

## Exposición a policlorobifenilos y efectos a largo plazo

Mariana F. Fernández

Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA. Universidad de Granada. CIBER de Epidemiología Salud Pública (CIBERESP)  
marieta@ugr.es

### INTRODUCCIÓN

Los policlorobifenilos (PCB) son un grupo de compuestos orgánicos halogenados y aromáticos, sintetizados y comercializados por el hombre, que no se encuentran de manera natural en el medioambiente. Los PCB se usaron extensamente como refrigerantes y lubricantes en transformadores, condensadores, en artículos eléctricos y en otra gran variedad de aplicaciones, alcanzando su máxima producción en la década de los 70. Los PCB se caracterizan por su estabilidad, no se degradan fácilmente y por lo tanto, pueden permanecer en el medio durante bastante tiempo. También por su semivolatilidad pueden circular fácilmente entre el aire, el agua y el suelo. En el aire, los PCB pueden ser transportados a largas distancias, detectándose en zonas lejanas de donde fueron liberados; como consecuencia, estos compuestos se encuentran en todo el planeta.

A raíz de la evidencia de que se acumulaban en el ambiente y que podían causar efectos perjudiciales en la salud, su producción fue prohibida o restringida en muchos países; en los Estados Unidos, por ejemplo, en 1977, y en la década de los 80s en la mayoría de los países europeos (en España en 1989). Sin embargo, aún existen excepciones que permiten que su utilización para algunas aplicaciones hasta 2025.

Existen 209 congéneres de PCB y más de cien han podido ser identificados en las diferentes mezclas comercializadas. Las propiedades químicas y toxicológicas particulares de cada congénere depende del número de átomos de cloro y de su posición en los dos anillos bencénicos de la molécula. Así, algunos congéneres, los llamados *no-orto* PCB (PCB 81, 77, 126 and 169) y los *mono-orto* PCB (PCB 105, 114, 118, 123, 156, 157, 167 and 189), presentan conformaciones estructurales y exhiben propiedades de toxicidad similares a las policloro-dibenzo-p-dioxinas (PCDD/Fs)<sup>1</sup>.

La principal fuente de exposición humana a PCB es la dieta, especialmente a través de los alimentos grasos de origen animal, como carne, pescado y productos lácteos<sup>2</sup>, aunque en los niños la exposición puede ocurrir durante el embarazo y la lactancia materna. La exposición a PCB, vehiculizada a través de la dieta, puede llegar a contribuir hasta el 80-90 % de la exposición total en población general<sup>2</sup>.

Hoy en día, es habitual encontrar niveles detectables de PCB en cualquier matriz biológica procedente de población general, con concentraciones en el rango de los nanogramos/g lípido a los microgramos/g lípido; sin embargo, en población particularmente expuesta (aquella con un alto consumo de pescado graso procedente de aguas contaminadas o con una ocupación específica) los niveles encontrados pueden ser aún mayores<sup>3-5</sup>. Los congéneres altamente clorados suelen ser buenos indicadores de exposición en población general, mientras que un perfil con presencia de congéneres con menos átomos de cloro explicaría mejor una exposición ocupacional o contaminación por residencia en casas construidas con materiales conteniendo PCB<sup>3</sup>.

### MEDIDA DE LA EXPOSICIÓN

La mayoría de los estudios de exposición en población humana se han centrado en la medida de unos pocos congéneres en lugar de estudiar el perfil completo de PCB. Existe, no obstante, el acuerdo que la cuantificación de 7 de los 209 congéneres posibles (PCB -28, -52, -101, -118, -138, -153 y -180) proporciona información suficiente de la exposición a PCB procedente de la dieta. Aunque la selección de los congéneres debería establecerse en función de su potencial impacto biológico, es decir, su actividad como compuesto tóxico o como disruptor endocrino<sup>5</sup>, muchos trabajos, sin embargo, se han limitado al estudio de los niveles de un único congénere, PCB-153, como indicador de la carga total de exposición ("PCB-burden") a este grupo de compuestos químicos. La elección del PCB-153, para analizar tanto los niveles de exposición como su tendencia a lo largo del tiempo, viene avalada por el hecho de que este congénere es siempre el componente mayoritario de la carga total en todos los estudios realizados, es además fácilmente medible y tiene una vida muy larga en los organismos vivos, estimada aproximadamente en 11 años.

### EFFECTOS BIOLÓGICOS

Los efectos en salud derivados de la exposición a PCB son fundamentalmente alteraciones del desarrollo, disrupción endocrina y cáncer. Como se comentaba anteriormente, la exposición humana a PCB se produce desde las primeras etapas de la vida; durante el embarazo, por transferencia de la madre a través de la placenta, y durante la lactancia<sup>6</sup>. Los neonatos son especialmente

vulnerables a esta exposición debido la relativa inmadurez de sus órganos y a que los mecanismos de detoxificación aún no están completamente establecidos<sup>7</sup>. Así, bajos niveles de PCB se han relacionado con un inadecuado desarrollo cognitivo en niños y en recién nacidos<sup>8</sup>. Además, fundamentado en la actividad hormonal de algunos congéneres, varios estudios epidemiológicos han analizado la asociación entre exposición prenatal a PCB y efectos en edad gestacional y peso al nacer<sup>9</sup>. Niños con un bajo peso al nacer (< 2500 g), o con una edad gestacional inferior a 37 semanas, tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad durante los primeros años de vida, así como mayor predisposición a enfermedades crónicas durante la vida adulta. Un estudio reciente<sup>9</sup> en el que han participado más de 9000 mujeres embarazadas incluidas en 11 cohortes de nacimiento prospectivas europeas, ha revelado una relación lineal inversa entre exposición prenatal a PCB-153 y peso al nacer, datos confirmados por un metaanálisis con 7900 parejas madre-hijo reclutadas en 12 cohortes europeas de nacimiento<sup>10</sup>. Es interesante destacar que los investigadores no pudieron establecer ningún nivel de exposición a PCB que no estuviera relacionado con mayor riesgo de bajo peso al nacer, es decir, no pudieron establecer ningún valor umbral asociado con la ausencia de efecto.

### PCB Y DISRUPCIÓN ENDOCRINA

En las últimas décadas se ha producido un alarmante incremento de muchas enfermedades de causa hormonal. La velocidad con la que estos aumentos han tenido lugar descarta la participación de factores únicamente genéticos<sup>7</sup>. Así, diferentes estudios epidemiológicos indican un aumento del sobrepeso y la obesidad en todo el mundo, así como un aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2, de manera que la OMS estima que en 2015 habrá 700 millones de adultos obesos y 140 millones de niños en todo el mundo, alcanzando cifras epidémicas. Además, la incidencia de cáncer, principalmente hormono dependiente (mama, endometrio, ovario, próstata, testículo y tiroides), no ha dejado de aumentar en los últimos años, haciéndolo de manera especial en población joven<sup>7</sup>.

El síndrome metabólico, la diabetes y la obesidad, son tres enfermedades metabólicas cuya incidencia afecta, por ejemplo, al 20-30 % de la población europea. Las condiciones patofisiológicas relacionadas con el síndrome metabólico o la enfermedad cardiovascular incluyen dislipemia, obesidad, hipertensión y resistencia a la insulina<sup>11-13</sup>. La OMS establece que la evidencia científica acumulada en los últimos años sugiere una relación entre la exposición a disruptores endocrinos y estas patologías<sup>14</sup>. Algunos estudios, por ejemplo,

han investigado el efecto obesógeno de la exposición prenatal a PCB indicando un mayor riesgo de sobrepeso durante la infancia que predispondría a esta población a una mayor probabilidad de obesidad durante la vida adulta<sup>15</sup>.

La exposición crónica a bajos niveles de PCB también se ha relacionado con un mayor riesgo de diabetes, con incremento de resistencia a la insulina o con obesidad<sup>12,13</sup>. Resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación sugieren que la exposición a los congéneres -138, -153 y -180, podría contribuir a un mayor riesgo de resistencia a la insulina, al encontrar una relación positiva entre niveles séricos de PCB y dos de los marcadores de resistencia a la insulina más utilizados, HOMA2-IR (marcador de resistencia a la insulina hepática durante la fase de ayuno) y ISI-glu (marcador global, que incluye tanto resistencia hepática como periférica), en una cohorte de mujeres con antecedentes de diabetes gestacional<sup>13</sup>. Estos resultados coinciden con los observados por otros autores en población general no diabética<sup>16</sup>. El mecanismo de alteración endocrina relacionado con esta patología podría ser, entre otros, la estimulación de los receptores estrogénicos de las células beta pancreáticas, dando lugar a una excesiva señalización, pudiendo provocar resistencia a la insulina en el hígado y los músculos, así como agotamiento de células beta<sup>17</sup>. Todo ello, a su vez, induciría una inflamación crónica de bajo grado, disminución de la función mitocondrial, oxidación de ácidos grasos e incremento de la lipólisis.

Sin embargo, nuestro grupo no encontró relación entre los niveles de PCB en tejido adiposo y el riesgo de diabetes tipo II en una cohorte de adultos establecida en la provincia de Granada<sup>18</sup>, a pesar de que en esta misma cohorte, la exposición a PCB, se relacionó con varios parámetros lipídicos y con obesidad<sup>12</sup>. Es interesante resaltar que PCB-138 y -180 se asociaron con niveles de triglicéridos y lípidos séricos totales, mientras que PCB-153 se relacionó con los de LDL; además, PCB-138 se relacionó positivamente con IMC. La mayoría de las asociaciones encontradas siguieron un patrón no lineal, mostrando una pendiente positiva para bajos niveles de exposición, que decrecen o incluso alcanzan una pendiente opuesta para niveles de exposición más altos<sup>12</sup>.

### PCB Y CÁNCER

La agencia de investigación del cáncer (IARC), dependiente de la OMS, clasifica los PCB como posibles carcinógenos para el ser humano, dentro del grupo 2A, basándose en la existencia de pruebas científicas suficientes de carcinogenicidad en experimentación animal, aunque aún con pruebas limitadas en población

humana. Los últimos datos sobre incidencia de cáncer ponen de manifiesto que las tendencias de crecimiento continúan a un ritmo alarmante. Las predicciones apuntan a unos 27 millones de nuevos casos para 2030 y a 17 millones de muertes relacionadas con cáncer.

La exposición crónica a bajos niveles de PCB también se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer. Resultados preliminares de nuestro grupo sugieren una relación entre la exposición histórica a PCB, y otros contaminantes orgánicos persistentes, y el riesgo de cáncer en población adulta<sup>19</sup>. Entre los varones, las concentraciones de PCB-153 se asociaron positivamente con el riesgo de cáncer total (HR: 1,20; 1,01–1,41, por cada incremento de exposición de 100 ng/g lipid). Sin embargo, estos resultados hay que interpretarlos con precaución y requieren que otras cohortes prospectivas reproduzcan estos hallazgos.

Los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha, especialmente con respecto a desórdenes metabólicos y al riesgo de cáncer son todavía escasos, no pudiéndose establecer aun conclusiones firmes. Sin embargo, algunas acciones llevadas a cabo con el objetivo de reducir la exposición a disruptores endocrinos (aunque limitadas) han sido efectivas y han contribuido a disminuir la frecuencia de determinados efectos adversos en salud (por ejemplo: la prohibición o restricción de los PCB).

## REFERENCIAS

- Fernández MF, Parera J, Arrebola JP, et ál. Levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls in placentas from the Spanish INMA birth cohort study. *Sci. Total Environ.* 2012; 441:49-56.
- Domingo JL, Bocio A. Levels of PCDD/PCDFs and PCB in edible marine species and human intake: a literature review. *Environ. Int.* 2007; 33(3):397-405.
- Wingfors H, Seldén AI, Nilsson C, et ál. Identification of markers for PCB exposure in plasma from Swedish construction workers removing old elastic sealants. *Ann Occup. Hyg.* 2006; 50(1):65-73.
- Fernández MF, Kiviranta H, Molina-Molina JM, et ál. Polychlorinated biphenyls (PCB) and hydroxy-PCB in adipose tissue of women in Southeast Spain. *Chemosphere.* 2008; 71(6):196-205.
- Spanò M, Toft G, Hagmar L, et ál. Exposure to PCB and p, p'-DDE in European and Inuit populations: impact on human sperm chromatin integrity. *Hum. Reprod.* 2005; 20(12):3488-99.
- Lopes B, Arrebola JP, Serafim A, et ál. Polychlorinated biphenyls (PCB) and p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) concentrations in maternal and umbilical cord serum in a human cohort from South Portugal. *Chemosphere.* 2014; 114:291-302.
- Fernández MF, Olea N. Endocrine disruptors. Is there sufficient evidence to act?. *Gac. Sanit.* 2014; 28(2):93-5.
- Longnecker MP, Wolff MS, Gladen BC, et ál. Comparison of polychlorinated biphenyl levels across studies of human neurodevelopment. *Environ. Health Perspect.* 2003; 111(1):65-70.
- Casas M, Nieuwenhuijsen M, Martínez D, et ál. Prenatal exposure to PCB-153, p,p'-DDE and birth outcome in 9000 mother-child pairs: exposure-response relationship and effect modifiers. *Environ. Int.* 2015; 74:23-31.
- Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, et ál. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCB) and dichloro-diphenyl-dichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environ. Health Perspect.* 2012; 120(2):162-70.
- Mendiola J, Fernández MF, Nadal A, et ál. Alteradores endocrinos y desórdenes metabólicos: perspectivas futuras. *Rev. Salud Ambient.* 2014; 14(1): 1-7.
- 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.
- Arrebola JP, González-Jiménez A, Fornieles-González C, et ál. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and markers of insulin resistance in a cohort of women with a history of gestational diabetes mellitus. *Environ. Res.* 2015; 136:435-40.
- Bergman A, Heindel JJ, Kasten T, et ál. State of the science of endocrine disrupting chemicals. *Environ. Health Perspect.* 2013; 121(4):A104-6.
- Valvi D, Mendez MA, Martínez D, et ál. Prenatal concentrations of polychlorinated biphenyls, DDE, and DDT and overweight in children: a prospective birth cohort study. *Environ. Health Perspect.* 2012; 120(3):451-7.
- Gasull AJ, Pumarega J, Téllez-Plaza M, et ál. Blood concentrations of persistent organic pollutants and pre-diabetes and diabetes in the general population of Catalonia. *Environ. Sci. Technol.* 2012; 46:7799-7810.
- Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, et ál. The pancreatic cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Mol. Cell Endocrinol.* 2009; 304:63-8.
- Arrebola JP, Pumarega J, Gasull M, et ál. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of type 2 diabetes in adults from Southern Spain. *Environ. Res.* 2013; 122:31-7.
- Arrebola JP, Fernández MF, Martín-Olmedo P, et ál. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and total cancer risk in an adult cohort from Southern Spain: preliminary data from year 9 of the follow-up. *Sci. Total Environ.* 2014; 500-501:243-9.