

La exposición humana a lindano en Sabiñánigo (Huesca)

Nicolás Olea Serrano

Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA. Universidad de Granada/Hospitales Universitarios de Granada.
CIBER de Epidemiología Salud Pública (CIBERESP)
nolea@ugr.es

COMPUESTOS ORGÁNICOS PERSISTENTES

En el 2011 la Organización Mundial de la Salud estimaba que cerca de un quinto de los 12 millones de casos de cáncer que se diagnostican cada año en el mundo se podían atribuir a exposiciones ambientales y ocupacionales. Además señalaba que son especialmente vulnerables a estas exposiciones ambientales las mujeres embarazadas, el embrión/feto y los niños, tanto o más que la población ocupacionalmente expuesta. Durante las últimas décadas los estudios epidemiológicos han ido mostrando una serie de efectos adversos ligados a la exposición a determinados contaminantes químicos, como son el declive de la calidad y cantidad del semen, el aumento de la incidencia de defectos en el tracto genitourinario masculino y los problemas testiculares, los cánceres de próstata y de mama, la afección de la homeostasis tiroidea, la diabetes y obesidad y los problemas en el desarrollo neuronal infantil, sugiriendo como denominador común los problemas de la homeostasis hormonales. De hecho, diversos estudios en animales han confirmado el efecto de numerosas sustancias químicas antropogénicas sobre el desarrollo, la reproducción y la homeostasis endocrina¹ identificándose estos compuestos químicos como disruptores endocrinos.

Estos datos vienen a confirmar un hecho largamente sospechado, muchas de las enfermedades no infecto-contagiosas tienen como principal razón etiológica la exposición química ambiental en su concepto más amplio: alimentación, hábitos de vida y medio ambiente. La investigación en este campo ha posibilitado caracterizar en los últimos años las propiedades físicoquímicas de contaminantes liberados al medio ambiente que interfieren con el sistema hormonal y las vías de exposición para los seres humanos, así como identificar algunos de sus efectos en el medio ambiente y su influencia en la salud humana.

Los contaminantes orgánicos persistentes (COPs, también llamados POPs, del inglés *Persistent Organic Pollutants*), se caracterizan por ser: i) tóxicos, ii) persistentes en el medio durante mucho tiempo hasta su total degradación y capaces de recorrer largas distancias a través de aire o agua, iii) resistencia al metabolismo, con tendencia a bioacumularse y

iv) tendencia a biomagnificarse a lo largo de la cadena trófica, alcanzando las máximas concentraciones en los seres vivos situados en el último escalón de la cadena, como es el caso del ser humano. Debido a su persistencia y movilidad se encuentran en todos los lugares del planeta, incluso en las regiones menos habitadas. Su carácter bioacumulable se explica por la elevada afinidad de estas sustancias por los lípidos, acumulándose principalmente en el tejido adiposo de los organismos vivos. Es frecuente que se transfieran a la siguiente generación durante el embarazo, a través de la placenta, el cordón umbilical, y la lactancia^{2,3}.

Los pesticidas organoclorados (OC) son un amplio grupo de COPs caracterizados por presentar en su estructura uno o varios átomos de cloro. Estudios experimentales han demostrado que una gran parte de estos compuestos, muy usados en el pasado en diversos países, tienen efectos estrogénicos y/o anti-androgénicos, pudiendo clasificarse como disruptores endocrinos. Su elevada toxicidad y capacidad de bioacumulación condujeron a la prohibición de su comercialización y uso para la mayoría de estos pesticidas, aunque, por las características citadas, aún pueden detectarse algunos de ellos en la población general, como se ha ido observando en los sucesivos estudios realizados por nuestro grupo de trabajo⁴⁻¹².

La importancia de la toxicidad de estos compuestos disruptores endocrinos radica en que, no sólo a altas dosis, sino también a bajas concentraciones y actuando de forma combinada (efecto cóctel), pueden aumentar el riesgo de cáncer, trastornos del sistema inmunológico, del sistema nervioso, daños hepáticos, alteraciones metabólicas y endocrinas o producir defectos visibles al nacimiento y problemas reproductivos, tanto en animales como en humanos¹.

ISÓMEROS DEL HCH, PRODUCTOS DE SÍNTESIS Y DEGRADACIÓN

El lindano es un pesticida OC, isómero gamma del hexaclorociclohexano (HCH). Tiene actividad insecticida y constituye el 15 % del total del HCH comercial. Actualmente su empleo está prohibido en los países occidentales, y restringido su empleo farmacológico a algunas aplicaciones puntuales. Ha sido utilizado en

agricultura y también en salud pública para el control de vectores. A pesar de todo, el riesgo de exposición actual no ha desaparecido todavía debido a su carácter persistente y estabilidad ambiental de esta molécula, así como por su acumulación en los tejidos más grasos y la transmisión vertical madre-hijo durante embarazo y lactancia.

El HCH tiene propiedades estrogénicas claramente demostradas, por lo que se clasifica como un disruptor endocrino. Destacan entre ellas la proliferación de células de cáncer de mama en ensayos *in vitro* y los efectos a nivel de epitelio uterino o vaginal en hembras ooforectomizadas en ratas, ratones y carneros expuestos. En machos produce atrofia de los conductos seminíferos y células de Leydig y un comportamiento reproductivo atenuado. El efecto cancerígeno en el hombre no está demostrado aunque sí se ha observado este efecto en algunos modelos animales³.

La presencia del HCH y sus isómeros (lindano), debido a su uso generalizado en tratamientos agrícolas, insecticidas domésticos, usos sanitarios y farmacológicos, es ubicua. En lo que se refiere a nuestra propia experiencia, adquirida en los últimos veinte años analizando la exposición de la población del sur de la península Ibérica, el HCH es un residuo habitual en tejidos y fluidos humanos. Por ejemplo, Botella et ál.⁵ encontraron lindano en más del 50 % de las muestras de tejido adiposo de mujeres adultas de Granada y Almería, con niveles medios de $17,44 \pm 17,8$ ng/g lípido. Por otra parte, más de la mitad (65 %) de los jóvenes granadinos y almerienses⁸ presentan unos niveles medios de lindano en sangre de $1,84 \pm 2,27$ ng/mL (2007). El lindano también está presente en un tercio de las muestras de sangre de cordón umbilical¹¹, con valores medios de $1,48 \pm 1,03$ ng/mL.

Residuos de lindano se encuentran también en tres de cada cuatro placentas de mujeres que dan a luz en los hospitales públicos de Granada⁷, con un valor medio de $0,38 \pm 0,38$ ng/g de placenta, equivalente a $12,82 \pm 23,95$ ng/g de lípidos. Por último, el lindano se encuentra en el 10 % de las leches maternas de las mujeres granadinas⁴ analizadas, en concentraciones en torno al $1,5 \pm 2,5$ ng/mL. Los valores y frecuencias de detección encontrados en estas poblaciones del sur peninsular no son muy distintos de los descritos para lindano en otras regiones españolas y europeas.

DISRUPCIÓN ENDOCRINA DE LOS ISÓMEROS DEL HCH

Destacan entre los efectos toxicológicos del HCH aquellos relacionados con la disrupción de la homeostasis

hormonal o disrupción endocrina. A este respecto, los riesgos para la salud de la población no profesionalmente expuesta son más difícilmente demostrables ya que la toxicidad es dependiente de: i) el momento en que ocurre la exposición –embarazo, lactancia, primera infancia, pubertad, individuo adulto– ii) el género –mujer o varón– y iii) la exposición concomitante con otros contaminantes. Pero, a pesar de las dificultades en la demostración del efecto sobre salud humana, la exposición a lindano se ha asociado con el riesgo de no descenso testicular o criptorquidia y/o hispospadias en niños expuestos a través de la placenta en la población de Granada⁹. De hecho, los niveles encontrados en los niños afectados (media \pm SD: $0,9 \pm 0,8$ ng/g de placenta) eran estadísticamente y significativamente superiores a los encontrados en niños sanos (media \pm SD: $0,7 \pm 1,0$ ng/g de placenta). Igualmente, el lindano presente en tejido adiposo se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres granadinas y almerienses⁶, con valores superiores de residuo en los casos (media \pm SD: $6,12 \pm 2,84$ ng/g de lípidos) que en los controles (media \pm SD: $5,82 \pm 3,02$ ng/g de lípidos).

Además, nuestro grupo encontró una asociación estadísticamente significativa entre un isómero del lindano acumulado en tejido adiposo y el grado de obesidad en una muestra de población adulta de la provincia de Granada¹².

Es interesante resaltar que los niveles de exposición que se asocian con enfermedad son similares y de igual orden de magnitud a los que se han descrito como niveles habituales en poblaciones no profesionalmente expuestas³.

RIESGO PARA LA SALUD HUMANA DEL LINDANO EN SABIÑÁNIGO

En el caso particular de Sabiñánigo, los sedimentos del embalse y los lixiviados de los vertederos de Bailín y Sardás, pertenecientes a los residuos de la empresa Inquinosa, donde se fabricó lindano durante más de veinte años, han contaminado las aguas superficiales y posiblemente los acuíferos de la cuenca de río Gállego con decenas de POPs y entre ellos el isómero gamma del HCH.

La gran cantidad y variedad de compuestos químicos diversos descritos en la publicación de Fernández et ál.¹⁴, correspondiente a los depósitos de los sitios de producción de lindano, sugieren desde el punto de vista de la salud humana, que el riesgo viene representado por la exposición a una mezcla muy compleja de varias decenas de contaminantes, que a diferencia del lindano

cuyas características tóxicas son bien conocidas, no han sido investigados en cuanto a toxicidad individual o combinada. A este respecto, es interesante resaltar que la ausencia de información sobre la toxicidad de los compuestos químicos no es sinónimo de inocuidad.

En la evaluación del riesgo para la salud, es ingenuo pensar que cada compuesto químico va a actuar de una forma individual sobre un determinado sistema orgánico. La evidencia científica más actual orienta hacia el efecto combinado o efecto cóctel de varios compuestos químicos de diferente origen y estructura química actuando sobre sistemas comunes y con mecanismos coincidentes. Por esta razón la exposición a lindano debe ser considerada en el contexto de: i) la exposición a otros compuestos químicos producidos intencionalmente o no y liberados al medio ambiente a partir de una actividad industrial; ii) los otros compuestos químicos a los que cualquier individuo pueda estar expuesto, provenientes de fuentes más comunes.

Mientras que estas premisas de evaluación en salud humana no sean aceptadas, la expresión del riesgo sobre compuestos químicos considerados uno a uno es ingenua o malintencionada.

No tenemos información sobre los niveles en diferentes tejidos y fluidos de la población no profesionalmente expuesta, clasificada por género y rangos de edad, ni en Sabiñánigo ni en las poblaciones subsidiarias de las aguas del río Gállego. Esta situación dificulta hacer predicciones sobre riesgos particulares para una población concreta, derivados de la exposición.

También es cierto que los valores ambientales son de una utilidad limitada para las predicciones en salud humana, toda vez que las extrapolaciones de niveles ambientales a niveles en humanos están sujetas a tal grado de incertidumbre que se han demostrado un fracaso en muchos foros científicos¹⁴. No obstante, se siguen empleando algoritmos complejos y abstractos por los organismos reguladores para estimar la exposición de cualquier población potencialmente expuesta a partir de los valores de residuos en muestras ambientales, incluidas las alimentarias.

Los niveles documentados para la suma de isómeros del HCH en el río Gállego son superiores a los niveles que presentan el 70 % de las madres granadinas en el tejido placentario (1,4 ng/mL en el río vs. 0,38 ng/g en la placenta) y superan con creces a los valores asociados con las malformaciones del tracto genitourinario (0,72 ng/g) en la población infantil estudiada en Granada.

A pesar de lo sugerente de esta inferencia, lo cierto

es que no está exenta de artificialidad ya que para estimar la exposición interna sería necesario conocer la cantidad de agua ingerida por un individuo determinado, la eficacia de la absorción del residuo a nivel intestinal y de su eliminación renal, el metabolismo hepático y la distribución corporal. Cualquier asociación entre valores ambientales y enfermedad puede ser tan solo una aproximación con un alto grado de incertidumbre que debe orientar hacia la toma de medidas preventivas amparadas en el principio de precaución. De hecho, no son los individuos expuestos en el río Gállego los que deben demostrar el daño causado por la exposición, sino los responsables de la actividad contaminante o los responsables de su control, los que deben demostrar la inocuidad de la exposición ocurrida para los individuos expuestos, especialmente si se trata de embarazadas, lactantes y niños, por ser estas situaciones de una mayor susceptibilidad.

REFERENCIAS

1. WHO (World Health Organization). State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012. 2013. Disponible en: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en>.
2. EPA (United States Environmental Protection Agency), Persistent organic pollutants: A global issue, a global response. 2013. Disponible en: <http://www.epa.gov/international/toxics/pop.html>.
3. UNEP (United Nations Environment Programme), Persistent Organic Pollutants. Perfil de riesgos del lindano. UNEP/POPS/POPRC.2/17/Add.4. Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes. Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes Ginebra, noviembre de 2006. Disponible en: http://www.pops.int/documents/meetings/poprc/chem_review/Lindane/Lindane_RiskProfile_s.pdf.
4. Campoy C, Jimenez M, Olea-serrano MF, et ál., Analysis of organochlorine pesticides in human milk: preliminary results. *Early Human Development*. 2001; 65:183-90.
5. Botella B, Crespo J, Rivas A, et ál., Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ. Res.* 2004; 96:34-40.
6. Ibarluzea J, Fernandez MF, Santa-Marina L, et ál., Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* 2004; 15:591-600.
7. López-Espinosa MJ, Granada A, Carreño J, et ál., Organochlorine pesticides in placentas from Southern Spain and some related factors. *Placenta*. 2007; 28(7):631-8.
8. Carreño J, Rivas A, Granada A, et ál., Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ. Res.* 2007; 103(1):55-61.
9. Fernández MF, Olmos B, Granada A, et ál., Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for

cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115(Suppl. 1):8-14.

10. López-Espinosa MJ, López-Navarrete E, Rivas A, et ál., Organochlorine pesticide exposure in children living in southern Spain. *Environ. Res.* 2008; 106(1):1-6.
11. Mariscal-Arcas M, López-Martinez C, Granada A, et ál., Organochlorine pesticides in umbilical cord blood serum of women from Southern Spain and adherence to the Mediterranean diet. *Food Chem. Toxicol.* 2010; 48(5):1311-5.
12. Arrebola JP, Ocaña-Riola R, Arrebola-Moreno AL, et ál., Associations of accumulated exposure to persistent organic pollutants with serum lipids and obesity in an adult cohort from Southern Spain. *Environ. Pollut.* 2014; 195:9-15.
13. Fernández J, Arjol, MA and Cacho C. POP-contaminated sites from HCH production in Sabiñánigo, Spain. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2013; 20:1937-1950.
14. Fernández MF, Olea N. Endocrine disruptors. Is there sufficient evidence to act?. *Gac. Sanit.* 2014; 28(2):93-5.