

I. INTRODUCCIÓ

1. FONAMENTS DEL TREBALL

A les societats industrialitzades, el contacte de l'home amb substàncies químiques és cada cop més important. Aquestes substàncies tenen orígens molt diversos, però moltes d'elles arriben als humans, com a via principal, a través de la cadena alimentària. Els aliments són una barreja complexa de substàncies químiques en major o menor quantitat, que, en determinades condicions, o degut a l'acumulació al nostre organisme, poden arribar a ser tòxiques (Kimbrough, 1995; De Boer i Denneman, 1998; Kogevinas, 2001; Walkowiak i cols., 2001).

Actualment, la major part dels aliments que formen part de la nostra dieta, en general, no provenen de la producció local, tret de grups de població molt petits, sinó que, consumim allò que trobem als supermercats, grans superfícies o mercats, i que en gran mesura prové d'innombrables i molt variats orígens. És degut a aquesta globalització del mercat, que diversos episodis recents ocorreguts a Europa, com l'incident dels pollastres belgues contaminats amb dioxines i PCBs al 1999 (Van Larebeke i cols., 2001), el cas de les vaques boges, o la polèmica sobre la presència de certs contaminants en salmó de piscifactoria (Hites i cols., 2004), han estat factors d'alarma social i demostren l'interès que, en el risc per la salut, poden suposar els aliments.

La Comissió del Codex Alimentarius de l'Organització de les Nacions Unides per l'Agricultura i l'Alimentació (FAO) i l'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix com a "*contaminant alimentari*" qualsevol substància no afegida intencionadament a l'aliment, que està present en aquest com a resultat de la producció (incloses les operacions realitzades en agricultura, zootènia i medicina veterinària), fabricació, elaboració, preparació, tractament, envasat, empaquetat, transport o emmagatzematge de l'aliment, o com a resultat de contaminació ambiental.

Existeix una creixent preocupació de la població en matèria de seguretat alimentària; és a dir, creix l'interès dels consumidors pel què i com es menja i existeix una cada cop més gran demanda d'aliments segurs i controlats.

La FAO defineix la seguretat alimentària com a l'accés de tota la població en tot moment als aliments necessaris per portar una vida activa i saludable. Això implica que els aliments consumits per la població han de ser segurs i exempts de substàncies perjudicials per la salut.

Per tal d'assolir aquest objectiu, és important l'actuació tant de la població general, com de les institucions, per reduir, en la mesura de lo possible, la concentració al medi ambient d'aquelles substàncies químiques que, per la seva toxicitat, poden suposar un potencial risc pels humans i el seu entorn (Domingo i cols., 1999; Schecter i cols., 2001; Parzefall, 2002).

Des del 1960, l'Agència americana d'alimentació i drogues (Food and Drug Administration, FDA) porta a terme estudis de dieta total, coneguts també com a estudis de la cistella de la compra. En aquests estudis s'analitzen aliments preparats pel consum recollits en diferents establiments de ciutats americanes per tal de determinar la ingesta d'una sèrie de contaminants a través de la dieta per la població.

Aquests tipus d'estudis s'estan realitzant també en altres països, especialment en els últims anys en que, degut a recents incidents d'alarma social, els tòxics alimentaris estan agafant cada cop un major protagonisme (Liem i cols., 2000; Kiviranta i cols., 2001).

Per tal de determinar la presència de certs contaminants a la dieta comuna dels catalans i veure si els nivells observats podien suposar un risc per la salut de la població, fer un seguiment d'aquests contaminants al llarg del temps i/o establir les mesures oportunes per reduir els riscos en cas de que fos necessari, l'any 2000 es va començar un ampli projecte del qual el present treball en forma part.

Els contaminants avaluats inclouen una sèrie de compostos que, pel seu interès toxicològic i la seva possible presència als aliments, poden suposar un risc per la salut de les persones. Aquests compostos són els següents:

1. Dibenzo-p-dioxines i dibenzofurans policlorats (PCDD/Fs)
2. Bifenils policlorats (PCBs)
3. Difenil èters polibromats (PBDEs)
4. Difenil èters policlorats (PCDEs)

Tots ells formen part dels anomenats compostos orgànics persistents (COPs). Tenen la característica de ser resistents a la degradació, i per tant molt persistents al medi ambient, i amb facilitat per acumular-se a la cadena alimentària.

2. DESCRIPCIÓ DELS COMPOSTOS AVALUATS

2.1. Dioxines i furans (PCDD/PCDFs)

Les dibenzo-p-dioxines (PCDD) i els dibenzofurans (PCDF) policlorats, comunament coneguts en conjunt com a dioxines, són xenobiòtics de gran interès mediambiental degut al seu important potencial tòxic (fins i tot a concentracions molt baixes), la seva gran resistència a la degradació i la seva facilitat en bioacumular-se (Coleman i cols., 1997; Fielder, 1998 i 1999). Són un grup de compostos orgànics altament lipofílics i molt persistents al medi ambient (Hutzinger i cols., 1989).

La primera dioxina clorada va ser sintetitzada al 1872 per Mertz i Weith, però la seva estructura no es va conèixer fins al 1957 (Gilman i Dietrich, 1957; Bordado i col., 1999). En aquell mateix any es va sintetitzar la 2,3,7,8-TCDD. En tots dos casos, els tècnics de laboratori van ser hospitalitzats.

El primer efecte a gran escala sobre la salut de les persones degut a les dioxines es va donar l'any 1949 amb una explosió a la planta química de Montsanto, Virginia, a on es fabricava l'herbicida 2,4,5-triclorofenol. Al 1968 a Yusho, Japó, més de 2000 persones van patir enverinament pel consum d'oli d'arròs contaminat amb dioxines (Yoshimura, 2003). A Seveso, Itàlia, l'any 1976, degut a un incident a la fàbrica de pesticides ICMESA, es va alliberar un núvol tòxic amb dioxines que va afectar nombroses persones i animals. Més recent, i afectant directament la cadena alimentària, és l'incident dels "pollastres belgues", en el que pinsos destinats a l'alimentació de pollastres es van veure contaminats per dioxines i PCBs procedents de residus d'olis industrials utilitzats en la seva fabricació (Van Larebeke i cols., 2001).

Tots aquests episodis mostren que els PCDD/Fs poden ser encara actualment una causa important de risc de contaminació accidental de la cadena alimentària. Per això, és important establir mesures de control dels nivells d'aquests contaminants als aliments, i en el seu origen, al medi ambient.

En els últims anys s'han realitzat en diferents països, nombrosos estudis per avaluar la contaminació dels aliments per dioxines i furans, i estimar l'exposició humana a aquests contaminants. Les dades obtingudes mostren, en general, una tendència a la reducció amb el temps de la ingesta de dioxines a través de la dieta (Vieth i cols., 2000; Kiviranta i cols., 2001; Tsutsumi i cols., 2001).

2.1.1. Característiques generals

La paraula "dioxines" engloba, en realitat, una família de 210 congèneres, 75 corresponents a les dioxines pròpiament dites (PCDDs) i 135 corresponents als furans (PCDFs), amb diferent nombre i/o posició d'àtoms de clor als anells aromàtics. L'estructura general d'aquests compostos es mostra a la Figura 1. El nombre d'àtoms de clor pot oscil·lar entre 1 (monoclorodibenzodioxines o furans) i 8 (octaclorodibenzodioxines o furans).

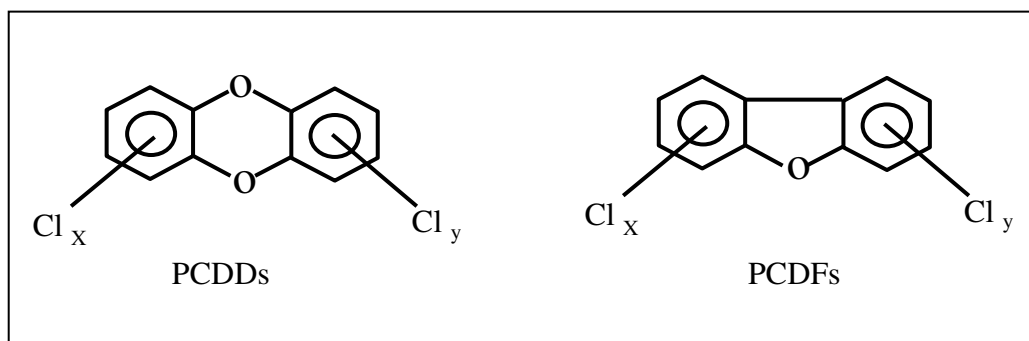


Figura 1. Estructura de les dioxines i furans.

Les dioxines es troben al medi ambient com a mesclades de diferents congèneres i la seva toxicitat individual pot variar de l'ordre de 1000 vegades d'uns als altres. És per això, que a l'hora d'avaluar els riscos deguts a l'exposició a aquestes substàncies, es van definir, als anys 80, els conceptes d'equivalent tòxic (TEQ) i factor d'equivalència tòxica (TEF) (Kutz i cols., 1990). Aquest criteri proporciona un sistema relativament senzill d'avaluar la toxicitat global de les dioxines.

Els congèneres de major toxicitat són els 17 que presenten els àtoms de clor en les posicions 2,3,7 i 8 de la molècula, dels quals 7 pertanyen a les PCDDs i 10 als PCDFs, sent el congènere més tòxic la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD) (Wu i cols., 2001) (Figura 2), a la qual es refereix la toxicitat de tots els altres. Així doncs, als 17 congèneres més tòxics se'ls hi assigna un factor d'equivalència tòxica relatiu a la TCDD, que té (per conveni) un TEF igual a la unitat. Aquest valor, oscil·la entre 0.0001 per l'OCDD i OCDF i 1 per la 2,3,7,8-TCDD i l'1,2,3,7,8-PeCDD. Els 193 congèneres restants presenten una toxicitat molt més baixa, i es considera que la seva contribució a la toxicitat global de la barreja és pràcticament nul·la. Per això els seus respectius TEFs tenen assignat un valor igual a 0. (Fielder i Hutzinger, 1990; OECD, 1994a).

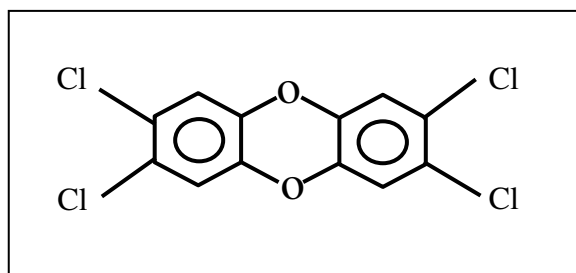


Figura 2. Estructura de la 2,3,7,8-TCDD

Així, la toxicitat global de les dioxines s'expressa en equivalents tòxics (TEQs). Aquests es calculen amb el sumatori de multiplicar el TEF de cada congènere ($TEF_{i,j}$) per la seva concentració en la mescla ($C_{i,j}$), segons la fórmula següent:

$$TEQ = \sum (TEF_{iPCDD} \cdot C_{iPCDD} + TEF_{jPCDF} \cdot C_{jPCDF})$$

A la Taula 1 es mostren els factors d'equivalència tòxica establerts per l'OMS al 1998 (OMS-TEF) (Van Leeuwen i cols., 2000) pels 17 congèneres de dioxines i furans substituïts en posicions 2,3,7,8. A la vegada, la Taula 2 presenta els factors internacionals d'equivalència tòxica establerts per l'OTAN (I-TEQ).

Taula 1. Factors d'equivalència tòxica establerts per l'OMS per dioxines i furans.

<i>Congènere</i>	<i>OMS-TEF</i>	<i>Congènere</i>	<i>OMS-TEF</i>
2,3,7,8-TCDD	1	2,3,7,8-TCDF	0.1
1,2,3,7,8-PeCDD	1	1,2,3,7,8-PeCDF	0.05
		2,3,4,7,8-PeCDF	0.5
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1	1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.1	1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1	1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.1
		2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.01	1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.01
		1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.01
OCDD	0.0001	OCDF	0.0001

Taula 2. Factors d'equivalència tòxica establerts per l'OTAN per dioxines i furans.

<i>Congènere</i>	<i>I-TEF</i>	<i>Congènere</i>	<i>I-TEF</i>
2,3,7,8-TCDD	1	2,3,7,8-TCDF	0.1
1,2,3,7,8-PeCDD	0.5	1,2,3,7,8-PeCDF	0.05
		2,3,4,7,8-PeCDF	0.5
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1	1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.1	1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1	1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.1
		2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.01	1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.01
		1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.01
OCDD	0.001	OCDF	0.001

2.1.2. Fonts i vies d'exposició

Les PCDD/Fs no són creades intencionadament pels homes. El seu origen pot ser molt divers, però principalment es formen en processos de combustió o incineració en presència de clor, tals com el blanquejat del paper, les incineradores de residus urbans o industrials o les plantes cimenteres (Fielder, 1996; Baker i Hites, 2000; Vikelsoe i Johansen, 2000; Buekens i cols., 2001). La Taula 3 presenta un resum de les principals fonts de dioxines.

Taula 3. Principals fonts de dioxines.

Fonts industrials

Processos químics industrials diversos

Indústria paperera

Processos metal·lúrgics

Reactivació de carbó granular

Neteja en sec

Processos de combustió

Fonts estacionàries

Incineració de residus municipals

Incineració de residus industrials

Incineració de residus sanitaris

Incineració de llots d'aigües residuals

Reciclatge de residus metàl·lics

Fonts difuses

Automòbils

Calefaccions domèstiques

Incendis forestals

Cigarrets

Fonts accidentals

Incendis de PCBs

Incendis de PVC

Altres fonts secundàries

Degut a la notable toxicitat de les dioxines i furans en humans (Kogevinas i Janer, 2000; Kogevinas, 2001; Steenland i cols., 2001), aquests compostos arriben a tenir cada cop més importància en el camp de la salut pública.

L'exposició humana a les dioxines pot ser per múltiples rutes. Nombrosos estudis mostren que més del 95% d'exposició és per ingesta a través dels aliments. Per tant, la dieta es considera la principal via d'exposició a aquests compostos (Fries, 1995; Sweetman i cols., 2000).

Domingo i col·laboradors, l'any 2002, van estimar que per una població resident a les rodalies de planta incineradora de residus urbans de Montcada i Reixac (Barcelona), més del 98% de l'exposició a dioxines era deguda a la ingesta d'aliments. Com a vies menys importants, les PCDD/PCDFs també poden arribar al nostre organisme per inhalació o per contacte dèrmic.

Les dioxines emeses al medi ambient per diferents fonts, arriben a la cadena alimentària per transport de les emissions atmosfèriques, per deposició en sòls i plantes, i a través de l'aigua (Harrad i Jones, 1992; Rappe, 1992). També poden arribar als aliments de consum humà per contaminació dels pinsos i productes d'alimentació animal. Degut a la seva gran lipofília i persistència, tenen tendència a acumular-se en el teixit adipós tant dels humans com dels animals. Dins dels aliments, la principal font de dioxines són els productes d'origen animal amb un elevat contingut en greixos, així com el peix i marisc (Fries, 1995; Schechter i cols., 2001).

2.1.3. Toxicocinètica

La toxicocinètica de les dioxines i altres molècules de característiques similars anomenades "dioxin-like" (tipus dioxina) ve determinada per tres característiques principals: la seva lipofília, el metabolisme i la unió al citocrom P4501A al fetge (Van Birgelen i Van den Berg, 2000).

La lipofília augmenta amb el grau de cloració de les dioxines i controla l'absorció, la distribució als teixits i l'eliminació. Així, l'OCDD tindrà una major afinitat que la TCDD pels teixits amb més greix (Thoma i cols., 1990). La inducció del citocrom P4501A, està parcialment controlada per la unió de les molècules al receptor d'hidrocarburs aromàtics (AhR). Això fa que hi hagi un segrest de la TCDD per part del fetge i que les concentracions d'aquesta disminueixin en la resta de teixits. Les dioxines i furans amb un grau de cloració més elevat tenen una major afinitat pel fetge que pel teixit adipós.

L'absorció percutànea de les dioxines i productes relacionats és mínima i molt lenta, per la qual cosa, el simple contacte físic no és suficient perquè s'absorbeixi. Per contra, si sembla haver-hi un alt grau d'absorció transpulmonar, el que indica la possibilitat d'absorció de partícules aèries procedents de diverses fonts d'emissió. L'exposició a TCDD a través de la dieta o en un vehicle oliós condueix a un nivell d'absorció oral que pot superar el 90%.

Un cop absorbides, i degut al seu caràcter lipòfil, les dioxines s'acumulen a l'organisme durant mesos o anys, especialment al fetge i teixit adipós. Això implica que una dosi o exposició única a TCDD suposarà, degut a la seva acumulació a l'organisme, una font d'exposició durant un llarg període de temps. La semivida d'eliminació és d'entre 5 i 11 anys (Michalek i cols., 1996) i s'ha observat que augmenta amb l'edat, probablement degut a la major acumulació al teixit adipós i la disminució del metabolisme (Flesch-Janys i cols., 1996).

La TCDD pot ser metabolitzada, encara que de forma molt lenta, i alguns dels seus metabòlits es podrien veure implicats en algun dels seus efectes tòxics.

Les dioxines s'excreten principalment per les femtes (més del 50%), però també, encara que en un percentatge molt més petit, per la orina i l'aire expirat. Una altra via important d'excreció és a través de la llet materna, la qual pot suposar una font d'exposició pels nadons en el període d'alletament. S'ha observat una important

reducció de dioxines a l'organisme en mares que donen el pit als seus fills, especialment en les primípare (Abraham i cols., 1996).

2.1.4. Toxicologia

Les dioxines exerceixen la seva acció a través de la interacció amb una proteïna intracel·lular específica: el receptor d'hidrocarburs aromàtics AhR (Birnbaum, 1994; Van den Berg i cols., 2000; Wu i cols, 2001). Cal la unió amb aquest receptor perquè es desencadenin els efectes tòxics: inducció enzimàtica, immunotoxicitat, efectes sobre la reproducció i sobre el sistema endocrí, toxicitat embriofetal, cloracnè, carcinogènesi, etc. Observant els mecanismes d'acció coneguts, es troben moltes similituds amb els mecanismes propis d'accions hormonals, per la qual cosa, les dioxines es poden considerar "disruptors endocrins" (Birnbaum, 1994; Seta i cols., 2000; Van Leeuwem i cols., 2000, Amaral, 2002).

En animals, la TCDD es capaç de produir efectes teratogènics, així com alteracions cutànies i capil·lars, renals, i avortaments espontanis. També s'ha demostrat que la TCDD administrada a nivells elevats i durant llargs períodes de temps en rates i ratolins actua com a agent carcinogènic.

La toxicitat aguda de dioxines en humans només es coneix parcialment a curt termini. Els principals signes i símptomes són els següents:

- Cutanis: cloracnè (erupcions i/o irritacions a la pell amb aparició de pústules), hiperqueratosi, hiperpigmentació.
- Sistèmics: anorèxia i pèrdua de pes, lleugera fibrosi hepàtica, problemes digestius, dolors musculars i articulars, pielonefritis, cistitis hemorràgica, immunodepressió.
- Neurològics i físics: disfunció sexual, problemes visuals, fatiga, mal de cap, pèrdua de memòria, pèrdua d'audició, olfacte i tacte, depressió, irritabilitat, trastorns de la son.
- Altres: Irritació ocular i conjuntivitis.

Basant-se en dades epidemiològiques en poblacions humanes exposades i en assajos biològics amb animals d'experimentació, la IARC (Agència Internacional de Recerca en Càncer) va classificar al 1997, el congènere més tòxic de les dioxines, la 2,3,7,8-tetraclordibenzo-p-dioxina o TCDD, com a conegut agent cancerígen per als humans (grup 1 de la classificació de la IARC) (McGregor i cols., 1998).

2.1.5. Normativa

Al desembre de 1990, l'OMS va establir una ingesta diària tolerable (TDI) de 10 pg/kg pes corporal per la TCDD, basada en l'hepatotoxicitat, efectes sobre la reproducció i immunotoxicitat en animals d'experimentació, i utilitzant dades de toxicocinètica en animals i humans (WHO, 1991). Tanmateix, al maig de 1998, tenint en compte noves dades toxicològiques i epidemiològiques, la ingesta diària tolerable de dioxines (TEQ) prèviament establerta va ser revisada i es va establir un nou valor dins un rang de 1-4 pg/kg pes corporal aplicable als efectes tòxics generals (diferents del càncer) (Van Leeuwen i cols., 2000). Aquesta TDI es refereix a la dosi diària ingerida durant tota la vida (o períodes molt llargs de temps), i el fet de superar aquesta ingesta en un moment puntual no té perquè causar efectes adversos per la salut.

Recentment també, al 2001, el Comitè Científic d'Aliments de la Comissió Europea, per tal d'establir mesures protectores de la salut pública a nivell de la cadena alimentària, va regular els continguts de PCDD/PCDFs en aliments per consum humà i pinsos, distingint en tres límits o nivells:

- Nivells “blanc” o objectiu: Són els nivells per sota dels quals haurien d'estar les concentracions de PCDD/Fs en aliments i pinsos per tal de reduir al màxim l'exposició humana i que impliquessin una ingesta total setmanal d'aquests contaminants per sota dels 14 pg TEQ/kg que proposa la Comissió.

- Nivells d'acció: Són concentracions de dioxines i furans en aliments i pinsos que actuarien com a “eina d'avís”, és a dir, indicarien que existeixen nivells superiors als desitjats d'aquests contaminants. Amb aquests nivells s'haurien de dur a terme investigacions i accions per reduir o eliminar els focus de contaminació d'aquests productes.
- Nivells màxims: Es tracta de la concentració màxima estricta de dioxines i furans en aliments i pinsos. Els aliments o pinsos que tinguin concentracions superiors a aquests valors no poden ser comercialitzats pel seu consum.

La Taula 4 mostra els nivells màxims i nivells d'acció proposats per la Comissió Europea per diferents grups d'aliments de consum humà.

Tanmateix, aquesta Comissió estableix una ingesta setmanal tolerable de dioxines i PCBs “dioxin-like” de 14 pg/kg pes corporal (European Commission, 2001).

El Comitè mixt de la FAO/OMS expert en additius alimentaris (JECFA) va proposar, al juny de 2001, una ingesta mensual tolerable per dioxines i PCBs “dioxin-like” de 70 pg OMS-TEQ/kg pes corporal, tenint en compte que aquests compostos exerceixen principalment la seva toxicitat degut a l'acumulació a l'organisme, i no com a resultat de la ingesta diària.

Taula 4: Nivells màxims i nivells d'acció (pg OMS-TEQ/kg greix) proposats per la Comissió Europea per diferents tipus d'aliments.

Grup d'aliments	Nivell màxim	Nivell d'acció
Tubercles	-	$4 \cdot 10^{2*}$
Vegetals	-	$4 \cdot 10^{2*}$
Llegums	-	$4 \cdot 10^{2*}$
Cereals	-	$4 \cdot 10^{2*}$
Fruites	-	$4 \cdot 10^{2*}$
Peix blanc	$4 \cdot 10^{3*}$	$3 \cdot 10^{3*}$
Marisc	$4 \cdot 10^{3*}$	$3 \cdot 10^{3*}$
Peix blau	$4 \cdot 10^{3*}$	$3 \cdot 10^{3*}$
Peix en llauna	$4 \cdot 10^{3*}$	$3 \cdot 10^{3*}$
Porc i derivats	1	0.6
Pollastre	2	1.5
Vedella i derivats	3	2
Xai	3	2
Ous	3	2
Llet sencera	3	2
Llet semidesnatada	3	2
Derivats làctics	3	2
Oli	0.75	0.5
Margarina	0.75	0.5

*Els marcats amb asterisc estan expressats en pg OMS-TEQ/kg pes fresc.

2.2. Bifenils policlorats (PCBs)

Els PCBs no es troben de manera natural al medi ambient, sinó que són substàncies generades en processos tecnològics. Es van sintetitzar per primera vegada a un laboratori l'any 1929 als Estats Units. El resultat de la síntesi és una mescla de compostos o congèneres i les seves propietats depenen del grau de cloració.

2.2.1. Característiques generals

Els bifenil policlorats (PCBs) són una família de compostos orgànics sintètics molt persistents al medi ambient. Aquesta família està formada per 209 congèneres diferents, segons el nombre d'àtoms de clor i la seva posició en la molècula (Figura 3).

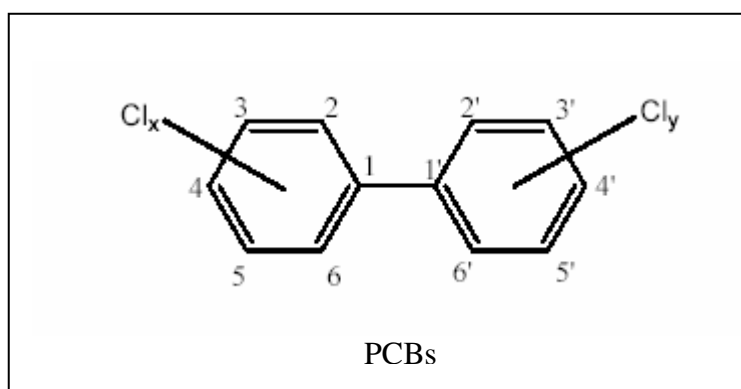


Figura 3. Estructura dels bifenils policlorats.

A la Figura 3 es poden observar les numeracions de les diferents posicions dels àtoms de clor. Les posicions 2, 2', 6 i 6' s'anomenen posicions *orto*; les 3, 3', 5 i 5' són les posicions *meta*, i les posicions 4 i 4' s'anomenen *para*. A més, els anells de benzè poden girar al voltant de la seva unió. D'aquesta manera tindrem els PCBs planars: amb els dos benzens en el mateix pla, i els PCBs no-planars: amb els anells

de benzè formant un angle de 90° o diferent. Els PCBs substituïts en posicions diferents a les *orto*, així com els *mono-orto* PCBs tenen una configuració planar i es coneixen com a PCBs coplanars.

Per tal de facilitar la seva identificació, els 209 congèneres diferents dels PCBs tenen assignada una numeració (de l'1 al 209) segons el número d'àtoms de clor i la posició que aquests ocupen. D'aquesta manera, els PCBs menys substituïts tenen un número més baix, i els congèneres amb més àtoms de clor, més alt.

El nombre i la posició dels àtoms de clor determina les propietats i el comportament ambiental de cadascun dels congèneres. Alguns dels PCBs amb menys de 4 àtoms de clor són bastant biodegradables. En general, els PCBs són estables tèrmicament, químicament i biològicament, i tenen una elevada constant dielèctrica. Són insolubles en aigua i es poden barrejar fàcilment amb olis. (ATSDR, 2000).

Els PCBs es troben al medi ambient en forma de mescles de varis congèneres i no com a congèneres aïllats. Al 1998, l'OMS va identificar 12 congèneres de PCBs com a "dioxin-like", és a dir que tenen un mecanisme de toxicitat similar al de les dioxines (Van Leeuwen i cols., 2000).

Al igual que amb les dioxines, la toxicitat dels PCBs "dioxin-like" s'expressa en equivalents tòxics (TEQ). Cada congènere té assignat un factor equivalent de toxicitat (TEF), relatiu a la dioxina més tòxica (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina). Tenint en compte que les dioxines, furans i PCBs es troben generalment formant una mescla, la toxicitat total (TEQ) es calcula amb el sumatori de la concentració de cada congènere de PCDDs, PCDFs i PCBs ($C_{i,j,k}$) dins la mescla, multiplicat pel seu respectiu TEF ($TEF_{i,j,k}$):

$$TEQ = \sum (TEF_{i_{PCB}} \cdot C_{i_{PCB}} + TEF_{j_{PCDD}} \cdot C_{j_{PCDD}} + TEF_{k_{PCDF}} \cdot C_{k_{PCDF}})$$

A la Taula 5 es presenten els factors d'equivalència tòxica establerts per l'OMS pels 12 congèneres de PCBs “dioxin-like”.

Taula 5: Factors d'equivalència tòxica per PCBs establerts per l'OMS

<i>Congènere</i>	<i>OMS-TEF</i>	<i>Congènere</i>	<i>OMS-TEF</i>
<i>Non-ortho PCBs</i>		<i>Mono-ortho PCBs</i>	
PCB-77	0.0001	PCB-105	0.0001
PCB-81	0.0001	PCB-114	0.0005
PCB-126	0.1	PCB-118	0.0001
PCB-169	0.01	PCB-123	0.0001
		PCB-156	0.0005
		PCB-157	0.0005
		PCB-167	0.00001
		PCB-189	0.0001

2.2.2. Fonts i vies d'exposició

La principal característica per la qual els PCBs s'han utilitzat, és la gran capacitat que tenen de resistència al foc. Han estat comercialitzats com a mescleres de varis congèneres per ser utilitzats com a refrigerants o lubricants en aparells elèctrics com per exemple, transformadors o termòstats. S'han utilitzat durant molts anys en nombroses aplicacions industrials, fabricació d'adhesius, vernissos, plastificadores, alguicides i molusquicides (Vallack i cols., 1998).

Entre 1929 i 1977 es van produir en tot el món un total d'un milió dos-centes mil tones de PCBs. Per les seves característiques de resistència al foc, la majoria dels olis dielèctrics amb PCBs es van utilitzar fonamentalment en llocs amb alt risc d'incendi, com ara plantes industrials o petroquímiques (Mastrantonio, 2000).

Per la seva persistència al medi ambient i el seu caràcter acumulatiu, els PCBs produeixen un fort impacte ambiental, que s'uneix amb una potencial toxicitat per als humans. Per això, l'any 1977 es va prohibir als Estats Units la fabricació i ús d'aquests compostos (Aoki, 2001).

Degut a la seva potencial toxicitat en humans, el Departament d'Indústria, Comerç i Turisme de la Generalitat de Catalunya, seguint la Directiva 85/467 de la Unió Europea, dictà una Ordre (DOGC, 1986) en la que es prohibeix la utilització en instal·lacions industrials d'aparells o fluids que continguin PCBs (a excepció dels monoclorats i diclorats).

Tot i aquestes normatives i prohibicions, actualment encara es detecten quantitats elevades de PCBs al medi ambient, no només per la seva persistència, sinó per l'alliberació que es segueix produint dels aparells o residus que encara contenen aquest tipus de substàncies i/o per processos de reciclatge (Alcock i cols., 1999; Chiarenzelli i cols., 2001; Sweeney i cols., 2001). Els aparells elèctrics antics són una de les fonts més importants de PCBs (transformadors, neveres, televisors, llums fluorescents...).

Una vegada els PCBs són alliberats al medi ambient, es dispersen per l'aire i arriben al sòl, la vegetació i l'aigua, i d'aquesta manera, passen també a la cadena alimentària.

L'exposició humana a PCBs es pot donar per via inhalatòria (especialment durant l'activitat industrial), per via oral o per contacte a través de la pell. Està força documentat que la principal via d'exposició humana és a través de la dieta. Dins els aliments, les fonts més importants d'aquests contaminants són els que tenen un alt contingut en greix, com la carn i els derivats làctics, els ous i especialment el peix i marisc (Avkhimenko, 2000; Kitamura i cols., 2000, Kiviranta i cols., 2001).

Així doncs, els PCBs arriben a l'organisme, principalment, per la ingesta d'aliments contaminats amb les mescles comercials d'aquest compostos (Kreis, 1985; Rose i cols., 2001; Shadel i cols., 2001). Es poden detectar en el teixit adipós, sang i llet materna de la població general (Chu i cols., 2003).

2.2.3. Toxicocinètica

Les dades relatives a la toxicocinètica dels PCBs en humans es limiten a la informació obtinguda de casos d'ingesta d'aliments contaminats o d'exposició ocupacional per inhalació o contacte dèrmic (ATSDR, 2000).

Els PCBs es poden absorbir a través de la via oral, inhalació o contacte dèrmic. En animals de laboratori, quan s'administren PCBs per via oral, l'absorció és important, però molt menys relevant quan l'administració és dèrmica o per inhalació.

Degut a la seva naturalesa lipofílica, els PCBs, especialment els de major grau de cloració, tendeixen a acumular-se en els teixits més greixosos de l'organisme. Les majors quantitats de PCBs es troben en el fetge (Chu i cols., 2003), el teixit adipós, la pell i la llet materna.

Els PCBs es metabolitzen al fetge pel citocrom P450. Alguns dels metabòlits dels PCBs s'eliminen per les femtes en pocs dies, però d'altres romanen a l'organisme durant mesos. Els PCBs no metabolitzats s'acumulen durant anys majoritàriament al teixit adipós i al fetge, però es poden trobar també petites quantitats en altres òrgans i teixits. Els PCBs i alguns dels seus metabòlits creuen la placenta.

La principal via d'eliminació dels PCBs es la fecal, mentre que molts dels seus metabòlits es troben a la orina i la bilis. Una altra important via d'eliminació és la llet materna. Degut a l'excreció de PCBs per la llet materna, els nadons poden estar exposats a aquests tòxics durant el període d'alletament (Guvenius i cols., 2003).

2.2.4. Toxicologia

La toxicitat dels PCBs bé determinada en gran part pel nombre d'àtoms de clor i la posició que aquests ocupen en la molècula. Els congèneres de major toxicitat són els PCBs coplanars, que constitueixen un 6% de tots els congèneres possibles dels PCBs.

La toxicitat aguda dels PCBs és relativament baixa. Els seus efectes adversos vindrien més determinats per la seva acumulació a l'organisme i l'exposició durant llargs períodes de temps.

A l'hora de parlar de la toxicitat dels PCBs, cal distingir entre els PCBs "dioxin-like"; és a dir, els que tenen efectes semblants a les dioxines, que actuen principalment com a disruptors endocrins i la resta. Tot i això, normalment es troben al medi ambient com a mescles de varis congèneres que actuen de manera conjunta.

Les mescles comercials de PCBs tenen un ampli espectre d'efectes tòxics. Molts d'aquests efectes tenen una gran similitud amb els causats per la 2,3,7,8-TCDD (Safe, 1994; Kimbrough, 1995). Alguns efectes adversos sobre la salut que han estat associats als PCBs són el cloracnè en adults i canvis immunològics i en el neurocomportament en nens (ATSDR, 2000).

En animals d'experimentació, l'exposició a PCBs produeix disfuncions reproductives, immunosupressió i trastorns de comportament i aprenentatge (Lemesh, 1992; Kimbroug, 1995). L'exposició perinatal a aquests compostos s'ha associat amb dèficits cognitius tant en animals com en humans (Walkowiak i cols., 2001; Gilbert, 2003). Els nens nascuts de mares exposades a PCBs, tenen un pes més baix al néixer que els nascuts de mares no exposades, i presenten alteracions en el comportament durant els primers anys de vida. Alguns estudis realitzats a Suècia amb dones embarassades de famílies de pescadors mostren associació entre l'elevat consum de peix contaminat amb PCBs procedent del mar Bàltic i un baix pes al néixer dels nounats (Rylander i cols. 1996; 1998).

L'Organització de les Nacions Unides (ONU), a través de l'OMS, ha conclòs que segons el grau de cloració i el temps d'exposició, els PCBs produeixen efectes adversos tals com com cloracnè, increment de secrecions oculars, edemes i dolors abdominals (malaltia de Yusho) (Aoki, 2001).

L'exposició aguda a alts nivells de PCBs pot produir acné o erupcions cutànies. Estudis realitzats amb persones exposades laboralment a aquests tòxics, mostren que els PCBs causen irritació nasal i pulmonar, així com alteracions gastrointestinals, hepàtiques i hematològiques, depressió i fatiga (ATSDR, 2000). Alguns PCBs alteren l'acció d'hormones tiroidees i/o d'altres glàndules endocrines que poden afectar el creixement, el desenvolupament i la reproducció.

Els PCBs produeixen càncer en animals (ATSDR, 2000). Encara que no està demostrat que aquestes substàncies causin càncer en humans, tant l'EPA (Agència Americana de Protecció Mediambiental), com la IARC (Agència Internacional de Recerca en Càncer), classifiquen els PCBs com a probables carcinògens en humans (categoria 2A), és a dir, són substàncies que tenen poca evidència de tenir relació causal de càncer en humans, però que presenten suficient evidència en estudis realitzats amb animals de laboratori (IARC, 1995). Altrament, alguns congèneres tenen efectes estrogènics i poden estar associats amb un augment del risc de patir càncer de mama (Negri i cols., 2003).

2.2.5. Normativa

Per la suma de PCBs no existeixen límits de ingesta màxima, però la FDA al 1996 va establir certs límits tolerables de concentració de PCBs per alguns aliments determinats (Taula 6) (ATSDR, 2000).

Pels PCBs “dioxin-like”, juntament amb les dioxines, l'OMS va establir, al 1998, una Ingesta Diària Tolerable (TDI) de 1-4 pg TEQ/kg pes corporal pels efectes tòxics generals diferents del càncer (Van Leeuwen i cols., 2000).

Taula 6. Límits tolerables de concentracions de PCBs establerts per la FDA en aliments.

Tipus d'aliment	Nivell tolerable
Ous	$0.3 \cdot 10^6$ ng/kg pes fresc
Llet	$1.5 \cdot 10^6$ ng/kg greix
Derivats làctics	$1.5 \cdot 10^6$ ng/kg greix
Peix i marisc	$2 \cdot 10^6$ ng/kg pes fresc
Aviram	$3 \cdot 10^6$ ng/kg greix
Carn vermella	$3 \cdot 10^6$ ng/kg greix

El Comitè Científic d'Aliments de la Comissió Europea proposa, al 2001, una ingesta setmanal tolerable de dioxines i PCBs "dioxin-like" de 14 pg TEQ/kg pes corporal (European Commission, 2001). A la vegada, el Comité mixt de la FAO/OMS expert en additius alimentaris (JEFCA), al juny del mateix any, estableix una ingesta mensual tolerable per aquests compostos de 70 pg TEQ/kg pes corporal.

En quant a les dosis de referència (RfD) per via oral, l'EPA (ATSDR, 2000) fa diverses propostes per algunes de les barreges comercials de PCBs (Aroclors):

- Aroclor 1254: $2 \cdot 10^{-5}$ mg/kg-dia
- Aroclor 1016: $7 \cdot 10^{-5}$ mg/kg-dia

També per exposició oral, l'ATSDR estableix uns nivells de risc mínim per PCBs (*minimal risk levels*: estimació de l'exposició humana a un agent tòxic que no presenta un risc apreciable de patir efectes adversos no cancerígens per la població exposada durant un cert període de temps) de:

- 0.03 µg/kg/dia (exposició oral perllongada: 15-364 dies)
- 0.02 µg/kg/dia (exposició oral crònica: ≥ 365 dies)

2.3. Difenil éters polibromats (PBDEs)

Els difenil éters polibromats (PBDEs) són un grup de compostos aromàtics, persistents al medi ambient i amb una potencial toxicitat per als humans. Degut a les seves propietats de resistència al foc, s'utilitzen com a retardants de flama; és a dir, per evitar el risc de focs accidentals en materials inflamables, com plàstics o polímers sintètics (WHO, 1997). Com a conseqüència del seu elevat ús industrial i la seva ampla distribució al medi ambient, els PBDEs es troben en nivells quantificables tant en animals, com en humans, i per tant en els diferents estrats de la cadena tròfica (De Wit, 2002).

Els PBDEs que es comercialitzen són, principalment, els pentaBDEs, octaBDEs i decaBDEs, però degut a que el seu procés de producció no és del tot selectiu, normalment es troben com a barreges de diferents homòlegs o congèneres (Sjödín i cols., 2003).

2.3.1. Característiques generals

Els difenil éters polibromats són un grup de compostos halogenats formats per dos fenils units per un àtom d'oxigen. Hi ha 209 congèneres diferents de PBDEs segons el nombre d'àtoms de brom i la seva posició dins la molècula. El nombre d'àtoms de Br pot variar des d'1 fins a 10, constituint així els diferents grups d'homòlegs. La Figura 4 mostra l'estructura general dels PBDEs, els quals són substàncies molt resistents a la degradació, tant física, com química, com biològica. Es tracta de compostos lipofílics, i la seva solubilitat en aigua és molt baixa, especialment pels congèneres més substituïts (Darnerud i cols., 2001). Aquestes propietats fan que els PBDEs es trobin àmpliament distribuïts al medi ambient i que tinguin una elevada persistència. Es bioacumulen de manera inversament proporcional al seu grau de bromació i es biomagnifiquen a la cadena alimentària.

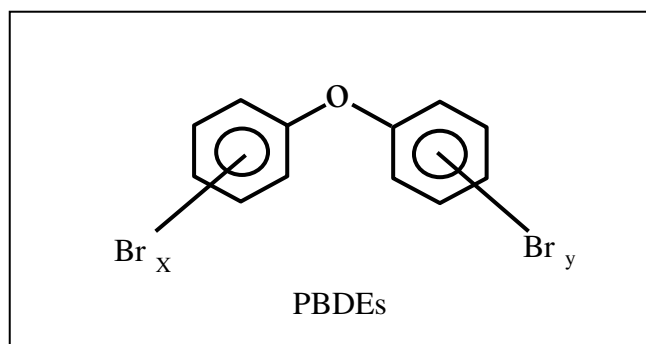


Figura 4. Estructura dels difenil éters polibromats

2.3.2. Fonts i vies d'exposició

Els PBDEs s'utilitzen com a retardants de flama en aparells elèctrics i electrònics (ordinadors, televisors, transformadors, interruptors...), material de construcció i tèxtil. En els últims 10-15 anys s'ha detectat un augment de la presència d'aquests compostos al medi ambient i en humans. En diversos estudis realitzats en diferents països, les concentracions més elevades de PBDEs s'han trobat en peixos i altres organismes aquàtics (Darnerud i cols., 2001; Otha i cols., 2002).

En humans, s'han trobat nivells significativament més elevats de PBDEs en persones exposades laboralment a aquests compostos, com ara tècnics d'ordinadors o treballadors de la indústria de la goma (Sjödín i cols., 1999; Thuresson i cols., 2002). Així i tot, en persones no exposades laboralment, també s'han detectat certes concentracions de PBDEs en sèrum, en teixit adipós o en mostres de llet materna (Meyronite Guvenius i cols., 2001; She i cols., 2002).

Una de les fonts d'alliberament de PBDEs al medi ambient és per volatilització degut a l'escalfament dels components elèctrics que els contenen. En la fabricació d'aquests, també es poden alliberar PBDEs a l'atmosfera. L'abocament de productes o residus amb PBDEs pot suposar una font de contaminació mediambiental a llarg termini (Darnerud i cols., 2001). La incineració de productes que contenen PBDEs o dels residus originats en la seva fabricació, és la font més important d'emissió

d'aquests compostos al medi ambient. Amb la combustió dels PBDEs es formen també, dibenzodioxines polibromades (PBDDs) i dibenzofurans polibromats (PBDFs), que són compostos molt similars als PBDEs però amb una major toxicitat.

La principal via per la que els PBDEs arriben als humans és a través dels aliments, principalment el peix i marisc i els productes amb alt contingut en greix (Wijesekera i cols., 2002). Lind i cols. (2002) van observar que la ingesta de PBDEs a través del peix suposava, aproximadament, dos terços de la ingesta total d'aquests compostos, i que una proporció important corresponia als peixos amb més greix.

Encara que la principal via d'exposició humana a PBDEs és la ingesta d'aliments, també cal considerar altres vies, com el contacte dèrmic i la inhalació. Wijesekera i cols. (2002), van realitzar un estudi on determinaven varis congèneres de PBDEs en aire, tant d'ambient domèstic, com laboral. Les concentracions més elevades es van detectar en una oficina amb nombrosos equips informàtics. Aquests investigadors van observar també, que l'exposició humana a PBDEs a través de l'aire inhalat corresponia aproximadament a un 27% del total. Knoth i cols. (2002) van detectar quantitats considerables de PBDEs en la pols de les bosses d'aspiradora d'una casa privada d'Alemanya.

2.3.3. Toxicocinètica

En animals de laboratori, s'ha observat que els PBDEs s'absorbeixen fàcilment per via oral. L'eliminació d'aquests compostos depèn del grau de substitució dels congèneres. En general, tant en ratolins mascles, com en femelles, la semivida d'eliminació augmenta amb el grau de bromació. La bioacumulació es dona, principalment, en el teixit adipós. Els congèneres amb més àtoms de brom són els més altament metabolitzats, encara que no hi ha evidències de que en aquest procés es formin congèneres menys substituïts (Hakk i Letcher, 2003).

Els decaBDEs, degut al seu elevat pes molecular, s'absorbeixen molt poc pel tracte gastrointestinal dels mamífers, i per tant, la seva bioacumulació és poc

probable. Quant més àtoms de brom tingui la molècula més difícil és la seva absorció. Els octaBDEs, també s'absorbeixen molt poc, encara que s'han detectat certes quantitats en teixit adipós humà. D'altra banda, els pentaBDEs són més persistents, s'absorbeixen amb més facilitat, i per tant presenten una major capacitat de bioacumulació i biomagnificació (Darnerud i cols., 2001).

En mostres de sang de persones laboralment exposades a PBDEs a Suècia, es va observar que la semivida d'eliminació d'aquests compostos anava des d'una setmana fins a tres mesos, pels congèneres BDE-209 i BDE-183, respectivament (Hagmar i cols., 2000).

La via d'excreció majoritària és a través de les femtes, però una petita part s'elimina per l'orina, l'aire expirat o la llet materna, sent aquesta última una possible font d'exposició pels nadons en període d'alletament (Darnerud i cols., 2001).

2.3.4. Toxicologia

Els efectes tòxics dels PBDEs depenen tant del tipus de compost de que es tracti, com de la dosi i el temps d'exposició. Molts dels estudis experimentals per veure els efectes tòxics dels PBDEs s'han realitzat mitjançant mesclures comercials d'aquests productes, encara que també es troben d'altres amb congèneres aïllats. En general, els pentaBDEs causen efectes adversos a dosis comparativament més baixes que els decaBDEs. Dels PBDEs que es comercialitzen, els decaBDEs són els que presenten una menor toxicitat (Darnerud, 2003).

A la bibliografia, es troben estudis de toxicitat *in vitro* (amb cultius cel·lulars) i *in vivo* (amb animals d'experimentació), sobretot pels decaBDEs. Aquest grup de congèneres, probablement degut a la seva menor absorció per l'organisme, posseeix una toxicitat més baixa que els altres grups de PBDEs (Darnerud i cols., 2001).

Hi ha encara molt poques dades sobre la toxicitat dels PBDEs en humans. Els òrgans diana dels PBDEs són el fetge, el ronyó i la glàndula tiroides. S'han realitzat alguns estudis de sensibilitat dèrmica d'alguns decaBDEs comercials amb voluntaris humans. Cap dels estudis realitzats va mostrar evidències de sensibilitat a aquest nivell (Norris i cols., 1975; WHO, 1994).

En animals de laboratori, els principals efectes dels pentaBDEs es donen en el desenvolupament neuroconductual, encara que també actuen a nivell d'hormones tiroidees. Tanmateix, els octaBDEs presenten, principalment, toxicitat embriofetal, mentre que els decaBDEs causen certs efectes morfològics en tiroides, fetge i ronyó d'animals adults (Darnerud, 2003).

Branchi i cols. (2003), van observar que l'exposició a PBDEs en animals de laboratori, produïa hiperactivitat en adults i dèficits d'aprenentatge i memòria en nounats. Aquests resultats suggereixen que existeix un risc potencial d'alteracions de neurocomportament en humans per exposició neonatal a través de la llet materna.

Degut a la seva semblança amb les hormones tiroidees (T3 i T4), els PBDEs poden actuar com a disruptors hormonals i produir alguns efectes a aquest nivell, com ara alteracions o deficiències en el desenvolupament neural, o inclús neoplàsies o tumors benignes de la glàndula tiroidea (McDonald i cols., 2002). Degut a aquesta acció disruptora de les hormones tiroidees, les persones afectades d'hipotiroïdisme o tiroxinèmia, així com les dones embarassades o els nadons, són més susceptibles als potencials efectes tòxics dels PBDEs.

Igual que les dioxines, els PBDEs s'uneixen al receptor Ah, encara que amb una potència de l'ordre de sis vegades menor que la TCDD (2,3,7,8-tetracloro-p-dibenzodioxina). Per tant, els efectes deguts a aquesta unió, són molt menys importants.

Només existeixen estudis de carcinogènesi en animals de laboratori amb els decaBDEs, i no mostren una clara evidència de produir càncer. Conseqüentment, la

IARC classifica els PBDEs dins el Grup 3 (no classificable com a cancerigen en humans) (IARC, 1990).

2.3.5. Normativa

No hi ha regulacions per PBDEs a nivell de seguretat laboral i alimentària ni de qualitat de l'aigua. L'OCDE proposa unes recomanacions per cada PBDE i limita l'exposició ocupacional (OECD, 1994b).

L'EPA (ATSDR, 2002) estableix una dosi de referència (RfD) per via oral, per alguns homòlegs de PBDEs:

- DecaPBDE: 0.01 mg/kg/dia
- OctaPBDE 0.003 mg/kg/dia
- PentaPBDE 0.002 mg/kg/dia

També per exposició oral, l'ATSDR estableix uns nivells de risc mínim per PBDEs (*minimal risk levels*: estimació de l'exposició humana a un agent tòxic que no presenta un risc apreciable de patir efectes adversos no cancerígens per la població exposada durant un cert període de temps) de:

- Exposició aguda: 0.03 mg/kg/dia
- Exposició perllongada: 0.007 mg/kg/dia
- Exposició crònica: 0.03 mg/kg/dia

2.4. Difenil èters policlorats (PCDEs)

Els difenil èters policlorats (PCDEs) són un grup de substàncies halogenades lipofíliques i molt persistents al medi ambient i, com a conseqüència, amb tendència a la bioacumulació. Es tracta de subproductes industrials que es troben en petites quantitats en molts ecosistemes (Rosiak i cols., 1997).

2.4.1. Característiques generals

Els difenil èters policlorats són compostos amb una estructura i unes propietats físiques similars als PCBs, però amb un àtom d'oxigen que uneix els dos grups fenil (Figura 5). Es tracta de compostos lipofílics amb una baixa solubilitat en aigua, resistent a la degradació i per tant persistents al medi ambient i bioacumulables (Koistinen, 2000).

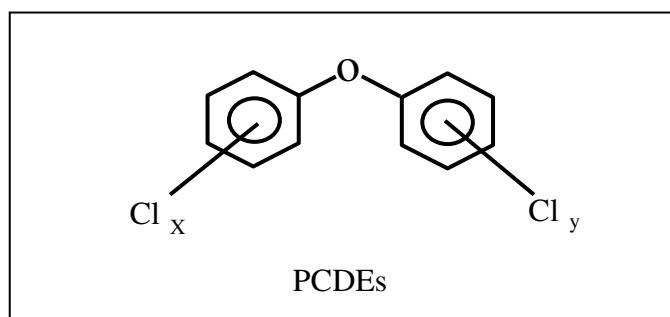


Figura 5. Estructura dels difenil èters policlorats

Els PCDEs són, a l'igual que els PCBs, una família de 209 congèneres amb diferent nombre i/o posició d'àtoms de clor a la molècula. El nombre d'àtoms de clor pot anar d'1 (monoPCDEs) a 10 (decaPCDEs). Encara que el sistema de numeració de les molècules de PCDEs i PCBs és la mateixa, les dues classes de compostos són essencialment diferents (de Boer i Denneman, 1998).

Donada la similitud del mecanisme d'acció tòxica dels PCDEs amb les dioxines i els compostos anomenats "dioxin-like", es va proposar un Factor d'Equivalència Tòxica (TEF) relatiu a la TCDD (dioxina més tòxica) de 0.001 per tots els congèneres de PCDEs coplanars i mono-orto coplanars (Safe, 1990).

2.4.2. Fonts i vies d'exposició

Els PCDES no són compostos que es troben de manera natural al medi ambient. De la mateixa manera que d'altres compostos organoclorats, els PCDEs es poden formar durant els processos de combustió en presència de clor i com a subproductes no desitjats de la fabricació de clorfenols o altres productes amb clor. (Koistinen, 2000).

Encara que els PCDEs es troben en nombroses i variades mostres mediambientals, es coneix poc sobre la seva distribució al medi ambient. Aquests compostos s'han detectat en sediments, peixos, ocells i d'altres animals marins, així com en humans, però la seva transferència pels diferents ecosistemes és poc coneguda (Villeneuve i cols., 1999).

Les preparacions comercials de clorfenols s'usen com a conservadors de la fusta, fungicides, antisèptics, desinfectants, insecticides i com a productes intermedis en la producció d'àcids fenoxiacètics, utilitzats com a herbicides (Becker i cols., 1991).

La utilització dels clorfenols ha estat restringida en els últims anys perquè es va veure que aquestes formulacions contenien com a impureses dioxines i furans, la qual cosa suposava un risc potencial per la salut de la població, així com un cert impacte ambiental. En alguns països, l'ús del pentaclorofenol (PCP) ha estat prohibit, i la Comissió Europea, al 1992, va restringir l'ús de materials que continguessin PCP.

La presència dels PCDEs al medi ambient és deguda, fonamentalment, a les preparacions comercials de clorfenols, a on aquests productes es troben com a impureses (de Boer i Denneman, 1998). Els PCDEs que es troben en aquestes preparacions són els congèneres amb un contingut de 3 a 10 àtoms de clor (Stafford, 1983).

S'han trobat alguns congèneres de PCDEs en les cendres de les incineradores, degut a les combustions de matèria orgànica en presència de clor que allà es produeixen. Aquesta podria ser una font addicional d'exposició a PCDEs, encara que molt menys important que l'exposició a través de la dieta (Koistinen, 2000), la qual és, probablement, la principal via d'exposició a PCDEs, especialment la ingesta de peix, que sembla ser "a priori", el grup d'aliments que conté una major quantitat d'aquests compostos.

En base a la distribució i el metabolisme dels PCDEs, l'acumulació als teixits sembla similar a la dels PCBs. Els congèneres més substituïts, com els octa, tenen major capacitat per bioacumular-se (Koistinen i cols., 1997).

Els PCDEs s'han detectat en teixits humans. Al 1988, Williams i Lebel i, al 1991, Williams i col·laboradors, van estudiar les concentracions dels nona-PCDEs i deca-PCDEs en teixit adipós d'homes i dones de Canadà i Anglaterra. Els homes van presentar majors concentracions d'aquests compostos que les dones. També es van trobar PCDEs en teixit adipós humà a Finlàndia, però en el fetge i els testicles dels mateixos individus no es van poder detectar (Koistinen i cols., 1995).

2.4.3. Toxicologia

Hi ha molt poca informació sobre la toxicitat dels difenilèter policlorats, tant en humans, com en animals de laboratori (de Boer i Denneman M., 1998).

La toxicitat aguda dels PCDEs depèn del nombre i la posició dels àtoms de clor. Els PCDEs amb més àtoms de clor poden produir cloraquè i hepatotoxicitat (Koistinen, 2000).

L'estructura dels PCDEs, similar als PCBs, suggereix que els PCDEs poden tenir un comportament inductor enzimàtic semblant als seus PCBs anàlegs (Iverson i cols., 1987).

S'han realitzat alguns estudis de toxicitat aguda en animals de laboratori (truites, conills i rates), on s'ha vist que els mono i di congèneres dels PCDEs presenten una major toxicitat que els tri i tetra congèneres. S'ha observat afectació de la glàndula tiroidea i augment de pes del fetge, així com una certa immunotoxicitat mitjançada pel receptor Ah.

3. AVALUACIÓ DELS RISCOS PER LA SALUT

L'avaluació de riscos consisteix en la caracterització científica sistemàtica dels potencials efectes adversos per la salut humana deguts a l'exposició a agents tòxics o situacions perilloses (NRC, 1994; Omenn i Faustman, 2000).

Una substància es considera “agent tòxic” quan és capaç de produir en un organisme un efecte nociu o perjudicial per a aquest. Els efectes nocius poden manifestar-se en poques hores o tardar varis mesos en aparèixer (Ladron de Guevara i Moya, 1995). Així, seguint el criteri cronològic es pot classificar la toxicitat en:

- Toxicitat aguda: els efectes adversos apareixen en un període menor a 24 hores després de l'exposició a l'agent tòxic.
- Toxicitat subcrònica: els efectes nocius apareixen a partir dels 15 dies d'exposició i fins a 3 mesos.
- Toxicitat crònica: la manifestació dels efectes nocius apareix a partir dels 3 mesos.

El Sistema d'Informació de Risc Integrat (IRIS) de l'Agència Americana de Protecció Mediambiental (US EPA) defineix risc com la probabilitat de patir efectes adversos per la salut de les persones com a conseqüència de l'exposició a una determinada substància o mescla de substàncies (US EPA, 2003b).

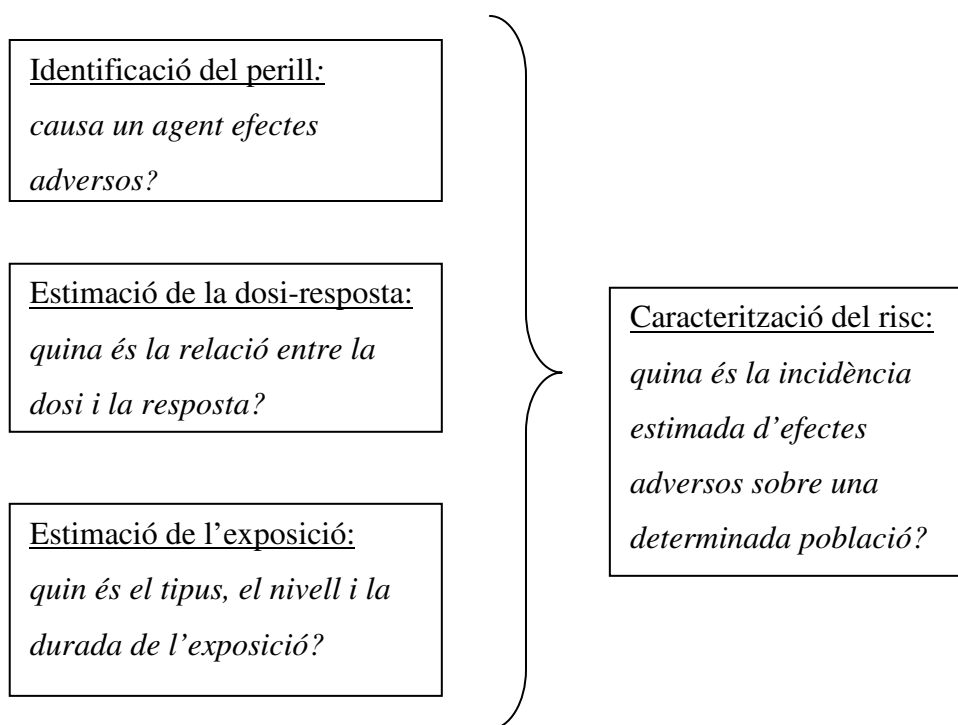
Per tal de poder avaluar el risc per la salut de la població degut a l'exposició a una determinada substància, s'ha de diferenciar entre les substàncies cancerígenes i aquelles que no ho són. D'aquesta manera es pot parlar de:

- risc tòxic ó probabilitat de que una substància produeixi efectes adversos diferents del càncer.
- risc cancerigen ó augment de la probabilitat de que un individu desenvolupi un càncer durant el seu període vital com a resultat de l'exposició a un agent cancerigen.

En el context de la salut humana, l'IRIS defineix quatre passos per avaluar els riscos associats a contaminants ambientals:

1. Identificació del perill: Es tracta de la descripció dels potencials efectes adversos atribuïbles a una substància determinada (en aquest cas, un contaminant ambiental), els mecanismes pels quals aquesta substància exerceix la seva toxicitat, i la dosi, ruta i duració associades a l'exposició.
2. Estimació de la dosi-resposta: Determinació de la relació entre la magnitud de la dosi administrada o aplicada, o la dosi interna d'un tòxic determinat, i la resposta biològica específica que aquest provoca. La resposta es pot expressar com a mesura o observació de la incidència o canvi en el nivell de resposta, com a percentatge de resposta en grups d'individus (o poblacions), o com a probabilitat de que hi hagi un canvi en el nivell de resposta de la població.
3. Estimació de l'exposició: Identificació i avaluació de la població humana exposada a un agent tòxic, descrivint la seva composició i mida, així com el tipus, magnitud, freqüència, ruta i durada de l'exposició.
4. Caracterització del risc: Integració de la informació sobre el perill, la dosi-resposta i l'exposició, per poder realitzar una estimació de la probabilitat de que algun dels efectes adversos identificats, relacionats amb el tòxic avaluat, ocorrin en una població exposada.

Esquemàticament el procés d'avaluació de riscos quedaria de la següent manera (Casarett i Doull's, 2001):



3.1. Tòxics no cancerígens

Els tòxics no carcinogènics o sistèmics presenten un llindar d'exposició per sota del qual és molt poc probable que produeixin toxicitat.

En l'avaluació de la relació dosi-resposta dels tòxics sistèmics, s'ha de definir, prèviament, quin és el NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level); és a dir, el màxim nivell d'exposició al qual no s'observa un increment significatiu en la freqüència o severitat dels efectes adversos entre una població exposada i un grup control. A aquest nivell es poden produir certs efectes, però que no es consideren tòxics, o precursors d'efectes tòxics (US EPA, 2003b). De vegades, no és possible estimar quina és la dosi màxima que no produeix efectes adversos per la salut. En

aquests casos, es defineix el LOAEL (Lowest-Observed-Adverse-Effect Level) o nivell mínim d'exposició al qual s'observa un augment significatiu en la freqüència o la severitat d'efectes adversos entre la població exposada i el grup control.

Un cop definits el NOAEL i el LOAEL, es pot estimar quina és la dosi de referència. La RfD s'expressa normalment en mg del tòxic avaluat per kg de pes corporal per dia (mg/kg/dia).

L'EPA defineix la *dosi de referència (RfD)* com l'estimació de l'exposició diària de la població humana (incloent grups d'especial sensibilitat) a un agent tòxic que no presenta un risc apreciable d'efectes adversos per la salut durant tota la vida. Aquesta dosi es deriva del NOAEL o LOAEL, amb l'aplicació de *factors d'incertesa* per tal de reflectir les limitacions de les dades utilitzades. Es divideix el NOAEL o LOAEL per aquest factors que normalment tenen valors de 10:

- 10 per extrapolació de dades d'animals a humans
- 10 per variació inter-individual de susceptibilitat dins la població humana
- 10 per utilització del LOAEL en comptes del NOAEL
- 10 per extrapolació de dades d'estudis inferiors als crònics
- 10 per bases de dades incompletes

3.2. Tòxics cancerígens

Pels *tòxics cancerígens*, l'EPA considera que el risc de càncer es troba directament relacionat amb la dosi (a excepció de dosis altes). Tanmateix, mentre que el risc disminueix amb la dosi, només es pot suposar risc nul quan la dosi és zero; és a dir, qualsevol exposició sempre suposarà una possibilitat de contraure càncer.

Tant l'EPA, com la IARC, fan una classificació segons l'evidència que aquests tòxics presenten de produir càncer:

- Grup A, *cancerigen humà*: hi ha suficient evidència per associar càncer en humans amb exposició.
- Grup B1, *probable cancerigen humà*: evidència limitada en humans.
- Grup B2, *probable cancerigen humà*: evidència inadequada en humans, però suficient evidència en animals de laboratori.
- Grup C, *possible cancerigen humà*: evidència limitada en animals de laboratori.
- Grup D, *no classifiable com a cancerigen humà*: inadequada evidència en animals de laboratori.
- Grup E, *no cancerigen humà*: no marca evidència de carcinogenicitat en humans. Almenys, en dos tests adequats amb animals de laboratori o bé en estudis epidemiològics en humans, els resultats són negatius.