección de la salud frente a la exposición a sustancias químicas a través de un análisis sistemático de contaminantes y/o sus metabolitos en muestras biológicas. Actualmente muchos gobiernos están trabajando para integrar los programas de biomonitorización en los planes de vigilancia ambiental de contaminantes en alimentos, aguas y aire, proporcionando una evaluación más precisa de la exposición y caracterización del riesgo en poblaciones derivado de la contaminación ambiental.

Palabras clave: Contaminantes ambientales, biomonitorización humana, biomarcadores, evaluación del riesgo

Human Biomonitoring of environmental pollutants.

Abstract: Human Biomonitoring (HBM) is a useful tool for health protection against exposure to chemicals through a systematic analysis of pollutants and/or its metabolites in biological samples. Many governments are working to integrate biomonitoring programs in environmental monitoring plans of pollutants in food, water and air, providing a more accurate exposure assessment and risk characterization in populations derived from environmental pollution.

Key words: environmental pollutants, human biomonitoring, biomarkers, risk assessment

Introducción

La evaluación del riesgo para los humanos derivado de la presencia de contaminantes y residuos en el medio ambiente (aire, agua, suelo, alimentos,...) es una de las actividades de mayor importancia en el campo de la salud pública, que no solo suscita la atención y la dedicación coordinada de muchos laboratorios y agencias nacionales y europeas de control, sino que supone un enorme esfuerzo de investigación en distintos campos como la toxicología, la química analítica o la epidemiología.

Para la evaluación del riesgo, y por ende para la protección de la salud, es imprescindible conocer la exposición de la población general, incluyendo los sectores más vulnerables, a los distintos contaminantes. Tradicionalmente la evaluación de la exposición se viene realizando mediante la "monitorización ambiental" a través de la vigilancia y control de los contaminantes en diferentes matrices ambientales como aire ambiente, agua y alimentos.

En este campo existen determinados grupos de sustancias que han adquirido el estatus de sustancias priorita-

rias debido a su amplia presencia en el medio ambiente y a su toxicidad, y son objeto de programas de vigilancia y regulaciones internacionales que tienen como fin último preservar la calidad del medio ambiente y la salud de la población. Algunos ejemplos son las sustancias orgánicas persistentes (POPs) reguladas en el Convenio de Estocolmo (Stockholm, 2001), los contaminantes ambientales de interés en seguridad alimentaria como los metales pesados (Hg, Pb, Cd, As), determinados contaminantes orgánicos persistentes como dioxinas, policlorobifenilos (PCBs), hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs) regulados por el Reglamento 1881/2006 de la Unión Europea (CE, 2006) o los plaguicidas con distintas normas que definen límites máximos de residuos en los alimentos.

Existen igualmente otras sustancias que son motivo de creciente preocupación debido a los recientes estudios que revelan una presencia ascendente y significativa en las aguas, alimentos o aire y que constituyen peligros emergentes sobre los que se requiere un mayor conocimiento de sus niveles, fuentes, vías de transformación

y destino, previo a su inclusión en la legislación, como los compuestos difeniléteres polibromados (PBDEs) o las sustancias polifluoradas (PFCs). En la figura 1 se presenta un esquema de las diferentes tipos de contaminantes ambientales y las posibles fuentes y vías de exposición en humanos.

Exposición externa

El conocimiento preciso de las concentraciones de los contaminantes prioritarios y emergentes en las matrices ambientales permite evaluar la exposición de los diferentes grupos de población y por lo tanto evaluar el riesgo asociado a su presencia. Por ejemplo, los estudios de dieta total, permiten a través de un conocimiento detallado de la contaminación de los alimentos frente a diversos contaminantes (Dioxinas, PCBs, plaguicidas, metales,...) y de la dieta de una población concreta, estimar la ingesta de contaminantes para los distintos grupos de población, y mediante la comparación con los estándares toxicológicos (ingesta diaria admisible ADI, ingesta diaria tolerable TDI, etc.), llevar a cabo una evaluación de la exposición y una caracterización del riesgo. Esto resulta esencial para implementar medidas destinadas a disminuir la exposición a estos contaminantes en la población en caso necesario (gestión del riesgo) (Dorne et al., 2009; Hsu et al., 2007). Sin embargo, la evaluación de la exposición ambiental (externa) de la población a distintas sustancias no es suficiente o no permite una precisa/exacta evaluación del riesgo, ya que la presencia de sustancias químicas

en estas matrices no implica necesariamente una absorción por el organismo ni unos efectos adversos en la salud humana. Para una evaluación de la dosis de contaminantes realmente incorporada en humanos (dosis interna) y una evaluación más precisa del riesgo derivado de la presencia de contaminantes, es indispensable complementar la vigilancia ambiental con la puesta en marcha de programas de Biomonitorización humana (Needham et al., 2007) tal y como incentiva la Estrategia Europea sobre medio ambiente y salud en su correspondiente Plan de Acción (EU, 2004). En la figura 2 se presenta un esquema de la integración de estos programas de biomonitorización con los planes de vigilancia de contaminación ambiental para la evaluación de la exposición a contaminantes ambientales en la población.

Exposición Interna

La biomonitorización en Humanos (HBM) es una herramienta de gran utilidad para la protección de la salud frente a la exposición a sustancias químicas, que a través de una sistemática actividad de recogida de muestras biológicas, el análisis de las concentraciones de los contaminantes y/o sus metabolitos u otros parámetros biológicos, y la comparación de los niveles observados con valores de referencia, puede permitir una mejor valoración de la exposición (exposición interna) y una más completa evaluación del riesgo (Barr et al., 2005; CDC, 2008). Los datos obtenidos en los estudios de biomonitorización proporcionan una medida integrada de la exposición de la población procedente del conjunto

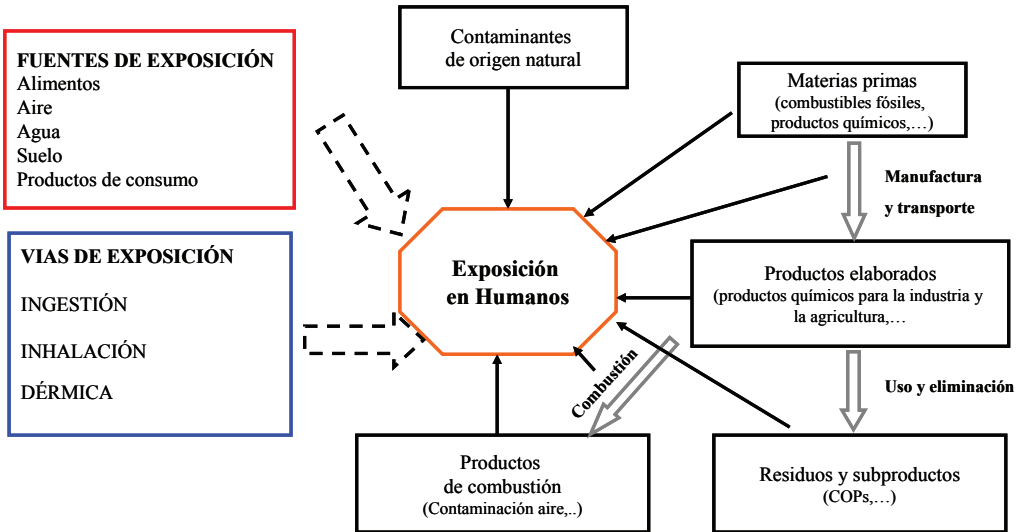


Figura 1 | Vías y fuentes de exposición en humanos a contaminantes ambientales

Figure 1 | Routes and sources of human exposure to environmental pollutants

de todas las fuentes de contaminación y tiene en cuenta todas las rutas de exposición o de entrada al cuerpo humano (inhalación, ingestión y absorción dérmica). Para la correcta aplicación de esta herramienta, es indispensable seleccionar tanto la matriz biológica como los biomarcadores más adecuados para cada tipo de contaminante, así como disponer de métodos analíticos fiables, sensibles, aplicados bajo estrictos protocolos de calidad y disponer de referencias para la interpretación de los resultados (Angerer et al., 2007).

Las matrices biológicas más empleadas en los estudios de biomonitorización son la sangre (suero y plasma) y la orina. La sangre (plasma, suero) es una matriz ideal para muchos contaminantes persistentes lipofílicos como los pesticidas organoclorados (aldrin, dieldrin, chlordano...), PBDEs o PCBs ya que está en contacto con todos los tejidos y en equilibrio con los órganos donde se pueden depositar estos compuestos. Sin embargo la recolección de sangre es una técnica invasiva que puede condicionar la participación voluntaria de las personas en los estudios. Por otro lado, la orina se considera una matriz de extremo interés para el análisis de contaminantes no persistentes e hidrófilos que se excretan rápidamente como los metabolitos de los ftalatos (Fromme et al., 2006) o de los insecticidas piretroides (Fortin et al., 2009), ya que es relativamente fácil de recoger y no es invasiva. El desarrollo de nuevas metodologías y técnicas analíticas está permitiendo el uso de otras matrices que son poco o nada invasivas como la saliva, pelo, uñas o leche materna, aunque son necesarios más estudios para establecer correlaciones entre las concentraciones en las mismas y carga total en el cuerpo (body burden) (Esteban et al., 2009).

Sin duda el HBM ha de centrarse en la evaluación de

las sustancias prioritarias o emergentes en el ámbito medioambiental, aunque la sustancia a investigar no sea necesariamente la sustancia inicial sino un biomarcador de exposición a la misma. La selección del biomarcador adecuado es de enorme relevancia en el diseño, viabilidad e interpretación de los resultados en los estudios de biomonitorización, ya que ha de ser lo más específico posible de la sustancia original estudiada y sus niveles en sangre u orina deben ser detectables con los métodos analíticos existentes. Los programas de biomonitorización y la mayoría de los estudios utilizan fundamentalmente biomarcadores de exposición entre los que se encuentran aquellos contaminantes o sus metabolitos a los que se presta una mayor atención para evaluar sus dosis internas tales como: Metales, Plaguicidas, PAHs, Dioxinas, PBDEs, Compuestos Perfluorados y Ftalatos y algunos productos de cuidado e higiene personal. En este artículo se presenta una suscita revisión sobre biomonitorización en humanos de algunos grupos de contaminantes químicos ambientales prioritarios y emergentes, haciendo especial hincapié en los biomarcadores de exposición y técnicas analíticas más comunes y en los principales programas de biomonitorización internacionales.

Compuestos químicos

En la tabla 1 se muestran algunos ejemplos de contaminantes ambientales y sustancias presentes en productos de cuidado personal, presentando los compuestos originales, los biomarcadores de exposición, las matrices biológicas en las que se analizan y las vías y fuentes de exposición más comunes.

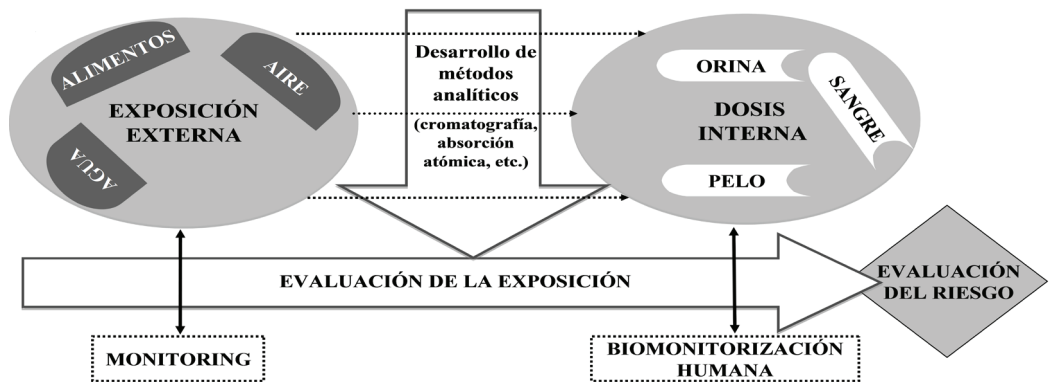


Figura 1 | Vías y fuentes de exposición en humanos a contaminantes ambientales

Figure 1 | Routes and sources of human exposure to environmental pollutants

Biomarcador de exposición	Compuestos padre	Fuentes y vías de exposición	Matrices biológicas
Metales			
Cadmio (Cd)	*		
Mercurio (Hg), metil mercurio (mHg)	*	Exposición a través de la dieta a base de pescado, aire contaminado o vía dérmica	Sangre, orina, pelo
Arsénico (Ar)	*		
Plomo (Pb)	*		
Plaguicidas			
3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCPy)	Clorpirifos		
ácido 3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico (cis/trans DCCA)	Deltametrina	Exposición a través de la dieta, inhalación de aire interior y ambiental	Orina, sangre, suero, plasma y pelo
ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D)	*		
Dimetil fosfato (DMP)	Organofosforados		
Retardantes del Fuego Bromados (BFRs)			
Bis(1,3-dicloro-2 propilo)fosfato (DCPP)	Tris (1,3-dicloro-2-propilo) fosfato (TDCPP)	Ingestión de alimentos contaminados e inhalación de aire contaminado interior y ambiental	Orina
Ftalatos			
Monoetil ftalato (MEP)	Dietil ftalato (DEP)	Exposición a través de la dieta y otras vías en función del estilo de vida (uso de cosméticos, productos de cuidado personal, etc.)	Orina
Mono-n-butil ftalato (MBP)	Dibutil ftalato (DBP)		
Compuestos perfluorados (PFOs)			
N-metil-perfluorooctano sulfonamida (Me-PFOSA)	*	Exposición a través de la dieta e inhalación de aire interior y ambiental	Sangre, suero, plasma y leche materna
Fenoles ambientales			
Bisfenol A	*	Exposición a través de la dieta, aguas potables cloradas e inhalación de aire	Orina
2,5-diclorofenol (2,5-DCP)	1,4-diclorobenceno		
Hidrocarburos Policíclicos Aromáticos (PAHs)			
1-hidroxi-fenantreno (1PHE)	fenantreno	Exposición a través de la dieta, aguas e inhalación de aire	Orina
Productos de cuidado e higiene personal			
Methyl 4-hidroxi benzoato (metilparaben MP)	*	Exposición por vía dérmica o por inhalación aerosoles	Sangre, suero, plasma, leche materna y orina
Bis (2,4-dihidroxifenil) etanone (BP-2)	BP-3		

* El biomarcador es el compuesto original libre o conjugado

Tabla 1 | Ejemplos de biomarcadores de exposición, vías de exposición y matrices diana empleados en estudios de HBM de contaminantes ambientales

Table 1 | Some examples of exposure biomarkers, pathways and matrices used in pollutants HBM studies

Metales

Los metales de mayor relevancia toxicológica y mayor preocupación para la salud pública son el As, Cd, Hg y Pb. El As es un elemento ampliamente distribuido en la naturaleza, y también su presencia en el medio ambiente puede estar vinculada con determinadas actividades industriales como las fundiciones. La exposición de la población general se produce a través del agua (arsénico inorgánico, la forma más tóxica) y de los alimentos, especialmente productos de la pesca (arsénico orgánico). Los niveles de As en orina reflejan una reciente exposición y mantienen una correlación con la ingesta a través del agua y los alimentos. En este sentido el As urinario es considerado como un buen biomarcador (Aguilera et al., 2010).

El Cd es un metal ampliamente utilizado en la fabricación de baterías y en la industria de pigmentos y plásticos y se acumula en el hígado donde tiene una vida media de hasta 40 años (Diamond et al., 2003). El Cd en sangre refleja tanto la exposición reciente como la acumulada, mientras que en la orina reflejan tanto la exposición acumulada como la concentración en el hígado (Wennberg et al., 2006).

Desde que el Pb ha sido eliminado de las gasolinas, la exposición está básicamente limitada a algunas actividades profesionales como la fabricación de baterías y radiadores. El Pb se elimina de la sangre con una vida media de entre 1-2 meses, y es el metal pesado que más se emplea para la evaluación de la exposición y sus efectos sobre la salud ya que refleja una exposición reciente o el equilibrio con el Pb acumulado en el esqueleto (Wilhelm et al., 2006). El Pb en orina refleja una absorción reciente y presenta más variabilidad que en sangre.

El Hg puede encontrarse en su forma elemental, inorgánica o como compuestos orgánicos. Los microorganismos presentes en los sedimentos marinos metabolizan el mercurio elemental produciendo metil mercurio, la forma orgánica más tóxica, que se bioacumula en la cadena alimentaria acuática y terrestre. La exposición a Hg de la población general se debe básicamente a la ingesta de pescados que contienen metil mercurio, y los niveles se miden en sangre (Mehaffey et al., 2004; Son et al., 2010). El metil mercurio tiene una vida media en sangre de unos 50 días. El mercurio detectado en orina es mayoritariamente inorgánico. El metil mercurio también se acumula en el pelo, lo que sirve como marcador de exposición en estudios epidemiológicos (Chien, 2010).

Plaguicidas

Además de los plaguicidas organoclorados persistentes, que aunque prohibidos siguen siendo objeto de atención preferente por distintos organismos y conve-

nios internacionales dada su toxicidad y persistencia, la atención se focaliza en aquellos no persistentes que se utilizan habitualmente en la agricultura o en los hogares. Entre estos pesticidas no persistentes, se encuentran los plaguicidas organofosforados, piretroides, y algunos herbicidas pertenecientes a distintas familias químicas como el acetachlor, alachlor, atrazina, metalochlor y 2,4,5 triclofenoxiacido (2,4,5-T). Muchos plaguicidas organofosforados (OPs) se utilizan en grandes cantidades como insecticidas para el control de determinadas plagas agrícolas, por lo que la principal vía de exposición en la población general es la ingesta de alimentos. Cerca del 75 % de los plaguicidas OPs que se comercializan se metabolizan en el cuerpo dando lugar a seis metabolitos inespecíficos denominados dialquil fosfatos (DAPs). Pero existen también metabolitos específicos para distintos compuestos organofosforados como el chlorpirifos, diazinon, malation o metil paration. Estos plaguicidas OPs no persistentes tienen una vida media en el cuerpo de unas horas o pocos días, excretándose rápidamente por la orina, por lo que la presencia de metabolitos específicos o inespecíficos de estos compuestos en orina es un indicador de una reciente exposición (Becker et al., 2006).

Por su parte los insecticidas piretroides se utilizan ampliamente en el control de insectos en edificios públicos y en hogares, y también en la agricultura. Existen unas 30 sustancias activas en uso, la mayoría de las cuales se degradan rápidamente en el cuerpo (vida media de horas o pocos días) dando lugar a la presencia de metabolitos específicos o inespecíficos en la orina. Además de los estudios en población general adulta, distintos estudios han abordado específicamente la biomonitorización de pesticidas en niños (Panuwet et al., 2009; Naeher et al., 2010) lo que ha contribuido a proporcionar una valiosa información sobre las fuentes y las rutas que inciden de manera más relevante en la exposición de los niños a estos pesticidas y los niveles de distintos metabolitos (biomarcadores) en orina.

Ftalatos

Los Ftalatos son productos industriales ampliamente utilizados como plastificantes o agentes solubilizantes y estabilizantes en muchos productos de alto consumo como los plásticos, disolventes, lubricantes, adhesivos, etc. Debido a que no están ligados químicamente a los plásticos, son fácilmente cedidos al medio ambiente, de ahí su presencia en alimentos, agua y aire (Heudorf et al., 2007). La principal fuente de exposición son los alimentos, seguida por la inhalación del aire interior. Son sustancias que no se acumulan en el cuerpo, sino que se metabolizan y excretan con rapidez en la orina, fundamentalmente como conjugados glucurónidos tras su

previa oxidación en el cuerpo (Calafat et al., 2006). Los niveles de metabolitos de ftalatos en orina reflejan una reciente exposición a compuestos precursores (Ftalatos diésteres).

Compuestos Perfluorados

Otro grupo de sustancias de creciente interés en el campo del HBM son los compuestos perfluorados (PFCs). Entre estos, las sustancias perfluoroalquiladas (PFASs), tales como los PFOA (perfluorooctanoato), PFOS (perfluorooctanoato sulfonato), PFOSA (perfluoroalquil sulfonamida) y FTOHs (alcoholes fluorotelómicos), se han fabricado en grandes cantidades durante varias décadas y se vienen utilizando ampliamente en aplicaciones comerciales como surfactantes, lubricantes o en la elaboración de productos de consumo como repelentes de manchas en textiles, alfombras, cueros y productos de papel. La preocupación científica por los PFAs ha venido incrementándose en los últimos años dado que se ha comprobado su distribución global y su presencia en el medio ambiente, en mamíferos marinos

y en sangre humana (Calafat, 2007). Distintos estudios en animales sugieren su potencial efecto adverso para la salud incluyendo genotoxicidad y toxicidad reproductiva y para el desarrollo (OCDE, 2002). Aunque todavía existe mucha incertidumbre sobre las fuentes de exposición a estas sustancias, la dieta, en particular los productos de la pesca, es una de ellas (Tittlemier et al., 2009). La distribución en el cuerpo del PFOA está determinada en gran parte por su enlace con las proteínas plasmáticas. Los PFCs no se acumulan en los tejidos grasos, pero pueden tener unos tiempos de permanencia en el cuerpo de entre tres y cinco años, como es el caso del PFOA y PFOS. Los niveles en suero de los PFCs (particularmente de PFOA y PFOS) reflejan una exposición acumulada durante varios años.

Retardantes del Fuego Bromados

Los retardantes del fuego bromados (BFRs) son sustancias que se añaden a diferentes productos de consumo tales como ordenadores, muebles, textiles, etc., con el objetivo de reducir su inflamabilidad y mejorar

Analitos	Matriz	Técnica extracción/cleanup	Técnica analítica	Referencias
Mercurio inorgánico, metilmercurio y etilmercurio	Plasma	Extracción líquido-líquido (LLE)	HPLC-ICP-MS	De Souza et al., 2013
10 metabolitos de Plaguicidas organofosforados y herbicidas	Orina	Adsorción con copolímeros	CG-MS	Yoshida et al., 2012
BDCPP y DPP (metabolitos BFRs)	Orina	Extracción en fase sólida (SPE) de intercambio iónico.	LC-MS/MS	Cooper et al., 2011
Bisphenol A y Di-(2-ethylhexyl)-ftalatos (metabolitos de fenoles y ftalatos)	Orina	Extracción en fase sólida (SPE)	LC-MS/MS	Vandentorren et al., 2011
Nonylfenol y 4-tert-octylfenol (metabolitos de fenoles)	Orina	Extracción por adsorción en barra de agitación (SBSE)	Desorción térmica-CG-MS	Kawaguchi et al., 2007
14 metabolitos de compuestos perfluorados	Leche materna	Extracción líquido-líquido (LLE) + extracción en fase sólida (SPE)	LC-HRMS	Kadar et al., 2011
16 metabolitos de PAHs	Orina	Extracción en fase sólida (SPE)	LC-MS/MS	Onyemauwa et al., 2009
BP-3, DHB, HMB, BP-2 (metabolitos de productos de cuidado e higiene personal)	Orina	Extracción líquido-líquido (LLE)	LC-MS/MS	Kunisue et al., 2010

Tabla 2 | Métodos analíticos para el análisis de biomarcadores de exposición de los principales grupos de contaminantes ambientales

Table 2 | Analytical methods for the analysis of exposure biomarkers of environmental pollutants

su resistencia al fuego. Actualmente se producen entre 20-25 clases distintas de BFRs, siendo uno de los grupos destacables los difeniléteres polibromados (PBDEs) (Law et al., 2006). En términos generales los PBDEs pueden causar toxicidad en el hígado y en el desarrollo neurológico y afectan a los niveles de la hormona tiroidea (Branchi et al., 2003). Son compuestos persistentes en el medio ambiente, y se han detectado en sedimentos acuáticos, y en animales terrestres y marinos, especialmente en pescados donde tienden a bioconcentrarse. Debido a que los compuestos PBDEs no están enlazados químicamente a los materiales, pueden pasar al medio ambiente mediante volatilización, filtración o degradación de los productos que lo contienen. La exposición humana a los PBDEs procede de la dieta, principalmente pescados, y alimentos grasos, y también de la leche materna en los

lactantes. También la ingestión oral del polvo presente en los hogares es una fuente relevante. Los niveles de PBDEs en suero reflejan una exposición acumulada en los meses o incluso años anteriores. La concentración de los PBDEs vienen incrementándose en los últimos años en los tejidos humanos tales como sangre, tejido adiposo, hígado y leche.

Fenoles Ambientales

En el grupo denominado fenoles ambientales encontramos distintas sustancias como la 3-benzofenona, el bisfenol A (BPA), el 4-octilfenol y el triclosan, que tienen una gran aplicación en multitud de productos de uso común a través de los cuales pasan al medio ambiente. La 3-benzofenona que se utiliza en protectores del sol, lociones y otros productos cosméticos, es

Programa	País	Población (n= tamaño muestral)	Matrices	Compuestos	Referencias
NHANES 4º informe 2004	EEUU	Población General (> 1 año) (n= 8373)	Sangre, orina	Acrilamida, fenoles, pesti- cidas metales, perfluorados ftalatos, BFRs PCBs, PAH,...	http://www.cdc.gov/exposurereport/
IV German Environ- mental Survey 2006	Alemania	Niños 3-14 años (n=1790)	Sangre, orina	Metales, pesti- cidas, PAH,...	http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit-e/survey/
Canadian Health Measures Survey (CHMS) 2007-2009	Canadá	Población general (6-79 años) (n=5600)	Sangre, orina	Metales, pes- ticias, PCBs, perfluorados, bisfenol A, ...	Haines et al., 2012
Étude Nationale Nutrition Santé (ENNS) 2006-2008	Francia	Niños (3-17 años) (n=2000) Adultos (18-74 años) (n=4000)	Sangre, orina y pelo	Pesticidas, y metales	Frery et al., 2012
DEMOCOPHES (DEMONstration of a study to COor- dinate and Perform Human biomonitor- ing on a European Scale) 2010-2012	Bélgica, Chipre, República Checa, Dinamarca, Alemania, Hungría, Irlanda, Luxemburgo, Polonia, Portugal, Rumania, Eslovaquia, Eslovenia, España, Suecia, Suiza y Reino Unido	Niños (6-11 años) y sus madres (n=3688)	Sangre, orina	Metales, co- tinina, ftalatos y bisfenol A	http://www.eu-hbm.info/euresult/media-corner/press-kit

Tabla 3 | Ejemplos de Programas nacionales de biomonitoring

Table 3 | Examples of HBM programmes

absorbida en pequeñas cantidades a través de la piel y se excreta en la orina de forma libre o conjugada (glucuronido) (González et al., 2006). Por su parte el BPA puede estar incorporado a distintos productos de consumo (botellas, juguetes, envases) que contienen plásticos (policarbonatos y resinas epoxi) y llega al medio ambiente procedente de los residuos o del uso de estos productos. La principal vía de exposición son los alimentos que han estado en contacto con plásticos que lo contienen. También se excreta en orina de forma libre o conjugada reflejando una exposición reciente (Calafat et al., 2008). Los niveles de 4-ocitilfenol y triclosan en orina también reflejan una exposición reciente. La principal exposición humana del 4-ocitilfenol viene a través de la dieta (pescado y agua) y por contacto con la piel de productos que contienen este surfactante como productos de cuidado personal y detergentes (Calafat et al., 2008). La exposición al triclosan también proviene del contacto con la piel de productos que contienen este antiséptico, como jabones y desodorantes o algunos detergentes (Wolf et al., 2007).

Hidrocarburos Policíclicos Aromáticos

Los Hidrocarburos Policíclicos Aromáticos (PAHs) son un amplio grupo de sustancias que se originan durante la combustión incompleta de la materia orgánica. Las fuentes antropogénicas más relevantes son los vehículos de motor, así como las grandes instalaciones de combustión de combustibles fósiles. Sin embargo, determinados procesos de elaboración de los alimentos como el ahumado o el tratamiento a altas temperaturas también pueden producir la formación de PAHs en los pescados o en las carnes. Las principales vías de exposición de la población general no fumadora son al aire ambiente (PAHs asociados a la fase particulada) y los alimentos (Brandt & Watson, 2003). El control de la exposición se realiza básicamente en orina mediante el control de los metabolitos hidroxilados que se eliminan en unos pocos días tras la exposición en forma libre y de conjugados (glucuronidos y sulfatos) (Jacob, 2002).

Productos de cuidado e higiene personal

Los productos de cuidados e higiene personal y del hogar, como por ejemplo, las fragancias sintéticas, conservantes, agentes antimicrobianos, filtros UV y repelentes de insectos se emplean de una manera continuada en la mayoría de los hogares. Las fragancias sintéticas se emplean actualmente como alternativa a las fragancias naturales y comprenden una elevada variedad de productos muy diferentes, que debido a sus propiedades lipofílicas, pueden acumularse en el cuerpo y permanecer durante meses (Hutter et al., 2010). A pesar de no tener información suficiente sobre la toxicidad de estos

compuestos, la UE establece algunos límites máximos de concentraciones para algunas de estas sustancias debido a su capacidad de metabolizar enzimas y a su carácter carcinogénico. La principal vía de exposición a estos compuestos es el contacto por absorción dérmica, aunque también se han detectado en el aire ambiente, en matrices acuáticas, suelos y pescados, por lo que las fuentes y vías de exposición no están actualmente demasiado claras.

Métodos analíticos

Respecto al análisis de los contaminantes ambientales, es importante resaltar que las matrices biológicas presentan una elevada complejidad, no son fáciles de conseguir y sólo están disponibles en pequeñas cantidades. Además, los contaminantes ambientales están presentes en las matrices biológicas a niveles traza (ppb, ppt), mientras que otros componentes de la matriz alcanzan elevadas concentraciones. Por lo tanto, para realizar el análisis de estos compuestos es necesario emplear métodos analíticos muy sensibles, con alta especificidad y selectividad, y capaces de analizar un gran número de sustancias a la vez (métodos multi-residuos) (Yusà et al., 2012; Needham et al., 2007). Durante los últimos años se han desarrollado numerosos métodos para el análisis de los diferentes biomarcadores de contaminación ambiental y entre los más recientes se encuentran los métodos multi-residuos que utilizan las técnicas analíticas más avanzadas como la espectrometría de emisión con fuente de plasma acoplada a la espectrometría de masas (ICP-MS) para el análisis elemental o la cromatografía de gases (GC) y líquidos (LC) acoplada a la espectrometría de masas en tandem (GC-MS/MS, LC-MS/MS) para el análisis de contaminantes orgánicos. En la tabla 2 se presentan algunos ejemplos de los métodos descritos en la bibliografía para el análisis de algunos de los biomarcadores de exposición de mayor relevancia.

Cada una de las etapas implicadas en la determinación analítica de un compuesto (preparación de la muestra, análisis instrumental y tratamiento de los datos) es relevante para una correcta detección y cuantificación de los analitos y por lo tanto para la obtención de resultados fiables.

Las técnicas de extracción y purificación más utilizadas son la extracción en fase sólida (SPE), la extracción líquido-líquido, y la extracción mediante membrana (ultrafiltración, diálisis). Aunque estas técnicas se han utilizado básicamente off-line, la tendencia se centra en desarrollar nuevos métodos que permitan una elevada productividad, con una mayor automatización lo que ha impulsado al desarrollo de métodos de extracción on-line con soportes selectivos que permiten una

inyección directa y repetida de las muestras biológicas. Entre estos soportes destacan los RAM (restricted access media) y los LPS (large particles support) (Souverain et al., 2004). Para la detección y cuantificación de los distintos metabolitos, la cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas es la técnica más utilizada. También se emplea la cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas, pero en muchas ocasiones precedida de una derivatización de la sustancia con el fin de modificar su volatilidad.

Otro aspecto importante que debe tenerse presente en la aplicación de los métodos analíticos y en la fiabilidad de los resultados es el control de calidad, tanto interno como externo. El control de calidad interno básicamente se centra en la evaluación de la precisión y la exactitud mediante el uso continuado de materiales de referencia, mientras que el control de calidad externo se lleva a cabo mediante la participación en ejercicios de inter-comparación ("proficiency testing") (GEQUAS, 2010).

Programas de biomonitorización en humanos (HBM)

Actualmente muchos gobiernos han establecido programas de biomonitorización en humanos que evalúan los niveles de diferentes biomarcadores de exposición en la población general (sin exposición laboral). Estos estudios complementan a otros programas que evalúan los niveles de contaminantes en alimentos, aire y agua. Los programas de biomonitorización más consolidados y relevantes son los desarrollados por las administraciones de USA (CDC 2008), Alemania (Schulz et al., 2007) y Canadá (Haines et al., 2012), aunque recientemente también se están sumando distintos países como Francia (Frery et al., 2012), Eslovenia (Perharic et al., 2012), Flandes (Schoeters et al., 2012) o Israel (Berman et al., 2012). En la tabla 3 se presenta la información correspondiente a algunos de estos programas de HBM.

En España el programa BIOAMBIENT (Democophes, 2012) realizado por el Centro Nacional de Alimentación a instancias de los Ministerios de Agricultura y Medio ambiente, aunque muy limitado, representa el primer estudio de biomonitorización a nivel nacional y pretende iniciar el proceso de instauración en nuestro país de un sistema de biomonitorización en humanos que cubra las carencias existentes.

La creciente implantación de estos programas en países europeos deriva del impulso que se está realizando en el marco de la Estrategia Europea sobre medio ambiente y salud y su correspondiente Plan de Acción (EU, 2004), en la que se incentiva la adopción de programas de biomonitorización en Europa integrados con el monitoring ambiental como una

herramienta eficaz para la evaluación del riesgo. En este sentido la Unión Europea ha impulsado los programas COPHES/DEMOCOPHES (Democophes, 2012) con el objetivo de armonizar los procedimientos que permitan una comparabilidad de los programas de biomonitorización en la UE, y crear una infraestructura europea que soporte los programas de biomonitorización en humanos, así como una base europea de resultados.

Conclusiones

La evaluación de la presencia de biomarcadores de exposición a contaminantes ambientales es esencial para obtener datos sobre niveles poblacionales y tendencias en función de los diferentes factores de exposición, así como establecer valores de referencia. Es importante tener en cuenta que estos valores de referencia no representan valores límites toxicológicos, sino que ofrecen valores descriptivos de los niveles promedio obtenidos en determinados grupos de población. Estos niveles permiten, sin embargo, a) evaluar variaciones geográficas o tendencias temporales, b) determinar si los niveles de exposición son altos en grupos específicos, c) priorizar las investigaciones en los efectos sobre la salud humana, y/o d) evaluar la eficacia de las medidas o programas en el ámbito medioambiental o de Salud Pública.

Sobre la base de estos conocimientos y antecedentes, parece lógico que en la Comunidad Valenciana se inicien este tipo de estudios de gran relevancia para evaluar el riesgo que los contaminantes ambientales suponen para la población general y que implementen en nuestro territorio la estrategia europea de medio ambiente y salud.

Bibliografía

- Aguilera, I., Daponte, A., Gil, F., Hernández, F., Godoy, P., Pla, A. & Ramos, J.L. 2010. Urinary levels of arsenic and heavy metals in children and adolescents living in the industrialised area of Ria of Huelva (SW Spain). *Environ. Int.*, 36: 563-569.
- Angerer, J., Ewers, U. & Wilhelm, M. 2007. Human biomonitoring: State of the art. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 210: 201-228.
- Barr, D.B, Wang, R. Y. & Needham, L. L. 2005. Biologic monitoring of exposure to environmental chemicals throughout the life stages: requirements and issues for consideration for the National Children's Study. *Environ. Health Perspect.*, 113: 1083-1091.
- Becker, K., Seiwert, M., Angerer, J., Kolossa-Gehring, M., Hoppe, H.W. & Ball, M. 2006. GerES IV Pilot Study: Assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Int J Hyg Environ Health* 209:221-33.

- Berman, T., Amitai, Y., Almog, S. & Richter, E.D. 2012.** Human biomonitoring in Israel: Past, present, future. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 215: 138-14.
- Brandt, H.C.A. & Watson, W.P. 2003.** Monitoring human occupational and environmental exposures to polycyclic aromatic compounds. *Ann. Occup. Hyg.*, 47(5):349-378.
- Branchi, J., Capone, F., Avella, E. & Costa, L.G. 2003.** Polybrominated diphenyl ethers: Neurobehavioral effects following developmental exposure. *Neurotoxicology*, 24: 449.
- Calafat, A., Ye X., Silva, M., Kuklenyik, S. & Needham, L.L. 2006.** Human exposure assessment to environmental chemicals using biomonitoring. *Int. J. Androl.*, 29: 166-171.
- Calafat, A., Kuklenyik, Z., Reidy, J.A., Caudill, S.P., Tully, J.S., & Needham, L.L. 2007.** Serum concentrations of 11 polyfluoroalkyl compounds in the US population: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environ. Sci. Technol.*, 41: 2237-2242
- Calafat, A., Ye, X., Wong, L.Y., Reidy, J.A. & Needham, L.L. 2008.** Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect.*, 116(1):39-44.
- CDC. 2008.** (Centers for Disease Control and Prevention). National Biomonitoring Program (<http://www.cdc.gov/biomonitoring>).
- CE. 2006.** REGLAMENTO (CE) No 1881/2006 DE LA COMISIÓN de 19 de diciembre de 2006 por el que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios (DO L 364 de 20.12.2006, p. 5).
- Chien, L., Chi-Sian G. & Hsing, H.L. 2010.** Hair mercury concentration and fish consumption: Risk and perceptions of risk among women of childbearing age. *Environ. Res*, 110: 123-129.
- Cooper, E.M., Covaci, A., van Nuijs, A.L.N., Webster, T.F. & Stapleton, H.M. 2011.** Analysis of the flame retardant metabolites bis(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (BDCPP) and diphenyl phosphate (DPP) in urine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 401: 2123-2132.
- Diamond, G.L., Thayer, W.C. & Choudhury H. 2003.** Pharmacokinetic/ pharmacodynamics (PK/PD) modeling of risks of kidney toxicity from exposure to cadmium: estimates of dietary risks in the U.S. population. *J Toxicol Environ Health*, 66:2141-2164.
- Democophes, 2012.** DEMONstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale. (<http://www.democophes.blogspot.com>).
- de Souza, S.S., Campiglia, A. D., & Barbosa, F. Jr. 2013.** A simple method for methylmercury, inorganic mercury and ethylmercury determination in plasma samples by high performance liquid chromatography-cold-vapor-inductively coupled plasma mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta*, 761: 11-17.
- Dorne, J.L, Bordajandi, L.R., Amzal B., Ferrari, P. & Verger P. 2009.** Combining analytical techniques, exposure assessment and biological effects for risk assessment of chemicals in food. *Trends Anal. Chem.*, 28 (6): 695-707.
- Esteban, M. & Castaño A. 2009.** Non-invasive matrices in human biomonitoring: A review. *Environ. Int.*, 35: 438-449
- EU, 2004.** European Environment and Health Action Plan 2004-2010. (<http://www.euhumanbiomonitoring.org/>)
- Fromme, H., Bolte G., Koch, H.M., Angerer, J., Boehmer S., Drexler, H., Mayer, R. & Liebl B. 2007.** Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 210: 21-33.
- Frery, N., Vandentorren, S., Etchevers, A., & Fillol, C. 2012.** Highlights of recent studies and future plans for the French human biomonitoring (HBM) programme. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 215(2): 127-132.
- Gonzalez, H., Farbrot, A., Larko, O. & Wennberg, A.M. 2006.** Percutaneous absorption of the sunscreen benzophenone-3 after repeated whole-body applications with and without ultraviolet irradiation. *Br. J. Dermatol.*, 154: 337-340.
- Haines, D.A. & Murray J. 2012.** Human biomonitoring of chemicals-Early results of the 2007-2009 Canadian Health Measures Survey for males and females. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 215:133-137.
- Heudorf, U., Butte W., Schulz C. & Angerer, J. 2006.** Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides in urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 209:293-299.
- Heudorf, U., Mersch-Sundermann, V. & Angerer, J. 2007.** Phthalates: Toxicology and exposure. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 210 (2007) 623-634.
- Hsu, M.S, Hsu K.I, Wang S.M., Chou, U., Chen S.Y., Huang, N.C., Liao, C.Y., Yu, T.P. & Ling, Y.L. 2007.** A total diet study to estimate PCDD/Fs and dioxin-like PCBs intake from food in Taiwan. *Chemosphere*, 67:S65-S70.
- Hutter, H., Wallner, P., Hartl, W., Uhl, M., Lorbeer, G., Gminski, R., Mersch-Sundermann, V. & M. Kundi. 2010.** Higher blood concentrations of synthetic musks in women above fifty years than in younger women. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 213(2): 124-130.
- Jacob, J. & Seidel A. 2002.** Biomonitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons in human urine. *Journal of Chrom.B*, 778: 31-47.
- Kadar, H., Veyrand, B., Barbarossa, A., Pagliuca, G., Legendrand, A., Boshier, C., Boquien, C.Y., Durand, S., Monteau, F., Antignac, J.P. & Le Bizec, B. 2011.** Development of an analytical strategy based on liquid chromatography-high resolution mass spectrometry for measuring perfluorinated compounds in human breast milk: Application to the generation of preliminary data regarding perinatal exposure in France *Chemosphere* 85: 473-480.
- Kawaguchi, M., Ito, R., Sakui, N., Okanouchi, N., Saito, K., Seto, Y. & Nakazawa, H. 2007.** Stir-bar-sorptive extraction, with in-situ deconjugation, and thermal desorption with in-tube silylation, followed by gas chromatography-mass spectrometry for measurement of urinary 4-nonylphenol and 4-tert-octylphenol glucuronides *Anal. Bioanal. Chem.* 388: 39-398.
- Kunise, T., Wu, Q., Tanabe, S., Aldous, K.M. & Kannan, K. 2010.** Analysis of five benzophenone-type UV filters in human urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical Methods*, 2(6): 707-713.
- Law, R.J., Allchin, C.R., de Boer, J., Covaci, A., Herzke, D., Lepom, P., Morris, S., Tronczynski, J., & de Wit, C.A. 2006.** Levels and trends of brominated flame retardants in the European environment. *Chemosphere*, 64:187-208.

- Mehaffey, KR, Clickner, R.P. & Bodurow, C.C. 2004.** Blood organic mercury and dietary intake: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 and 2000. *Environ Health Perspect.*, 112(5):562-570.
- Needham, L.L, Calafat, A. M. & Barr, D. B. 2007.** Uses and issues of biomonitoring. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 210: 229 – 238.
- Onyemauwa, F., Rappaport, S., M., Sobus, J., R., Gajdosova, D., Wu, R., Waidyanatha, S. 2009.** Using liquid chromatography-tandem mass spectrometry to quantify mono hydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine. *Journal of Chrom.B*, 877 (11-12): 1117-1125.
- OECD, 2002.** Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (<http://www.oecd.org/dataoecd/23/18/2382880.pdf>).
- Perharic, L. & Vracko, P. 2012.** Development of national human biomonitoring programme in Slovenia. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 215: 180-184.
- Schoeters, G. & Den Hond, E. 2012.** Concept of the Flemish human biomonitoring programme. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 215: 102-108.
- Schulz, C., Angerer, J., Ewers, U., Kolossa-Gehring, M. 2007.** The German Human Biomonitoring Commission. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 210 (2-3): 373-382.
- Son, J., Lee, L., Paek, P. & Lee, J.T. 2009.** Blood levels of lead, cadmium, and mercury in the Korean population: Results from the Second Korean National Human Exposure and Biomonitoring Examination. *Environ. Res.*, 109: 738-744.
- Souverain, S, Rudaz, S. & Veuthey, J.L. 2004.** Restricted access materials and large particle supports for on-line sample preparation: an attractive approach for biological fluids analysis. *Journal of Chrom.B*, 801:141–156.
- Stockholm, 2001.** Convention on Persistent Organic Pollutants, 22 May 2001. (<http://chm.pops.int/default.aspx>)
- Tittlemier, S.A., Pepper, K., Seymour, C., Moisey, J., Bronson, R. & Cao, X.L. 2007.** Dietary exposure of Canadians to perfluorinated carboxylates and perfluorooctane sulfonate via consumption of meat, fish, fast foods, and food items prepared in their packaging. *J. Ag. Food. Chem.*, 55:3203-3210.
- Vandentorren, S., Zeman, F., Morin, L., Sarter, H., Biddondo, M.L., Oleko, A., Leridon, H. 2011.** Bisphenol-A and phthalates contamination of urine samples by catheters in the Elfe pilot study: Implications for large-scale biomonitoring studies. *Environ. Res.*, 111(6): 761-764.
- Wennberg, B., Lundh, T., Bergdahl, I.A., Hallmans, G., Jansson, J.H., Stegmayr, B., Custodio, H.M., & Skerfving, S. 2006.** Time trends in burdens of cadmium, lead, and mercury in the population of northern Sweden. *Environ. Res.*, 100:330-338.
- Wilhelm, M., Schultz, C. & Schwenk, M. 2006.** Revised and new reference values for arsenic, cadmium, lead, and mercury in blood or urine of children: Basis for validation of human biomonitoring data in environmental medicine. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 209:301- 305.
- Wolff, M.S., Teitelbaum, S.L., Windham, G., Pinney, S.M., Britton, J.A. & Chelimo, C. Pilot.** study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environ. Health Perspect.*, 115:116-121.
- Yoshida, T. & Yoshida. 2012.** Simultaneous analytical method for urinary metabolites of organophosphorus compounds and moth repellents in general population. *Journal of Chrom.B*, 880:66-73.
- Yusà, V., Ye, X. & Calafat, A. 2012.** Methods for the determination of biomarkers of exposure to emerging pollutants in human specimens. *Trends Anal. Chem.*, 38: 129-142.

Data d'arribada 22 juny 2013
Data d'acceptació 28 agost 2013

