

voreixen l'increment de la plumbèmia en animals d'experimentació. Tant el plom com el cadmi tenen una vida mitjana d'eliminació molt llarga (entre 10 i 20 anys) i, per tant, la seva capacitat per a acumular-se tant a nivell biològic com geològic és molt alta. Un dels principals orígens de la contaminació ambiental per plom ha estat l'augment del parc automobilístic en les dècades dels 60 i 70, amb el conseqüent augment del consum de benzina, que utilitzava plom com a antidetonant; la introducció progressiva de les benzines sense plom s'ha traduït en una disminució de la concentració ambiental de plom i, paral·lelament, de la plumbèmia en la població afectada. Malgrat tot, estudis duts a terme en població infantil mostren concentracions superiors a 10 mg/dl. En l'actualitat, el factor més determinant en l'exposició al plom és la dieta (contaminació de begudes i aliments). El cadmi, trobat en les plantes, el sòl, els aliments i el fum del tabac, s'acumula en l'escorça renal; l'exposició continuada a petites quantitats de cadmi provoca importants acumulacions. El crom és un potent agent sensibilitzant i indueix a l'aparició de dermatitis; a més, és un metall cancerigen per a l'home. El manganès, substituït del plom en les benzines i amb un augment del probable impacte ambiental en el futur, comporta un risc potencial per al sistema nerviós i l'aparell respiratori.

CONTAMINACIÓN POR METALES. ESTADO ACTUAL DEL RIESGO HUMANO

Los metales son los únicos contaminantes ambientales que se encuentran de forma natural en el medio ambiente (aire, agua y suelo) de forma constante. Su amplia utilización en procesos industriales hace que la exposición humana sea, en mayor o menor grado, inevitable. La toxicidad de los metales puede modificarse por diversos factores nutricionales, bioquímicos o ambientales; así, por ejemplo, dietas pobres en calcio favorecen el incremento de la plumbemia en animales de experimentación. Tanto el plomo como el cadmio poseen una vida media de eliminación muy larga (entre 10 y 20 años) y, por tanto, su capacidad para acumularse tanto a nivel biológico como geológico es muy alta. Uno de los principales orígenes de la contaminación ambiental por plomo ha sido el aumento del parque automovilístico en las décadas de los 60 y 70, con el consiguiente aumento del consumo de gasolina, que utilizaba plomo como antidetonante; la progresiva introducción de gasolinas sin plomo, se ha traducido en una disminución de la concentración ambiental de plomo

y, paralelamente, de la plumbemia en la población afecta. Sin embargo, estudios realizados en población infantil muestran concentraciones superiores a 10 mg/dl. En la actualidad, el factor más determinante en la exposición al plomo es la dieta (contaminación de bebidas y alimentos). El cadmio, encontrado en plantas, suelo, alimentos y humo del tabaco, se acumula en la corteza renal; la exposición continuada a pequeñas cantidades provoca importantes acumulaciones. El cromo es un potente agente sensibilizante e induce la aparición de dermatitis; asimismo, es un metal cancerígeno para el hombre. El manganeso, sustituto del plomo en las gasolinas y con un aumento del probable impacto ambiental en el futuro, comporta un riesgo potencial para el sistema nervioso y el aparato respiratorio.

METAL POLLUTION. CURRENT STATE OF RISK TO HUMANS

Metals are the only pollutants that are naturally present in the environment (in air, land and water). Their widespread use in industrial processes makes human exposure inevitable to one degree or another. The toxicity of metals can be affected by a variety of nutritional, biochemical or environmental factors, such that, for example, calcium-poor diets favor increased lead poisoning in experimental animal models. Both lead and cadmium have a long clearance half-life of between 10 and 20 years and their ability to accumulate biologically and geologically is therefore high. One of the main causes of environmental pollution by lead is the increased use of cars from the 1960s and 70s onwards, with the consequent rise in consumption of gasoline, in which lead is used as a detonation or knock suppressant. The gradual introduction of lead-free gasoline has meant lower levels of environmental lead and, as a result, the number of cases of lead poisoning has fallen. Studies in children, however, show concentrations greater than 10 mg/dL. Currently, the factor most responsible for exposure to lead is diet (contamination of food and drinks). Cadmium, found in plants, soil, food and tobacco smoke, accumulates in the renal cortex and continued exposure to small amounts of this metal leads to significant accumulation. Chromium, a strong allergen, induces dermatitis; it is also carcinogenic in humans. Manganese, which has replaced lead in gasoline and is likely to have greater environmental impact in the future, is potentially hazardous to the nervous system and respiratory tract.

RISC DELS HIDROCARBURS CLORATS

Jordi To Figueras^a

La recerca més recent sobre el risc associat a la contaminació per organoclorats ha comportat un avanç relatiu sobre els coneixements ja assolits en dècades anteriors. En alguns casos, s'han obert nous fronts de recerca amb nous interrogants: en altres, no s'ha fet sinó certificar les incògnites ja existents. El corrent científic principal, en aquest camp, ha anat desplaçant, això sí, els seus centres d'interès. Mentre que en la dècada del seixanta i primera meitat dels setanta el focus científic i mediàtic indiscutible va ser el DDT i els plaguicides organoclorats, en l'actualitat aquest lloc l'han ocupat les policlorodibenzodioxines (PCDD, "dioxines"). Entre mig, hi ha hagut la descoberta de la contaminació per bifenils policlorats (PCB). S'ha canviat també en relació amb la percepció dels orígens de la contaminació. Mentre que el DDT és un insecticida i la contaminació es derivava de determinades pràctiques agrícoles en certa forma modificables, la contaminació per PCB i dioxines és majoritàriament d'origen industrial i prové de molt diverses activitats, usos i tractaments, en alguns casos de difícil substitució.

En aquest camp, potser més que en altres, les troballes científiques han anat embolcallades de corrents d'opinió, preses de posició prèvies, llasts ideològics o simplificacions injustificades. Això ha estat en part conseqüència de l'interès que el tema ha despertat en l'opinió pública. El motiu d'aquest interès és fàcilment comprensible: a mesura que les tècniques d'anàlisi han anat adquirint nivells d'excel·lència i fiabilitat s'ha posat de manifest que pràcticament totes les matrius biològiques del planeta acusen, en major o menor grau, l'impacte dels organoclorats. Això inclou, naturalment, l'home. No hi ha cap estudi fet a cap part del món que no hagi trobat que la sang o els teixits de les persones d'una determinada població acumulen DDT i els seus derivats, o determinats congèneres de la família dels PCB o les dioxines. La contaminació ha adquirit dimensions planetàries i afecta poblacions que mai no han estat en contacte directe amb plaguicides o residus industrials. Simplement es tracta del fet que la persistència i la difusió d'aquests contaminants, un cop alliberats al medi ambient, és tant elevada que acaba afectant zones distants, ja que s'acumulen en aigües, vegetals i animals. D'aquesta manera, cap dels aliments que conformen la nostra dieta està completa-

ment lliure de la presència d'aquest tipus de residus. Un cop ingerits, alguns d'ells tendeixen a acumular-se en el teixit adipós on presenten fenòmens de llarga persistència. Així, s'ha demostrat com, en la població general de Catalunya, seguint la tendència de la majoria de poblacions industrialitzades del planeta, la totalitat del seus habitants acumulen en els seu teixit adipós (i en la resta de teixits, en proporció al contingut de greix) quantitats detectables d'organoclorats, com pp'DDT, pp'DDE, hexaclorociclohexà (HCH isòmer beta), hexaclorobenzè (HCB) i diversos congèneres de la família dels PCB^{1,2}.

L'anàlisi detallada d'aquestes acumulacions revela tanmateix alguns aspectes importants.

Així, es coneix que el DDT es metabolitza tant en el medi com en els teixits dels mamífers a DDE, un metabòlit de caràcter més lipòfil que el mateix insecticida original. La massiva introducció de DDT durant els anys seixanta i setanta ha induït globalment la formació biòtica de quantitats enormes de DDE, el qual presenta una persistència ambiental encara més prolongada que el DDT i, en els teixits humans de la nostra població, apareix com un residu majoritari molt més abundant que el compost original. Així, un elevat quocient DDE/DDT en els teixits ens revela que l'origen de la contaminació cal buscar-lo en èpoques anteriors, però indica també que, malgrat la prohibició del DDT a molts països, l'impacte de l'acumulació es perllongarà encara durant dècades i afectarà diverses generacions.

El cas dels PCB és igualment força interessant. Les seves propietats aïllants i de resistència tèrmica van fer que fossin utilitzats en transformadors elèctrics, líquids hidràulics, intercanviadors de calor o en la fabricació de plàstics, pintures i lubricants. Hom calcula que, sota diferents noms comercials, com Aroclor, Clophen o Kaneclor, es van produir i utilitzar, en diferents parts del món, un mínim de 1,5 milions de tones de PCB. En el moment actual, es calcula que una tercera part d'aquesta quantitat ha arribat al medi ambient en forma de contaminació. La família dels PCB conté 209 possibles congèneres (depenent del nombre de clors substituït i de la seva posició) i molts es troben a les mescleres comercials que han estat utilitzades. Tanmateix, el grau de persistència mediambiental varia molt entre els diferents congèneres del grup. Els que contenen un nombre baix d'àtoms de clor (1-3 àtoms) es

^aUnitat de Toxicologia, Hospital Clínic, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona.
jtofigue@medicina.ub.es

descomponen amb facilitat i no acostumen a presentar fenòmens d'acumulació en els éssers vius. La persistència creix amb el grau de cloració, de forma que molts dels PCB amb un nombre alt de clors són extremadament estables. Aquests són els que amb més freqüència es troben acumulats en els teixits humans. Tanmateix, la persistència també depèn de la posició on l'àtom de clor es troba inserit en la molècula. Els PCB que es troben majoritàriament en el teixits humans tenen, com a mínim, un àtom de clor en el que s'anomena posició orto (posició 2 o 6 de la molècula). Els congèneres sense aquests àtoms orto acostumen a ser minoritaris en les mescles i la majoria no són altament persistents. Els estudis toxicològics han demostrat que aquests són els més reactius, atès que s'assemblen químicament a la tetraclorodibenzodioxina (TCDD), el congènere més tòxic de la família de les dioxines. Per tant, es dona la paradoxa que els congèneres més persistents i els que amb més freqüència i concentració es troben acumulats en els teixits humans i animals no són els més tòxics. De fet, se sap que algun membre amb grau elevat de cloració i més alt poder de bioacumulació, com ara l'heclorobifenil, és pràcticament inert. Quelcom semblant succeeix en la família de les dioxines, on l'octaclorodibenzodioxina (OCDD), virtualment sense toxicitat, és la més abundant en els teixits.

Què es coneix, per tant, en relació amb la toxicitat d'aquestes substàncies? quin és el risc que pot comportar la seva acumulació en l'organisme humà?

El cas de l'HCB és, en aquest sentit, força il·lustratiu. Aquest compost va ser utilitzat com a fungicida durant els anys 50. Se'n coneix (encara que molt fragmentàriament) un brot tòxic a Turquia a finals dels anys 50, en forma de *porfíria cutània tarda* per consum de pa contaminat amb HCB. Durant anys s'ha investigat aquest producte utilitzant-lo en models experimentals d'estudi de les porfiries. Tanmateix, en poblacions humanes estudiades a Catalunya (p.e. Flix, a Tarragona) amb un elevat gran de contaminació per HCB d'origen industrial, els estudis no han posat en evidència cap increment en la incidència de porfíria cutània³⁴. Com que no es van estudiar els nivells plasmàtics i tissulars en l'episodi turc, hom desconeix, en conseqüència, quines són les concentracions llindar de risc, el grau d'acumulació a partir del qual es pot suposar un increment significatiu de risc tòxic. Tot fa suposar però, que el grau d'acumulació que pateix la població general es troba lluny d'aquesta concentració llindar.

Els estudis sobre la toxicitat dels PCBs en l'home han estat també força il·lustratius. Molt del que es coneix en aquest camp es basa en estudis fets sobre les víctimes de dos episodis d'intoxicació per oli contaminat amb PCB. Un primer brot va tenir lloc al Japó el 1968, l'altre a Taiwan el 1979. La "malaltia de l'oli", anomenada *yusho* al Japó i *yu-cheng* a Taiwan, va

posar de manifest un conjunt de símptomes, com dolor abdominal, nàusees, fatiga i mal de cap. L'efecte més característic i comú, tanmateix, va ser l'aparició de cloracné. Els símptomes van ser reversibles i amb el temps es va descobrir que el producte causant d'aquestes intoxicacions no eren pròpiament els PCB, sinó determinats policlorodibenzofurans (PCDF), d'estructura i característiques semblants a les dioxines. D'altra banda, ni al Japó ni a Taiwan es van detectar morts associades a la ingesta d'oli contaminat, cosa que fa suposar que l'home és menys sensible als efectes de les dioxines o dels furans que els animals d'experimentació. Això sembla també clar a partir de l'accident de Seveso, on la fuga de dioxines va provocar una gran mortalitat animal en la zona afectada i, en canvi, l'únic efecte agut demostrat en els habitants afectats pel núvol tòxic va ser l'aparició d'uns centenars de casos de cloracné. En comparació amb altres famílies de productes químics, els organoclorats semblen presentar una baixa capacitat de toxicitat aguda.

Una altra cosa són, però, els possibles efectes crònics derivats d'una exposició a llarg termini. En aquest sentit, el risc carcinogen d'aquests compostos ha estat també un dels més debatuts i polèmics. Els estudis més intensos van tenir lloc als anys 70, al voltant del DDT, sense que cap dels estudis epidemiològics demostrés un excés de risc associat a l'exposició i l'acumulació de l'insecticida. Els estudis experimentals tampoc no van arribar a resultats conclouents i la prohibició del DDT a EUA i a Europa va portar un declivi en l'interès pel tema. Aquest interès va rebrotar durant la primera meitat dels anys 90 a partir d'una publicació⁵ que semblava demostrar que el DDE, principal metabòlit del DDT, podia estar implicat en el càncer de mama. Encara que el tema no està totalment tancat, un seguit d'estudis posteriors no han confirmat els resultats inicials⁶ i actualment la recerca sobre el risc carcinogen dels organoclorats està centrada en el capítol de les dioxines.

Un altre focus d'interès, actualment, són els possibles efectes endocrinològics i sobre el sistema reproductiu. És ben conegut que alguns organoclorats de la família del DDT afecten el sistema reproductor de diferents aus rapinyaires que, en algunes zones de l'hemisferi Nord, a causa a la contaminació, han vist reduïdes les seves poblacions fins a límits crítics. Aquest efecte s'atribueix a la capacitat del DDE d'interferir, en les aus femelles, sobre el funcionament de les glàndules secretores de la closca dels ous. Així, les closques esdevenen deficientes en calci i anormalment primes, de forma que es trenquen amb molta facilitat abans d'arribar a termini. D'aquesta manera, la capacitat reproductora d'aquestes espècies s'ha vist seriosament limitada. Al mateix temps, estudis en condicions de laboratori han demostrat com animals exposats a DDT freqüentment desenvolupen glàndules sexuals que són intermèdies entre testicle i ovari. La preocupació actual és si algun tipus d'efecte endocrinològic i sobre el sistema reproductor podria donar-se també en

les poblacions humanes. El primer suggeriment en aquest sentit va provenir de diferents estudis que alertaven sobre una disminució de la qualitat del semen a nivell mundial⁷. A l'espera d'una confirmació⁸, es va especular sobre la possibilitat que alguns contaminants organoclorats poguessin actuar com a disruptors endocrinològics durant la vida fetal o les primeres etapes del desenvolupament perinatal, afectar l'organogènesi del sistema reproductor masculí i produir alteracions (p.e. infertilitat) que es posarien de manifest durant la vida adulta^{9,10}. Un argument més a favor d'aquesta hipòtesi prové del fet que determinades anomalies del sistema reproductor masculí semblen haver incrementat la seva incidència en nombrosos països¹⁰. Aquest és el cas del càncer de testicle, dels hipospàdies i de les criptorquídies¹¹. La hipòtesi contempla el fet que alguns dels contaminants ambientals més habituals (DDT, DDE, clordane, alquilfenols, determinats metabòlits hidroxilats de PCB i de PBB), presenten certa semblança química amb les hormones femenines, els estrògens. Així, alguns d'aquests compostos podrien imitar els estrògens naturals i actuar sobre els receptors estrogènics. Actuarien, així, com a *xeno (estranys) estrògens*. Altres podrien tenir efectes de tipus anti-androgènics, mentre altres (lindane, dioxines) semblen tenir efectes anti-estrogènics. Els nivells de contaminació ambiental podrien, en conseqüència, no ser suficientment elevats com per a produir efectes directes de disrupció hormonal en els adults, però, en canvi, si per a produir alteracions sobre el fetus, que presenta una molt elevada susceptibilitat i vulnerabilitat front als efectes tòxics.

De qualsevol forma, la hipòtesi dels xenostrogens no disposa encara de cap prova definitiva i constitueix un camp de recerca actual i de futur que posa de manifest la vigència dels organoclorats com a camp d'investigació científica, així com d'especulació i d'hipòtesis amb impacte mediàtic.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Gómez-Catalán J, Planas J, To-Figueras J, Camps M, Corbella J. Organochlorine pesticide residues in the population of Catalonia (Spain). *Bull Environ Contam Toxicol* 1993; 51: 160-164.
- Gómez-Catalán J, Sabroso M, To-Figueras J, Planas J, Corbella J. PCB residues in the adipose tissue of the population of Barcelona (Spain). *Bull Environ Contam Toxicol* 1991; 47: 504-507.
- Herrero C, Ozalla D, Sala M, Otero R, Santiago-Silva M, Lecha M, et al. Urinary porphyrin excretion in a human population highly exposed to hexachlorobenzene. *Arch Dermatol* 1999; 135: 400-404 y 459-460.
- To-Figueras J, Sala-Serra M, Otero R, Barrot C, Silva M, Rodamilans M et al. Metabolism of hexachlorobenzene in humans: association between serum levels and urinary metabolites in a highly exposed population. *Environ Health Perspect* 1997; 105 (1): 78-83.
- Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 648-52.
- Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JR, Willett WC. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 1253-8.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek EN. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305: 609-613.

- Becker S, Berhane K. A meta-analysis of 61 sperm count studies revisited. *Fertil Steril* 1997; 67: 1103-1108.
- Sharpe RM, Skakkebaek EN. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392-1395.
- Toppari J, Larsen JC, Christiansen et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996; 4: 741-803.
- García-Rodríguez J, García-Martin M, Noguera-Ocaña M, de Dios Luna-del Castillo J, Espigares García M, Olea N et al. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 1090-1095.

RISC DELS HIDROCARBURS CLORATS

L'interès per als derivats organoclorats s'ha desplaçat des del DDT a les policlorodibenzodioxines (PCDD, dioxines). També ha canviat l'origen de la contaminació: mentre que el DDT era un insecticida utilitzat en determinades pràctiques agrícoles, la contaminació per dioxines és d'origen majoritàriament industrial. L'augment en la fiabilitat de les tècniques d'anàlisi ha demostrat que pràcticament tots els sistemes biològics, fins i tot l'home, han sofert, en major o menor mesura, l'impacte dels derivats organoclorats. De fet, cap dels aliments de la nostra dieta està completament lliure de la presència d'aquests residus. Es revisen diversos casos de toxicitat per bifenils policlorats (PCB), hexaclorobenzè (HCB) i DDT. En comparació amb altres productes químics, els organoclorats presenten una baixa capacitat de toxicitat aguda. S'especula, malgrat tot, sobre la capacitat que algun d'aquests derivats pugui actuar sobre l'organogènesi del sistema reproductor masculí i produir infertilitat; la hipòtesi contempla el fet que alguns d'aquests contaminants ambientals tenen similitud química amb les hormones femenines (estrògens).

RIESGO DE LOS HIDROCARBUROS CLORADOS

El interés por los derivados organoclorados se ha desplazado desde el DDT a las policlorodibenzodioxinas (PCDD, dioxinas). También ha cambiado el origen de la contaminación: mientras que el DDT era un insecticida usado en determinadas prácticas agrícolas, la contaminación por dioxinas es de origen mayoritariamente industrial. El aumento en la fiabilidad de las técnicas de análisis ha demostrado que prácticamente todos los sistemas biológicos, incluido el hombre, han sufrido, en mayor o menor medida, el impacto de los derivados organoclorados. De hecho, ninguno de los alimentos de nuestra dieta está completamente libre de la presencia de estos residuos. Se revisan varios casos de toxicidad por bifenilos policlorados (PCB), hexaclorobenzeno (HCB) y DDT. En comparación

con otros productos químicos, los organoclorados presentan una baja capacidad de toxicidad aguda. Se especula, sin embargo, sobre la capacidad de alguno de estos derivados puedan actuar sobre la organogénesis del sistema reproductor masculino y producir infertilidad; la hipótesis contempla el hecho de que algunos de estos contaminantes ambientales tienen similitud química con las hormonas femeninas (estrógenos).

RISK OF CHLORINATED HYDROCARBONS

Interest in hydrocarbon derivatives has shifted away from DDT toward polychlorinated dibenzo-dioxins (PCDD dioxins). The source of pollution has also changed: whereas

DDT was an insecticide used in certain types of agriculture, dioxin pollution now arises mainly from industrial uses. Increasingly reliable techniques of analysis have shown that practically all biological systems, including humans, have suffered to one degree or another the impact of chlorinated hydrocarbons and their derivatives. In fact, none of our foods is entirely free of the presence of such residues. This paper reviews several cases of poisoning by polychlorinated biphenyls (PCBs), hexachlorobenzene (HCB) and DDT. Chlorinated hydrocarbons present a lower risk of acute intoxication than do other chemicals. Some are believed, however, to have an effect on organ development in the male reproductive system, leading to infertility. This hypothesis is based on the fact that the chemical structure of some of these environmental pollutants resembles female hormones (estrogens).