

EL PRESTIGE Y LAS PERSONAS

EL IMPACTO DEL VERTIDO SOBRE LA SALUD DE LAS POBLACIONES HUMANAS, LA SALUD PÚBLICA

¿POR QUÉ ES NECESARIO HACER ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS?

¿PARA QUÉ?

¿QUÉ ESTUDIOS PODRÍAN HACERSE?

¿EN QUIÉN? ¿A QUIÉNES HAY QUE ESTUDIAR?

¿QUÉ INFORMACIÓN DEBERÍAN RECOGER LAS ENTREVISTAS?

¿QUÉ BIOMARCADORES PODRÍAN ANALIZARSE?

1^a edición

UN INFORME PARA GREENPEACE ESPAÑA
DE MIQUEL PORTA Y GEMMA CASTAÑO
INSTITUTO MUNICIPAL DE INVESTIGACIÓN MÉDICA (IMIM)
Y UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

EL PRESTIGE Y LAS PERSONAS

EL IMPACTO DEL VERTIDO SOBRE LA SALUD DE LAS POBLACIONES HUMANAS, LA SALUD PÚBLICA

¿POR QUÉ ES NECESARIO HACER ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS?

¿PARA QUÉ?

¿QUÉ ESTUDIOS PODRÍAN HACERSE?

¿EN QUIÉN? ¿A QUIÉNES HAY QUE ESTUDIAR?

¿QUÉ INFORMACIÓN DEBERÍAN RECOGER LAS ENTREVISTAS?

¿QUÉ BIOMARCADORES PODRÍAN ANALIZARSE?

UN INFORME PARA GREENPEACE ESPAÑA
DE MIQUEL PORTA
INSTITUTO MUNICIPAL DE INVESTIGACIÓN MÉDICA (IMIM) Y
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
Y GEMMA CASTAÑO VINYALS
INSTITUTO MUNICIPAL DE INVESTIGACIÓN MÉDICA (IMIM)
CON LA COLABORACIÓN DE FRANCESC GÜELL
Y MIQUEL CODONY

LAS OPINIONES CONTENIDAS EN ESTE TRABAJO SON DE LA EXCLUSIVA RESPONSABILIDAD DE SUS AUTORES Y NO REPRESENTAN LAS DE LAS INSTITUCIONES PARA LAS QUE TRABAJAN.



ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	7
ÍNDICE DETALLADO	8
PROPÓSITO	10
¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS?	11
¿PARA QUÉ?	31
¿QUÉ ESTUDIOS PODRÍAN HACERSE? OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS	32
¿EN QUIÉN? ¿A QUIÉNES HAY QUE ESTUDIAR?	34
ES FUNDAMENTAL QUE SE CONSIGA UNA TASA DE PARTICIPACIÓN ALTA ..	35
¿QUÉ INFORMACIÓN DEBERÍAN RECOGER LAS ENTREVISTAS?	36
¿QUÉ BIOMARCADORES PODRÍAN ANALIZARSE?	39
¿A QUÉ EFECTOS HABRÍA QUE PRESTAR MÁS ATENCIÓN?	48
HAY QUE RESPETAR ESCRUPULOSAMENTE LOS PRINCIPIOS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS	51
¿QUIÉN DEBERÍA HACER LOS ESTUDIOS?	52
LAS AUTORIDADES POLÍTICAS NO DEBEN CERCENAR LA LIBERTAD DE LOS INVESTIGADORES	53
LOS ESTUDIOS NO DEBEN SER SÓLO EPIDEMIOLÓGICOS	54
PRINCIPALES REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

R E S U M E N

A los 3 meses de iniciada la mayor catástrofe ambiental de la historia de España el hecho más llamativo desde una perspectiva de salud pública es que no se ha hecho público ningún dato sobre los niveles de contaminación interna de las personas. Al parecer, no se ha efectuado ninguna medición de las concentraciones que en sangre u orina presentan los compuestos tóxicos contenidos o liberados por el fuel vertido. Ante la ausencia de información de esa índole resulta imposible eludir las especulaciones. La imposibilidad de efectuar una valoración de los niveles de exposición de las poblaciones humanas potencialmente más afectadas por la catástrofe debe subsanarse con rapidez. Por razones obvias de racionalidad y de coherencia política. Pero también porque se está perdiendo un tiempo precioso para recoger la información (muestras de sangre y orina, entrevistas personales) más relevante. Están en juego muchas cosas; por ejemplo, la posibilidad de realizar valoraciones del riesgo con fundamento.

El presente informe pretende aportar elementos de juicio científico para las organizaciones sociales y para los grupos de investigación que se planteen emprender estudios epidemiológicos acerca del impacto que sobre la salud de diversas poblaciones humanas puedan tener a medio y largo plazo los vertidos del petrolero Prestige.

La primera fase del estudio principal que proponemos tiene un carácter transversal: se efectúan una serie de mediciones en un momento temporal dado. La segunda fase tiene un carácter longitudinal: se efectúa un seguimiento de la cohorte de personas que han entrado a formar parte del estudio. Son objetivos de la primera fase hacer una buena caracterización de la exposición y analizar los factores que han influido en la misma ("exposición" es tanto la medida mediante una entrevista epidemiológica como la medida mediante biomarcadores). Ya en su primera fase el estudio permitirá responder a preguntas como las siguientes: las concentraciones corporales de los compuestos tóxicos de interés, ¿son superiores en algún grupo o sector de la población estudiada que en otros? ¿son similares a las observadas por otros estudios? ¿se encuentran dentro de límites aceptables? ¿guardan alguna relación con la zona de residencia? ¿alguna relación con la profesión, la edad, el género, el fumar o la dieta? ¿alguna relación con la participación en tareas de limpieza del vertido o con la limpieza personal y de los utensilios contaminados por el fuel?

Además, la primera fase proporcionaría también resultados sobre dosis biológicamente efectiva y sobre respuesta biológica precoz. En la segunda fase, el seguimiento de la cohorte permitiría conocer: si los biomarcadores de dosis interna, de dosis biológicamente efectiva y de respuesta biológica precoz se mantienen estables a lo largo del tiempo o bien presentan variaciones; qué influye en lo anterior (por ej., ¿influyen las características ya mencionadas y recogidas en la entrevista epidemiológica?); y quizás analizar si los niveles de los biomarcadores se asocian con la aparición de determinados efectos: enfermedades, efectos subclínicos o alteraciones fisiológicas de interés.

Es deseable que se estudie una "población general". El estudio que sería más relevante emprender es una Encuesta de Salud de cada Comunidad Autónoma afectada (estudio transversal sobre una muestra aleatoria representativa de la población general correspondiente); debería integrar biomarcadores.

Asimismo deberían constituirse estudios de cohortes lo más numerosas posibles (evitando sesgos de selección, mediante una tasa de participación alta) de marineros, voluntarios, soldados, otro grupos definidos implicados en tareas de limpieza, y mujeres embarazadas, por ser un grupo de población especialmente susceptible.

En ambas fases de estudio anteriormente mencionadas, deberían utilizarse los instrumentos adecuados para la evaluación de las exposiciones. Las entrevistas son útiles para recoger información tanto del presente como del pasado. Además, algunas variables como el estado emocional personal y la calidad de vida pueden no representar ningún cambio físico que se pueda medir fácilmente, por lo que es necesario efectuar la recogida de esos datos mediante una entrevista. Para complementar y verificar dicha información existen los diferentes tipos de biomarcadores: de dosis interna, de dosis biológicamente efectiva y de efecto biológico precoz. Dependiendo del momento en el tiempo y la situación concreta, debemos escoger el biomarcador que más se adapte a nuestro propósito, valorando tanto el tipo de información que nos proporcionará como el coste y la logística de la recogida de las muestras biológicas.

Una vez recogida la información necesaria, resulta posible valorar los efectos sobre la salud que ya han ido apareciendo como son, a título de ejemplo, conjuntivitis, dolores de cabeza, náuseas o dificultad para respirar - básicamente efectos agudos por una exposición reciente a los compuestos del fuel- y los que pueden aparecer en un futuro -debido a una exposición crónica a los compuestos potencialmente tóxicos. Pero es muy importante tener en consideración que, para valorar estos posibles efectos, es necesario disponer de una buena información a nivel basal (inicial) de la exposición en los diferentes grupos a estudiar.

Por lo tanto, proponemos que se inicien con celeridad diversos estudios epidemiológicos en las zonas donde se ha vertido y a las que sigue llegando el fuel del Prestige, y en las que poblaciones humanas han entrado en contacto con él. Tales estudios deberían contar con el apoyo de las instituciones, organismos y movimientos sociales implicados en cada caso.

ÍNDICE DETALLADO

RESUMEN	7
ÍNDICE DETALLADO	8
PROPÓSITO	10
¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS?	11
► ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS: LA PERCEPCIÓN DE SU NECESIDAD / 1 INFORME TÉCNICO CSIC 'PRESTIGE' NÚMERO 11	12
► ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS: LA PERCEPCIÓN DE SU NECESIDAD / 2 EL MINISTERIO DE SANIDAD CREA UN COMITÉ PARA EL SEGUIMIENTO DE LAS PERSONAS EXPUESTAS AL FUEL	13
► ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS: LA PERCEPCIÓN DE SU NECESIDAD / 3 EPIDEMIÓLOGOS Y ECOLOGISTAS RECOMIENDAN EL INICIO INMEDIATO DE LAS INVESTIGACIONES EPIDEMIOLÓGICAS	14
► ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS: LA PERCEPCIÓN DE SU NECESIDAD / Y 4 MANIFESTO DA PLATAFORMA DE SANITARIOS/AS DE NUNCA MÁS	15
¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS? LAS RAZONES FUNDAMENTALES	16
¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS? LAS RAZONES CONCRETAS	17
ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS... ¿PARA QUÉ?	31
¿QUÉ ESTUDIOS PODRÍAN HACERSE? OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS	34
¿EN QUIÉN? ¿A QUIÉNES HAY QUE ESTUDIAR?	36
ES FUNDAMENTAL QUE SE CONSIGA UNA TASA DE PARTICIPACIÓN ALTA	37
¿QUÉ INFORMACIÓN DEBERÍAN RECOGER LAS ENTREVISTAS?	38
► LIMITACIONES EN LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA Y EVALUACIÓN DE TRANSTORNOS CRÓNICOS	40

¿QUÉ BIOMARCADORES PODRÍAN ANALIZARSE?	41
▶ BIOMARCADORES DE DOSIS INTERNA	42
▶ BIOMARCADORES DE DOSIS BIOLÓGICAMENTE EFECTIVA	45
▶ BIOMARCADORES DE EFECTO BIOLÓGICO PRECOZ	47
 ¿A QUÉ EFECTOS HABRÍA QUE PRESTAR MÁS ATENCIÓN?	 50
 HAY QUE RESPETAR ESCRUPULOSAMENTE LOS PRINCIPIOS ÉTICOS DE	
INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS	53
 ¿QUIÉN DEBERÍA HACER LOS ESTUDIOS?	 54
 LAS AUTORIDADES POLÍTICAS NO DEBEN CERCENAR	
LA LIBERTAD DE LOS INVESTIGADORES	55
 LOS ESTUDIOS NO DEBEN SER SÓLO EPIDEMIOLÓGICOS	 56
 PRINCIPALES REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 57

A los 3 meses de iniciada la que se considera mayor catástrofe ambiental de la historia de España el hecho más llamativo desde una perspectiva de salud pública es que no se ha hecho público ningún dato sobre los niveles de contaminación interna de las personas. Al parecer, no se ha efectuado ninguna medición de las concentraciones que en sangre u orina presentan los compuestos tóxicos contenidos o liberados por el fuel vertido. Ante la ausencia de información de esa índole resulta imposible eludir las valoraciones puramente especulativas. La imposibilidad de efectuar una valoración de los niveles de exposición de las poblaciones humanas potencialmente más afectadas por la catástrofe debe subsanarse con rapidez. Por razones obvias de respeto a la ciudadanía, de racionalidad y de coherencia política. Pero también por aprovechar un tiempo que es vital para recoger la información (muestras de sangre y orina, entrevistas personales) más relevante. Están en juego muchas cosas; y entre ellas, la posibilidad de realizar valoraciones del riesgo con fundamento.

El presente informe pretende aportar elementos de juicio científico para las organizaciones sociales y para los grupos de investigación que se planteen emprender estudios epidemiológicos acerca del impacto que sobre la salud de diversas poblaciones humanas puedan tener a medio y largo plazo los vertidos del petrolero Prestige.

Esperamos que las ideas y propuestas aquí esbozadas sean también, en alguna medida, de interés para las personas afectadas -es de esperar que no necesariamente en su salud-, de algún interés para toda ciudadana o ciudadano que se sienta concernida, así como para los movimientos sociales y las autoridades democráticas que trabajan no sólo para minimizar los efectos de la crisis, sino también para que una tragedia como esta no vuelva a ocurrir nunca jamás.

Este informe pretende sugerir ideas y vías de trabajo, pero no desarrollarlas, ni revisar en profundidad las múltiples cuestiones que plantea el estudio del impacto del vertido sobre la salud humana. El informe no pretende efectuar revisiones sistemáticas, ni puede ser exhaustivo. Cada equipo de investigación deberá concretar y detallar todas y cada una de las características de su estudio. La estructura formal del informe es deliberadamente abierta, no convencional, con frecuentes conexiones entre sus diversas partes.

Los autores agradecerán el envío de críticas y comentarios a la siguiente dirección de correo-e:
ojuan@imim.es o bien a la siguiente dirección postal:

Dr. Miquel Porta
IMIM & UAB
Calle del Dr. Aiguader, 80
08003 - Barcelona
<http://www.imim.es/grecmc/castella.htm>

¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS?***

LA NECESIDAD DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS HA SIDO PERCIBIDA Y RECONOCIDA POR DIVERSAS INSTITUCIONES Y ORGANIZACIONES DURANTE LOS 3 PRIMEROS MESES

Al inicio de la crisis, la necesidad de evaluar el posible impacto sobre la salud humana del vertido tuvo menor prioridad sociopolítica que otras tareas. En este sentido es significativo que la Comisión Científica anunciada el 9.12.2002 y presidida por Emilio Lora-Tamayo no incluyese -que sepamos- a ningún experto en salud pública, epidemiología ambiental o medicina.

Aunque la necesidad de estudios en humanos puede abordarse desde múltiples facetas, empezamos por recoger 4 de ellas:

21/12/2002 - Informe técnico del CSIC Número 11.

5-8/01/2003 - El Ministerio de Sanidad crea un Comité para hacer un seguimiento de las personas expuestas al fuel

13-24/01/2003 - Epidemiólogos y ecologistas recomiendan el inicio inmediato de las investigaciones epidemiológicas.

20/12/2002 - 14/02/2003 - Manifiesto de la Plataforma de Sanitarios/as de Nunca Más

****Aunque el presente Informe se centra en los estudios epidemiológicos, los estudios necesarios en humanos no son sólo epidemiológicos (ver por ejemplo, la pág. 54)*

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS: LA PERCEPCIÓN DE SU NECESIDAD / 1

21/ 12/ 2002 - INFORME TÉCNICO CSIC "PRESTIGE" NÚMERO 11

Este informe dice, entre otras cosas:

Necesidad de un control de los efectos de la exposición al fuel sobre la población

Los efectos del vertido sobre la salud de las personas expuestas (población local, voluntarios, limpiadores profesionales, etc.) serán pequeños.

Sin embargo es obvio que es necesario llevar a cabo un estudio para conocer hasta qué punto los resultados observados en otros vertidos también son válidos en este caso. En este sentido, el suceso presente tiene algunas características específicas como el de tratarse de una serie hoy por hoy indeterminada de mareas negras cuando en los casos anteriores se trataba de un episodio singular. Por tanto, los tiempos de exposición pueden ser más largos, especialmente entre la población local.

En consecuencia, sería deseable llevar a cabo un estudio epidemiológico y de ingestión de hidrocarburos aromáticos policíclicos entre esta población, especialmente los marineros y pescadores que trabajan repetidamente en las tareas de limpieza.

RECOGIDO POR EL MUNDO 27.11.2002, LA VANGUARDIA 28.11.2002, THE LANCET 11.01.2003

También en el Informe Nº 11 del CSIC:

"Efectos crónicos de exposición. En cualquier caso, los hidrocarburos aromáticos policíclicos se encuentran en concentraciones que no suponen un peligro de intoxicación agudo para la salud sino crónico. En este contexto, riesgos como la formación de cánceres se calculan a partir de una exposición permanente o muy a largo plazo."

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS: LA PERCEPCIÓN DE SU NECESIDAD / 2

5-8/01/2003 - EL MINISTERIO DE SANIDAD CREA UN COMITÉ PARA EL SEGUIMIENTO DE LAS PERSONAS EXPUESTAS AL FUEL

(<http://www.msc.es/notas/home.htm> Nota de prensa del MSC de 8/01/2003)

(RECOGIDO POR EL PAÍS Y LA VANGUARDIA DE 6/01/2003, EL MUNDO DE 8/01/2003 Y THE LANCET 11/01/2003)

El MSC "analiza las actuaciones en materia de salud pública y seguridad alimentaria derivadas del vertido del petrolero Prestige." "Se acuerda poner en marcha un Comité que se encargará de hacer estudios epidemiológicos a medio y largo plazo de las personas directamente expuestas al fuel."

El Ministerio "manifiesta que se está actualizando día a día un censo de las personas que han colaborado en la recogida del hidrocarburo con el fin de elaborar estudios epidemiológicos prospectivos."

"En el ámbito de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria (AES), se seguirán realizando los controles pertinentes para asegurar la calidad de los productos que se comercializan. Se han realizado más de 15.000 controles e inspecciones en los que se constata que el producto que llega al consumidor es seguro y cuenta con todas las garantías."

Las características de los estudios no se especifican. No queda claro si realmente serán estudios para analizar efectos a medio y largo plazo o si centrarán en "personas que hayan presentado un afección aguda por la exposición al fuel." "Pastor avanzó que se está actualizando permanentemente un censo de personas que han colaborado en las labores de recogida de fuel para elaborar estudios epidemiológicos prospectivos." "Se revisará el impacto "psicosocial" a 6 y 12 meses de la catástrofe". (El País 6/01/2003)

23/01/2003 - LA RECOGIDA DE DATOS YA HA COMENZADO

(<http://www.msc.es/notas/home.htm> Nota de prensa del MSC de 23/01/2003)

Extractos de la nota de prensa del Ministerio:

Seguimiento epidemiológico

La Ministra ha recordado que se ha creado un Comité de Estudio y Seguimiento Epidemiológico, que incluirá entre otros estudios la revisión del impacto psicológico a los 6 y a los 12 meses del accidente.

Este Comité está compuesto por un catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública, un representante de cada una de las CC.AA. afectadas, cuatro expertos designados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, un epidemiólogo ambiental y un experto del CSIC, así como dos consultores internacionales (Universidad John Hopkins de EE.UU. y OMS).

Informe en tres meses

El objetivo que tiene asignado este Comité es realizar un estudio epidemiológico -en base a los datos disponibles en el censo que están actualizando las Comunidades Autónomas, Fuerzas Armadas y Cruz Roja- en el que se contemplen los posibles efectos en la salud de los trabajadores. La recogida de datos ya ha comenzado -ha indicado la Ministra- y se espera que en el plazo de tres meses se pueda contar con el primer informe.

En materia de Salud Pública, la Ministra de Sanidad y Consumo ha añadido también que en virtud de las competencias que tiene asignadas su Departamento, se pusieron en marcha las acciones necesarias encaminadas a la evaluación, prevención y control de los efectos de los factores ambientales sobre la salud humana. Se gestionaron asimismo las redes de vigilancia y alerta sanitaria de riesgos ambientales, y se han coordinado programas de las distintas administraciones públicas, así como los análisis y propuestas de cada una de ellas.

Efectos del fuel sobre la salud

Ana Pastor se ha referido a los efectos que sobre la salud pudieran tener los trabajos de limpieza de la costa, y ha señalado que "son mínimos y pueden limitarse con una protección adecuada y acortando el tiempo de exposición."

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS: LA PERCEPCIÓN DE SU NECESIDAD / 3

13-24.01.2003 - *Epidemiólogos y ecologistas recomiendan el inicio inmediato de las investigaciones epidemiológicas*

*La conveniencia de emprender estudios epidemiológicos había sido comentada informalmente por epidemiólogos y ecologistas desde los primeros días de la crisis. Cabe suponer que también se plantease en reuniones de las Administraciones gallega y central. A los 2 meses del inicio de la catástrofe, diversas ONG medioambientales -entre ellas, Greenpeace, WWF/Adena, SEO/BirdLife, Amigos da Terra, Asociación para la Defensa Ecoloxica de Galiza, Coordinadora para o Estudio de Mamíferos Mariños, ERVA-Ecologistas en Acción, Federación Ecoloxista Galega, Sociedade Galega de Historia Natural y la Sociedad Galega de Educación Ambiental- reclamaban, como parte de una declaración conjunta, la "realización y publicación de estudios epidemiológicos sobre la población expuesta al fuel" ("Los ecologistas exigen al Gobierno estudios epidemiológicos de los expuestos al fuel", *El Mundo* 14.01.2003).*

Más de 400 científicos publican una carta en Science

El viernes 24 de enero, Science publica la carta "Spain's earth scientists and the oil spill", firmada por Pablo Serret, Xosé Antón Alvarez-Salgado, Antonio Bode y 419 otros científicos de 32 universidades y otras 6 instituciones de investigación. La carta se acompaña de una crónica de dos corresponsales de la revista, John Bohannon y Xavier Bosch ("Spanish researchers vent anger over handling of oil spill").

Ese mismo día 24, los presidentes de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE), Ildefonso Hernández y de la Federación Europea de Epidemiología de la Asociación Internacional de Epidemiología (IEA EEF), Miquel Porta remiten una carta a la versión online de Science en la que recomiendan el inicio inmediato de las investigaciones epidemiológicas.

<http://www.sciencemag.org/cgi/eletters/299/5606/511b#612>



dEbate responses to:

Spain's Earth Scientists and the Oil Spill
Pablo Serret, Xosé Antón Álvarez-Salgado, and Antonio Bode | [Submit a response to this article](#)

Published dEbate responses:

- ▼ [The public health impact of Prestige's oil spill](#)
Miquel Porta, Ildefonso Hernández (29 January 2003)

The public health impact of Prestige's oil spill

29 January 2003

Miquel Porta,
Chairman
European Epidemiology
Federation,
President,
Spanish Society of Epidemiology

The Letter by Serret and colleagues deserves to be praised by the European scientific community, because, among other reasons, often, European scientists have had to struggle for their ability to be considered during other environmental catastrophes.

[Send dEbate responses to journal!](#)
[See: The public health impact of continental oil spills](#)

Over two months after the accident, the mid- and long-term impact that the oil spill will have upon the health of the affected human populations remains a most disregarded issue. No experts on environmental epidemiology, medicine or public health were included in the official expert commission initially set up by the Spanish central government. Today, a couple of proposals to study the epidemiological and public health impact of the catastrophe remain on paper. Yet, however well-meant, any ideas for studies may soon prove useless unless the gathering of data on humans begins immediately, as part of properly designed and conducted epidemiological studies. It is urgent for these studies to start a systematic collection of information on biomarkers of exposure and other specific environmental indicators in representative samples of the populations affected by the spill. Such research and surveillance efforts deserve the close support of government bodies. We hope they will now get it.

Miquel Porta, MD, MPH, PhD (1)
Ildefonso Hernández, MD, PhD (2)

(1) European Councillor, International Epidemiological Association (IEA) and Chairman, IEA European Epidemiology Federation
(2) President, Spanish Society of Epidemiology

Science se había ocupado ya del accidente en una crónica de los corresponsales John Bohannon, Xavier Bosch y Jay Withgott, publicada el 29/11/2002 ("Scientists brace for bad tidings after spill"). La diversidad de posibles efectos queda reflejada en este párrafo:

Delayed effects from the Valdez spill included brain lesions, reproductive failure, and genetic damage in wildlife, he says, adding that more than 13 years after that spill, only a quarter of the injured populations has fully recovered. Others argue that the bunker oil, with fewer aromatic toxicants, will prove less poisonous to sea life than the Valdez crude spilled in Prince William Sound. The impact offshore, offers Spaulding, "is not likely to be large."

De la carta electrónica de Porta y Hernández se hace eco El País (11/02/2003), periódico que subraya la necesidad de que los estudios se emprendan con celeridad.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS: LA PERCEPCIÓN DE SU NECESIDAD / 4

20/12.2002 - 14/02/2003 - MANIFESTO DA PLATAFORMA DE SANITARIOS/AS DE NUNCA MÁS

El manifesto fue aprobado en una reunión de profesionales sanitarios en Vigo el 20 de diciembre de 2002, y a principios de 2002 ya lo habían suscrito 428 profesionales sanitarios del área de Vigo. El 15 de febrero se habían adherido al manifiesto unos 2.600 profesionales de la sanidad gallega, quienes denuncian "*el silencio de la Administración sobre los aspectos toxicológicos de la marea de fuelóleo*" y reclaman "*una investigación epidemiológica sobre los efectos del chapapote en las personas que han ayudado a recogerlo*" ("*Profesionales de la sanidad gallega exigen un estudio epidemiológico*". EL PAÍS 15/02/2003).

Entre otras cosas relevantes, el manifiesto dice:

Nunha situación de emergencia nacional, cando a poboación mariñeira de Galiza está loitando arreo contra o chapapote, nas praias, nos rochedos, nas rías e no mar de fora, coa xenerosa axuda dos/as voluntarios/as doutras zonas do país e de xente vida de terras lonxanas ás nosas, nós, profesionais sanitarios galegos, dicimos:

A marea negra do Prestige, alén dun enorme problema ecológico e económico, é tamén un problema sanitario e de saúde pública.

Queremos que a nosa solidariedade coa xente do mar vaiá máis alá das palabras e sexa útil, polo que nos poñemos, desde xa, a disposición das cofrarias e dos concellos galegos que están organizando a loita contra a marea negra, para integrarnos nos dispositivos sanitarios que existen ou que consideren oportuno establecer.

Para a nosa desgracia, Galiza é o escenario dun experimento epidemiológico de grandes dimensíons, unha marea negra de grande magnitud afectando a zonas costeiras cunha elevada densidade de poboación. As autoridades sanitarias deben recuperar a información epidemiológica dos casos que presentaron problemas agudos de saúde, e deben definir e identificar as cohortes de persoas con graos relevantes de exposición ao fuelolio, de xeito que se poda facer un seguimento dos seus problemas de saúde a curto, medio e longo prazo, para contribuir a incrementar o coñecemento científico nun campo no que se sabe moi pouco e, sobre todo, para poder tomar as medidas preventivas correspondentes no caso de ser necesarias. Desgraciadamente, a grande debilidade das estruturas de Saúde Pública no noso país, evidenciasi en situacions como a que estamos a vivir.

<http://www.plataformanuncamais.org/>

¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS? LAS RAZONES FUNDAMENTALES

- ▶ Por las incertidumbres y la ignorancia que existen acerca de los efectos a largo plazo de la mezcla de compuestos del chapapote, sus emanaciones y los productos utilizados durante las tareas de limpieza.
- ▶ Porque en absoluto se pueden descartar efectos a medio y largo plazo, aunque (esperamos) finalmente afecten a pocas personas.
- ▶ Porque no se podrán valorar los efectos (que se observen durante los próximos años en la población gallega, por ejemplo) si no se ha recogido información sobre la exposición.

(Porque no es posible hacer un buen "effect assessment" si antes no se hecho un buen "exposure assessment").
- ▶ Porque la "valoración de riesgos" ("risk assessment") debe fundamentarse en buenas medidas de exposición, y no sólo en estimaciones y modelizaciones de escasa precisión.
- ▶ Porque todavía son escasos los estudios realizados sobre exposición humana a contaminantes vertidos por barcos petroleros, porque una buena parte de tales estudios tiene deficiencias, y porque el caso del Prestige tiene características diferentes de las de otros accidentes (mareas sucesivas, extensión, implicación de las poblaciones locales y voluntarios, etc.).
- ▶ Porque es implausible que en los próximos meses no pase nada, que el problema desaparezca completamente, que nos podamos olvidar de él...
- ▶ Porque la población de Galicia y las de las otras zonas afectadas en el Norte merecen que la situación actual y su evolución se estudien bien.

Por favor, véase también *ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS... ¿PARA QUÉ?* págs. 31

¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS? LAS RAZONES CONCRETAS

Porque el chapapote contiene sustancias que puedan afectar a la salud humana.

Aunque es difícil conocer con seguridad la totalidad de sustancias a las que realmente pueden haber estado expuestas las personas hasta ahora, y a las que pueden estar expuestas en un futuro, a modo aproximativo podemos basarnos en el Informe Técnico CSIC "Prestige" nº 01, según el cual las principales sustancias serían:

- ▶ **hidrocarburos saturados (22%)**
- ▶ **hidrocarburos aromáticos (50%):** mezcla muy heterogénea, desde compuestos aromáticos ligeros a aromáticos pesados, mayoritariamente: fenantreno, sus alquil derivados, y criseno y derivados, también derivados azufratos (alquil dibenzotiofenos), etc. Otros compuestos: benzo(a)pireno, benzofluorantenos, indenopireno.
- ▶ **resinas y asfaltenos (28%)** (en inglés, "extracts of steam-refined bitumens", que también son clasificados por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer [IARC] en el grupo 2B).
- ▶ Parece contener también trazas de otros **metales**, como vanadio, cromo y níquel, así como -en concentraciones quizá menores- aluminio, zinc, plomo, cobre, hierro, titanio, bromo, cobalto o molibdeno.
- ▶ Además, los estudios también deberían tener en cuenta los **disolventes** usados durante las tareas de limpieza, teniendo en cuenta tanto la limpieza corporal, como la de ropa, barcos, contenedores, etc. Posibles ejemplos de estos disolventes son acetona, alcohol, benceno, cloruro metileno, epiclorhidrina, espíritus minerales, ésteres, éteres de glicol, gasolina, heptano, hexano, querosén, cetonas, metanol, nafta, tolueno, tricloroetano (metilcloroformo), trementina y xileno. Algunos de estos compuestos son por si mismos agentes cancerígenos o agentes susceptibles de estudio por sus potenciales efectos sobre la salud humana, considerando la vía inhalatoria como su principal vía de incorporación.

POR FAVOR, VÉASE ASIMISMO EL APARTADO SOBRE BIOMARCADORES (PÁGS.39-47)

La decisión final de un grupo de investigación acerca de qué biomarcadores utilizar deberá basarse en los mejores datos disponibles sobre la composición que en concreto tenía el chapapote (y sus vapores) al que estuvo expuesta la población de su estudio.

El vertido puede conllevar la exposición de las personas a sustancias que pueden afectar la salud

EJEMPLOS DE LAS EVALUACIONES DE LA IARC

Group 2A: The agent (mixture) is probably carcinogenic to humans.
Group 2B: The agent (mixture) is possibly carcinogenic to humans.

Volume 3
Certain Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
and Heterocyclic Compounds
Summary of Data Reported and Evaluation

Polycyclic Aromatic Hydrocarbons

Benz(a)anthracene
Benzo(b)fluoranthene
Benzo(j)fluoranthene
Benzo(a)pyrene
Benzo(e)pyrene
Chrysene
Dibenz(a,h)anthracene
Dibenzo(h,rst)pentaphene
Dibenzo(a,e)pyrene
Dibenzo(a,h)pyrene
Dibenzo(a,i)pyrene
Dibenzo(a,l)pyrene
Indeno(1,2,3-cd)pyrene

BENZO(A)PYRENE

Vol. 32 (1983); Suppl. 7 (1987) (p. 58: Group 2A)

Vol.: 3 (1973) (p. 91)

<http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol32/benzo%5Ba%5Dpyrene.html>

[http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol03/benzo\(a\)pyrene.html](http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol03/benzo(a)pyrene.html)

INDENO(1,2,3-cd)PYRENE

Vol. 32 (1983); Suppl. 7 (1987) (p. 64: Group 2B)

VOL.: 3 (1973) (p. 229)

<http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol32/indeno%5B1,2,3-cd%5Dpyrene.html>

[http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol03/indeno\(1,2,3-cd\)pyrene.html](http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol03/indeno(1,2,3-cd)pyrene.html)

BENZ(a)ANTHRACENE

Vol. 32 (1983); Suppl. 7 (1987) (p. 58: Group 2A)

VOL.: 3 (1973) (p. 45)

<http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol32/benz%5Ba%5Danthracene.html>

[http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol03/benz\(a\)anthracene.html](http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol03/benz(a)anthracene.html)

El vertido puede conllevar la exposición de las personas a sustancias que pueden afectar la salud

FUEL OILS (HEATING OILS)
Residual (heavy) fuel oils (Group 2B)
VOL.: 45 (1989) (p. 239)

Overall evaluation

Residual (heavy) fuel oils are possibly carcinogenic to humans (Group 2B).

Synonyms for Residual fuel oils

- ▶ Bunker C
- ▶ Bunker C fuel oil
- ▶ Bunker fuel oil
- ▶ Bunker oil
- ▶ Fuel oil lourd
- ▶ Fuel oil No. 4
- ▶ Fuel oil No. 5
- ▶ Fuel oil, residual
- ▶ Industrial fuel oil
- ▶ Marine boiler fuels
- ▶ Power station fuel oil
- ▶ Residual fuel oil grade 4
- ▶ Residual fuel oil grade 5
- ▶ Residual fuel oil grade 6

<http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol45/45-06.htm>

Table 1 Carcinogenicity defined by the International Agency for Research into Cancer

Group	Definition	Used when
1	Carcinogenic to humans	Evidence is sufficient
2A	Probably carcinogenic to humans	Limited evidence in humans, and sufficient evidence in experimental animals,
2B	Possibly carcinogenic to humans	Limited evidence in humans, and absence of sufficient evidence in experimental animals, or inadequate evidence in humans or human data non-existent and sufficient evidence in experimental animals
3	Not classifiable as to carcinogenicity to humans	Not classifiable to any other group
4	Probably not carcinogenic to humans	Evidence suggests a lack of carcinogenicity in humans and in experimental animals

(Rushton 2003)

¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS?

El vertido puede conllevar la exposición de las personas a sustancias que pueden afectar la salud

*10th Report on Carcinogens***

U.S. Department of Health and Human Services
Public Health Service
National Toxicology Program

Los carcinógenos incluidos en el Décimo Informe se clasifican en una de las 2 categorías siguientes:

- Known to be Human Carcinogens
- Reasonably Anticipated to be Human Carcinogens

Ejemplo:

POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS:

REASONABLY ANTICIPATED TO BE A HUMAN CARCINOGEN

es decir, la expectativa razonada (o lo que puede preverse razonablemente) es que los HAPs son un carcinógeno en humanos.

<http://ehp.niehs.nih.gov/roc/toc10.html>

<http://ehp.niehs.nih.gov/roc/tenth/intro.pdf>

**En Estados Unidos la obra de referencia sobre carcinógenos es el Report on Carcinogens (RoC). Literalmente: The RoC is an informational scientific and public health document that identifies and discusses substances (including agents, mixtures, or exposure circumstances) that may pose a carcinogenic hazard to human health. It serves as a meaningful and useful compilation of data on the carcinogenicity (whether it causes cancer), genotoxicity (whether it causes damage to genes), and biologic mechanisms (how it works in the body) of the listed substances in people and/or in animals. The substances listed in the RoC are either known or are reasonably anticipated to cause cancer in humans under certain exposure circumstances. In many cases, cancers resulting from exposures to the listed substances may require exposures for prolonged periods of time. For example, smoking tobacco is known to cause cancer in humans; however, not all people who smoke develop smoking-related cancers. Some substances or circumstances, however, need only short exposures to cause cancer. Examples include certain occupational exposures to asbestos or bis(chloromethyl) ether. The carcinogenic hazard that listed substances pose to any one person depends on many factors. Among these are the amount and duration of exposure to the substance, an individual's susceptibility to the carcinogenic action of the substance, and the intrinsic carcinogenicity of the substance.

El vertido podría conllevar la exposición de las personas a sustancias (como las sombreadas en la columna de la izquierda) que pueden ser disruptores endocrinos

Compuestos listados en el censo europeo de disruptores endocrinos*

Compuestos	Categoría Disrupción Endocrina**	Grupo ***	Compuestos	Categoría Disrupción Endocrina**	Grupo ***
Compuestos Industriales					
Estireno	1	I	Carbendazima	2	II
Octaclorostireno	3	III	Aldrín	2	II
Clorofenoles	2	II	Clordano	1	I
Hexaclorobenceno	1	I	Dieldrín	2	II
Alquilfenoles	1	II	Endosulfán	2	II
Bis-2-etilhexiladipato	3	III	Endrín	2	II
Ftalatos	1,2,3	I,II	Kepona	1	I
Bisfenol A	1	I	Mirex	1	I
Epiclohidrin	3	III	Toxafeno	1	I
Difenil	3	III	Nonaclor	3	III
o-fenilfenol	2	II	2,4 D	2	II
PCB	1,2,3	I,II	Procloraz	2	II
PBB	1,2	I,II	DDT	1	I
Naftol	3	III	Dicofol	2	II
Dioxinas	1	I	Iprodiona	2	II
Furanos	1,2	I,II	Vinclozolina	1	I
TBT	1	I,III	Maneb	1	I
3,4-dicloroanilina	1	I	Metam sódio	1	I
4-Nitrotolueno	1	III	Tiram	1	I
Benzofenona	3	III	Zineb	1	I
Disulfuro de carbono	2	II	Ziram	2	II
Dimetilformamida	3	III	Lindano	1	I
Etilenglicol	3	III	Diuron	2	II
Percloroetileno	2	II	Linurón	1	I
Fenol	3	III	Diazinón	2	II
Resorcinol	1	I	Dimetoato	2	II
Acetato de vinilo	3	III	Malatión	2	II
Metales	3	III	Paratión	2	II
Pesticidas					
			Aminotriazol	1	II
			Atrazina	1	I
			Simazina	2	II
			Triadimefón	2	II
			Alacloro	1	I
			Heptacloro	2	II
			Bromometano	2	II
			Nitrofeno	1	II
			Paracuat	3	III
			Propanil	2	II

*****Grupo I:** Evidencia de disrupción endocrina (categoría 1) y alto nivel de exposición en humanos o animales.

Grupo II: Ya sean con evidencia de disrupción endocrina (categoría 1) con niveles medios de exposición o con sospecha de disrupción endocrina (categoría 2).

Grupo III: Ya sean con evidencia de disrupción endocrina (categoría 1) y con bajos niveles de exposición, o con ausencia de datos sobre su disrupción endocrina (categoría 3).

¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS? LAS RAZONES CONCRETAS

Porque todavía son pocos los estudios de investigación que han utilizado "dosímetros" adecuados, es decir, técnicas avanzadas de medición de la impregnación corporal:

Environmental Health Perspectives 1999;107 Suppl 3: 451-460.

Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus.
Perera FP, Jedrychowski W, Rauh V, Whyatt RM.

Molecular Epidemiology and Biomarkers

Most of the research to date has lacked adequate exposure and dosimetry data to forge causal links between common environmental factors and health effects in the young. In this regard, molecular epidemiology using biomarkers can be a valuable tool in defining environment-susceptibility relationships when used in conjunction with sound monitoring and epidemiologic methodologies

PAH-DNA adduct levels in white blood cells

Because DNA adducts are a biomarker that reflects individual variation in metabolism as well as repair of DNA damage, they provide an informative individual biologic dosimeter of specific genotoxic pollutants, supplementing monitoring of external exposures. We consider adducts to be primarily a dosimeter of environmental PAH, [but] they may also reflect a mechanism of toxicity. In experimental studies, there is a high correlation between DNA adduct formation and carcinogenicity for a series of mutagens/carcinogens, including B[a]P (89,90,94). Supporting the use of peripheral blood cells as a surrogate for target tissue, experimental and human studies indicate comparable levels of DNA adducts across many tissues, including peripheral blood.

Perera FP, Weinstein IB. Molecular epidemiology and carcinogen-DNA adduct detection: New approaches to studies of human cancer causation. *J Chron Dis* 35:581-600 (1982).

Schulte PA, Perera FP, eds. *Molecular epidemiology: Principles and practices*. Orlando: Academic Press, 1993.

Hulka BS. Epidemiological studies using biological markers: issues for epidemiologists. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1:13-19 (1991).

Khoury MJ, Burke W, Thomson E. *Genetics and public health in the 21st century. Using genetic information to improve health and prevent disease*. New York: Oxford University Press, 2000.

Carrington M, Hoelzel R. *Molecular epidemiology*. Nueva York: Oxford University Press, 2001.

Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology. Beyond the basics*. Gaithersburg, MD: Aspen, 2000.

Harris C. Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990s. *Cancer Res* 1991; 51(suppl): 5023S-5044S.

Ver asimismo la bibliografía al final del trabajo (págs 55, 56, 57 y 58)

¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS?

¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS? LAS RAZONES CONCRETAS

Porque la "valoración de riesgos" y las decisiones (sanitarias, ambientales) deben fundamentarse en buenas medidas de exposición, y no sólo en estimaciones y modelizaciones de escasa precisión.

En Estados Unidos...

The National Research Council and the U.S. Environmental Protection Agency have recognized the need for risk assessment and public health policy to pay special attention to protecting young infants and children from environmental toxicants. However, major gaps in knowledge have impeded the development of public health policy capable of effectively protecting the developing fetus and child. First, epidemiologic studies have been limited by the lack of accurate data on individual exposures and individual variation in response to toxicants. Second, there has been little effort to disentangle the influences of multiple environmental and susceptibility factors on growth and development. Research is needed to generate information on the magnitude of individual variation in exposure and susceptibility within this young population, as well as on the relationship between these factors and developmental impairment (Perera FP et al. 1999).

Durante la última década, las nuevas tecnologías desarrolladas por disciplinas como la biología molecular, la química ambiental o la toxicología genética han siendo integradas por la epidemiología molecular en estudios poblacionales para medir mejor la exposición de cada persona a los contaminantes ambientales y sus efectos subclínicos.

EPIDEMIOLOGY

Molecular potential

Colin Garner

Science 1992; 260: 287.

Most human carcinogens have been identified by epidemiological studies or by acute clinicians who have noticed clusters of cancer cases resulting from particular exposures¹. Classical epidemiological studies suffer from a number of disadvantages, however, including poor sensitivity and lack of resolving power. The paper by Peters et al., on page 288 of this issue, represents a new approach to establishing carcinogen exposure, where population studies are conducted at a molecular level. It stems from the general hypothesis that organic chemical carcinogens, such as benz(a)pyrene and other organic pollutants, are activated in the body to chemical species that interact with biological molecules. Such interactions give rise to DNA-bound metabolites (adducts), chromosomal aberrations, sister chromatid exchange and oncogene activation.

Peters et al. looked at six different endpoints of genotoxic damage in blood obtained from two Polish populations—urban, where air pollution was high, and rural, where pollution was some ten times lower. Summer-winter comparisons were also made in the same individuals.

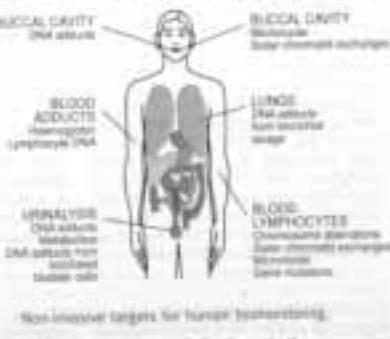
is that there were highly significant differences in biomarker amount, with winter exceeding summer and urban exceeding rural, which correlated with the rise in atmospheric air pollution.

If molecular epidemiology is to be of practical use, it should be able to identify new cancer risks long before cancer develops, it should be cheaper than classical epidemiological studies (otherwise why bother?), and it should assist in ranking cancer hazards in potency. Molecular epidemiology should not be confused with the measurement of internal dose (the dose of pollutant, for example, that an individual absorbs). Here the measurement made may have absolutely nothing to do with the eventual biological outcome—cancer.

Again, molecular epidemiology studies should ideally be predictive of future cancers or, that is, as Peters et al. correctly state, intervention studies can be per-

Unfortunately, DNA adducts were not measured, but these are likely to be the most sensitive biomarker and perhaps the most relevant.

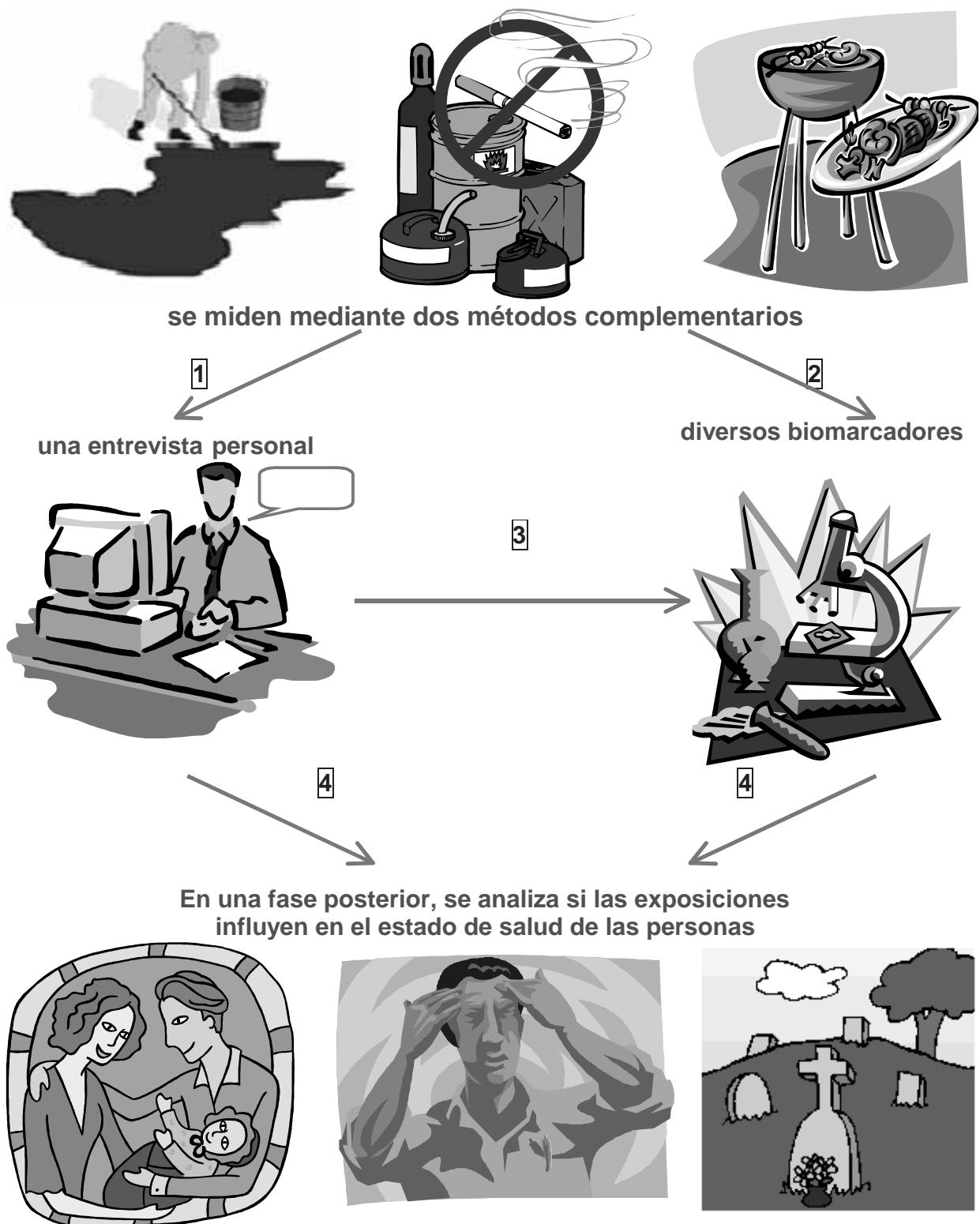
If the field of molecular epidemiology is to advance, certain fundamental questions will have to be answered. For genotoxic compounds, that is, chemicals such as those found in polluted atmospheres, we need to know several things (for review and comment see ref. 3). First, what is the relationship is between protein adducts measured in the blood and DNA adducts in a target organ, such as the lung, stomach, etc. The relationship is between DNA adducts and cancer; third, whether animal models can be used to make predictions about



non-invasive targets for human biomonitoring.

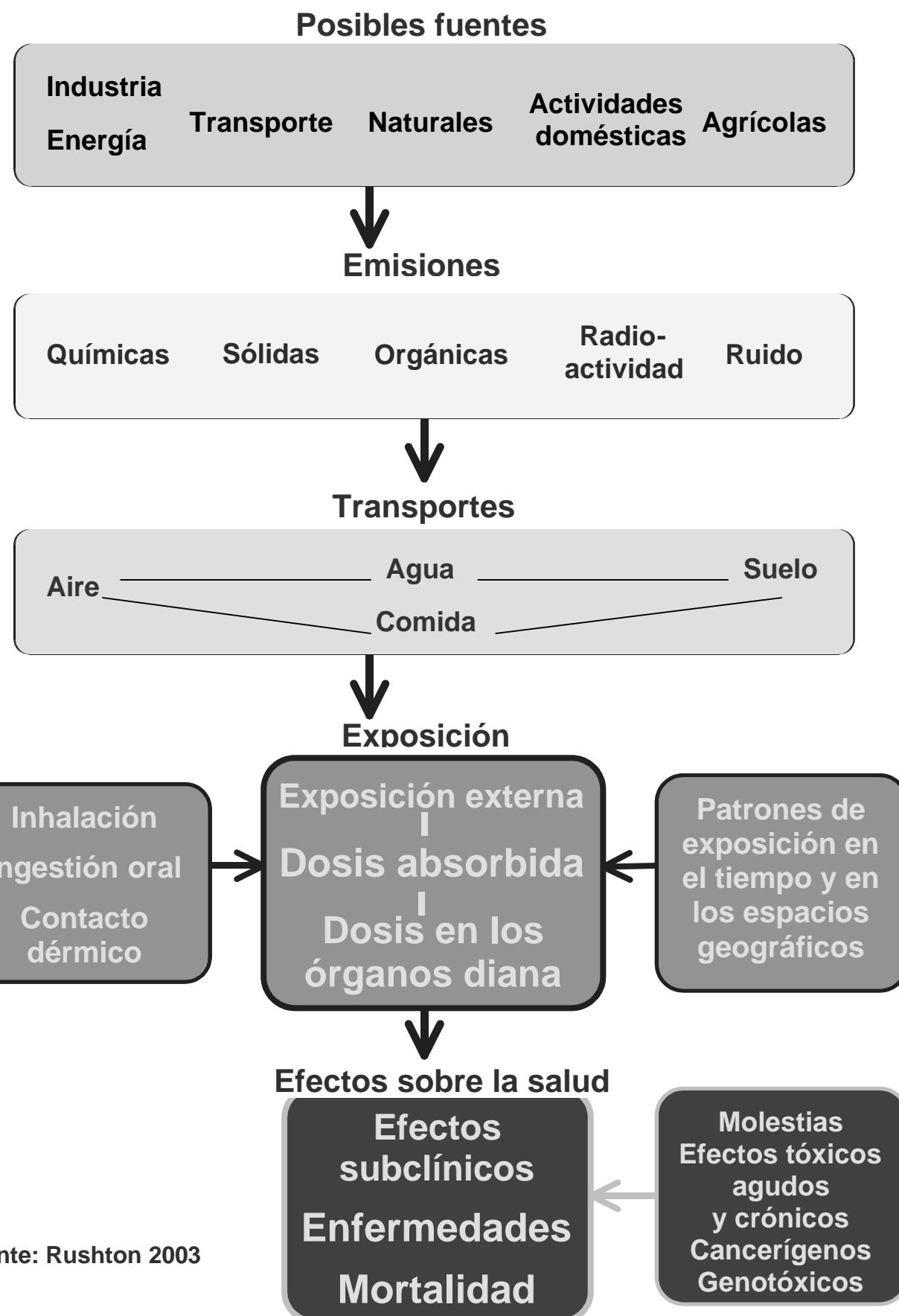
¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS?

En la primera fase del estudio el contacto con el chapapote, las otras exposiciones ambientales y profesionales, los hábitos tóxicos, la alimentación y otras formas de vivir...



- 1 Algunas exposiciones se reflejan mejor en una entrevista...
- 2 Otras exposiciones se miden mejor con un biomarcador.
- 3 ¿Influyen las exposiciones en las concentraciones del biomarcador?
- 4 ¿Influyen las exposiciones o el biomarcador en el estado de salud?

Elementos que forman parte del proceso de identificación de carcinógenos ambientales, desde las fuentes hasta los efectos sobre la salud

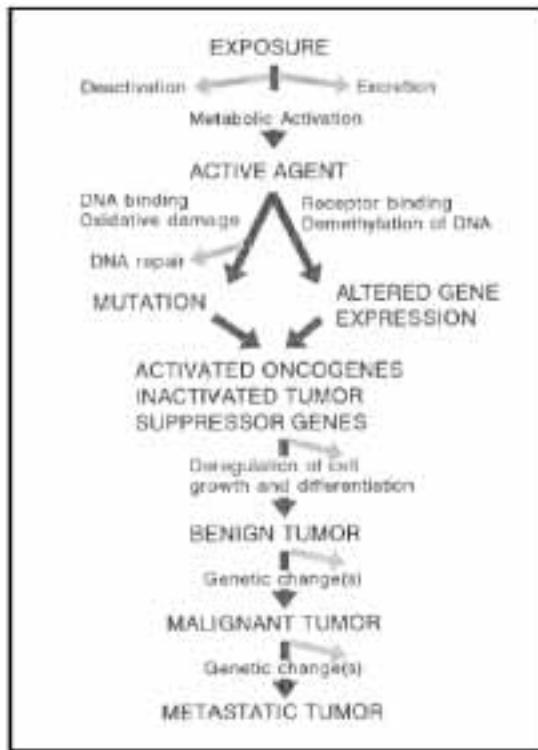


Fuente: Rushton 2003

¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS?

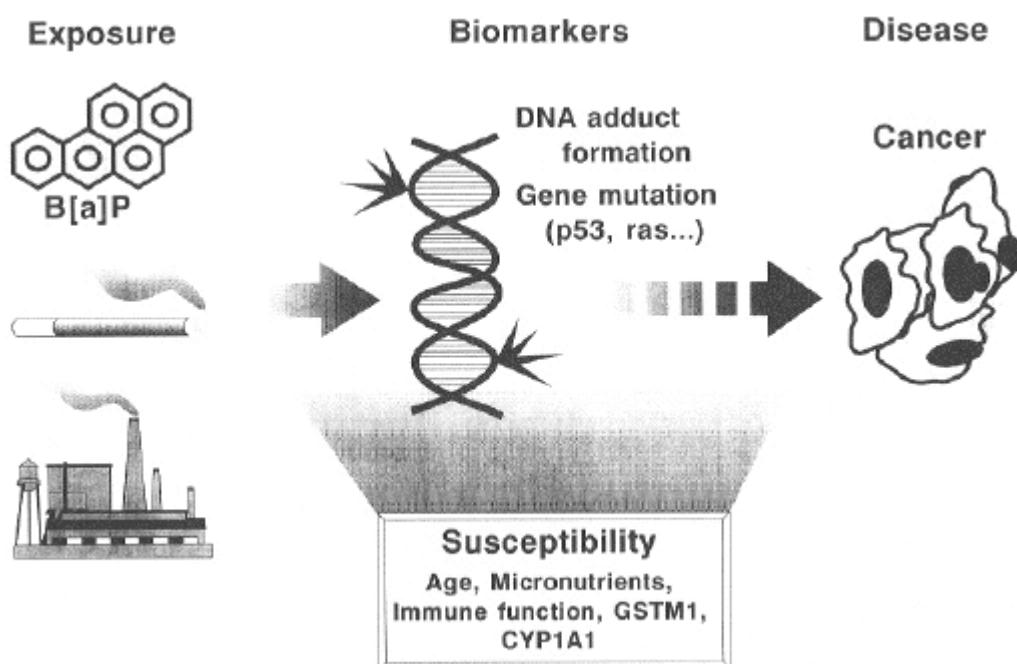
EJEMPLO DEL MARCO DE APLICACIÓN DE LA EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR AL ESTUDIO DE UNA ENFERMEDAD, EL CÁNCER

En las 2 figuras siguientes se esquematizan algunos de los principales acontecimientos y mecanismos que pueden monitorizarse mediante estudios de epidemiología molecular.



FUENTE: PERERA, 1996.

Fig. 3. Paradigm of cancer development, showing events and mechanisms that can be monitored by molecular epidemiologic studies.



¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS? LAS RAZONES CONCRETAS

Porque los hidrocarburos policíclicos aromáticos cruzan la placenta y pueden provocar problemas en el feto y en el recién nacido:

Environmental Health Perspectives 1999;107 Suppl 3: 451-460.

Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus.

Perera FP, Jedrychowski W, Rauh V, Whyatt RM.

School of Public Health, Columbia University, New York

Evidence shows that fetuses and infants are more affected than adults by a variety of environmental toxicants. In this article we review data on the effects of in utero exposure to common environmental contaminants, including polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), particulate matter and environmental tobacco smoke (ETS). This research study, conducted in Poland, used biomarkers to measure the internal and bioeffective dose of toxicants and individual susceptibility factors. The study included 160 mothers and 160 newborns. Ambient air pollution was significantly associated ($p= 0.05$) with the amount of PAH bound to DNA (PAH-DNA adducts) in both maternal and infant cord white blood cells (WBC). Newborns with elevated PAH-DNA adducts (greater than the median) had significantly decreased birth weight ($p= 0.05$), birth length ($p= 0.02$), and head circumference ($p= 0.0005$) compared to the newborns with lower adducts ($n= 135$). Maternal and infant cotinine levels were increased by active and passive cigarette smoke exposure of the mother ($p= 0.01$). Levels of PAH-DNA and cotinine were higher in newborns than mothers. These results document that there is significant transplacental transfer of PAH and ETS constituents from mother to fetus; that PAH-DNA adduct levels in maternal and newborn WBC were increased with environmental exposure to PAH from ambient pollution; and that the fetus is more sensitive to genetic damage than the mother. The study also provided the first molecular evidence that transplacental PAH exposure to the fetus is compromising fetal development. If confirmed, these findings could have significant public health implications since a number of studies have found that reduction of head circumference at birth correlates with lower intelligence quotient as well as poorer cognitive functioning and school performance in childhood.

Experimental and molecular epidemiologic studies have associated growth retardation with transplacental exposure to ETS [environmental tobacco smoke] and PAH [polycyclic aromatic hydrocarbons].

A number of PAH are reproductive and developmental toxicants, as well as mutagens and carcinogens. In addition to their ability to bind to and damage DNA, PAH such as benzo[a]pyrene are capable of disrupting the endocrine system.

Laboratory studies have found an association between transplacental exposure to certain PAH and adverse reproductive outcomes: stillbirths, reabsorption and congenital abnormalities, decreases in fetal weight, intrauterine growth retardation.

Véase también ¿A QUÉ EFECTOS HABRÍA QUE PRESTAR MÁS ATENCIÓN? (págs 48)

¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS? LAS RAZONES CONCRETAS

Porque el impacto sobre el ambiente psicosocial puede ser tan significativo como el impacto sobre el ambiente físico:

American Journal of Psychiatry 1993; 150: 1517-1523.

Community patterns of psychiatric disorders after the Exxon Valdez oil spill.

Palinkas LA, Petterson JS, Russell J, Downs MA.

Impact Assessment, Inc., La Jolla, Calif.

OBJECTIVE: This study examined the relationship between exposure to the Exxon Valdez oil spill and subsequent cleanup efforts and the prevalence of generalized anxiety disorder, posttraumatic stress disorder (PTSD), and depressive symptoms in 13 Alaska communities. **METHOD:** A community survey of 599 men and women was conducted approximately 1 year after the spill occurred. Questions from the National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule were used to assess symptoms of generalized anxiety disorder and PTSD. The Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) Scale was used to assess levels of depressive symptoms. **RESULTS:** The post-spill (i.e., 1-year) prevalence of generalized anxiety disorder and PTSD for the study communities with all degrees of exposure was 20.2% and 9.4%, respectively. The prevalence of respondents with CES-D Scale scores above 16 and 18 was 16.6% and 14.2%, respectively. When compared with the unexposed group, members of the high-exposure group were 3.6 times as likely to have generalized anxiety disorder, 2.9 times as likely to have PTSD, 1.8 times as likely to have a CES-D Scale score of 16 and above, and 2.1 times as likely to have a CES-D Scale score of 18 and above. Women exposed to this event were particularly vulnerable to these conditions, and Alaska Natives were particularly vulnerable to depressive symptoms after the oil spill. **CONCLUSIONS:** The results suggest that the oil spill's impact on the psychosocial environment was as significant as its impact on the physical environment. The Exxon Valdez experience suggests a number of implications for the mental health needs of disaster victims, particularly in primary care settings.

Ver asimismo pág. 38

¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS?

¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS? LAS RAZONES CONCRETAS

Porque la contaminación terrestre y la de la fauna pueden tardar años en desaparecer y, por lo tanto, la contaminación humana también corre el riesgo de continuar durante años:

Environmental Toxicology and Chemistry 2002; 21: 1638-1643

Distribution of polycyclic aromatic hydrocarbons in soils and terrestrial biota after a spill of crude oil in Trecate, Italy.

Brandt CA, Becker JM, Porta A.

Battelle, Pacific Northwest Division, Richland, Washington 99352, USA.

Few studies of biota have been conducted in relation to spills of crude oils in terrestrial environments. After a large blowout of crude oil in northern Italy in 1994, the distribution of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) was examined over time and space in soils, uncultivated wild vegetation, insects, mice, and frogs in the area. Within two years of the blowout, PAH concentrations declined to background levels over much of the area where initial concentrations were within an order of magnitude above background, but had not declined to background in areas where starting concentrations exceeded background by two orders of magnitude. Octanol-water partitioning and extent of alkylation explained much of the variance in uptake of PAHs by plants and animals. The PAHs with lower octanol-water partition coefficients (K_{ow} s) and higher-alkylated PAHs had higher biota-soil accumulation factors (BSAFs) than did high- K_{ow} and unalkylated forms. The BSAFs for PAHs with higher K_{ow} s were very low for plants, but much higher for animals, with frogs accumulating more of these compounds than other species.

HAY QUE PENSAR POR LO MENOS A MEDIO PLAZO:

ORGANIZAR ESTUDIOS A 6 - 12 - 18 MESES, ampliables según los datos de exposición y de efectos que se obtengan

El CSIC prevé que lo que denomina "Tercera fase de impacto ecológico" pueda tener una duración de 3 años.

Si la contaminación puede durar ese tiempo, es lógico seguir vigilando los efectos de aquella durante un período similar.

La posibilidad de que el vertido se prolongue durante años ha sido advertido desde el mismo inicio de la crisis; por ejemplo, Joandomènec Ros (catedrático de ecología de la UB): componentes del fuel pueden acumularse en organismos acuáticos y entrar en la cadena alimentaria; si el hidrocarburo se precipita al fondo del mar, el vertido podría prolongarse durante años (La Vanguardia el 16.11.2002. "Una marea con efecto retardado").

¿POR QUÉ ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS? LAS RAZONES CONCRETAS

Porque a pesar de los encomiables esfuerzos de la población, de los voluntarios y de todas las partes implicadas, las tareas de limpieza probablemente "no conseguirán una recuperación total del ecosistema"***.

EPA (Environmental Protection Agency of the United States).

Exxon Valdez oil still in Alaskan soil.

The Journal of the U.S. EPA Oil Program Center, vol 5, number 1, 2001.

It has been more than 12 years since the infamous Exxon Valdez oil spill on Bligh Reef, some 25 miles south of Valdez, Alaska. However, the effects are still prominent. There is much debate between interested parties regarding the status of the environment in the region. Exxon claims that the area is fully recovered, yet hard evidence seems to prove otherwise. Only 2 of the 23 species listed as damaged by direct cause of the oil spill are classified as "fully recovered" (the river otter and the bald eagle).

*When the tanker Exxon Valdez ran aground on March 24, 1989, some 10.8 million gallons of crude oil were expelled into Prince William Sound. The impact of the oil was felt up to 1,300 miles southeast of the site. Despite extensive efforts by the citizens of the region and coordinating agencies, the cleanup efforts have not fully rectified the situation***. Upon returning to the site during a 1993 survey [4 años más tarde], crews found hundreds of significant oil deposits along the beach. Cleanup efforts only removed surface oils, removing 14 percent of the oil according to a 1992 NOAA study. Another 13 percent sunk to the ocean floor, and a great majority of the oil either evaporated or dispersed into the water column where it degraded naturally. Two percent, or 216,000 gallons, remained on the beaches just below the surface under rocks and overburden. Winter storms constantly rearrange the coastline, exposing deposits that require subsequent cleanup.*

The effect of the cleanup efforts has also impacted the ecosystem. Intense scrubbing and scrapping actions, coupled with thermal treatment of the rocks and the introduction of "oil-eating" microbes, destroyed much of the aquatic life whose habitat was in the intertidal zone. These effects, in turn, were reflected up the food chain as adequate supplies of food windled.

POR TODO ELLO... HAY QUE INVESTIGAR SIN CICATERÍA, CON AMPLITUD DE MIRAS.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS... ¿PARA QUÉ?

Para poder responder de verdad (mediante estudios con un grado alto de validez) a preguntas como las siguientes (ver también pág. 24):

- ▶ ¿ Las concentraciones corporales (en sangre o en orina, por ejemplo) de hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) o de metales pesados concretos
- ▶ son superiores en algún grupo o sector de la población gallega que en otros (por ejemplo, en los marineros que tuvieron mayor contacto con el fuel, comparados con los otros habitantes de las zonas contaminadas y con los habitantes de zonas no contaminadas)?
- ▶ son similares, superiores o inferiores a las observadas por otros estudios en otros grupos de personas, en otros lugares, en otros momentos, en condiciones comparables y en condiciones diferentes?
- ▶ se encuentran dentro de límites aceptables?
- ▶ guardan alguna relación con la zona en la que se vive, con vivir en alguna zona más afectada por las mareas negras?
- ▶ guardan alguna relación con la profesión, la edad, el género, el hábito de fumar o el tipo de alimentación?
- ▶ se mantienen estables a lo largo de los próximos 6 - 12 - 24 meses o tienden a disminuir?

No puede descartarse, por ejemplo, que al principio de los estudios las concentraciones internas se expliquen principalmente por la participación en tareas de limpieza del chapapote, y que más adelante la principal vía de entrada de contaminantes en el organismo pase a ser la alimentación, si determinados componentes de la dieta (por ej., el pescado) sufren una contaminación de fondo.

Para valorar si determinadas enfermedades que se observen durante los próximos meses o años en la población gallega, por ejemplo, son atribuibles a la exposición a los componentes del fuel.

Para analizar qué enfermedades podrían relacionarse con la exposición crónica a HAPs o a otras sustancias contenidas o liberadas por el fuel.

¿QUÉ ESTUDIOS PODRÍAN HACERSE? OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS

La primera fase del estudio principal que proponemos tiene un carácter transversal: se efectúan una serie de mediciones en un momento temporal dado.

La segunda fase tiene un carácter longitudinal: se efectúa un seguimiento de la cohorte de personas que han entrado a formar parte del estudio.

Son objetivos fundamentales de la primera fase hacer una buena caracterización de la exposición y analizar los factores que han influido en la misma. Por exposición entendemos tanto aquella que se ha medido mediante la entrevista epidemiológica (ver págs. 36-38) como la medida mediante los distintos tipos de biomarcadores (ver págs. 24 y 39-47).

Por tanto, el estudio obtiene ya resultados de interés en su fase inicial. En concreto, el estudio permitirá responder a las siguientes preguntas:

¿Las concentraciones corporales de los compuestos tóxicos de interés:

- son superiores en algún grupo o sector de la población estudiada que en otros?
- son similares a las observadas por otros estudios?
- se encuentran dentro de límites aceptables?
- guardan alguna relación con la zona de residencia?
- guardan alguna relación con la profesión, la edad, el género, el hábito de fumar o el tipo de alimentación?
- guardan alguna relación con la participación (y, en su caso las características) en tareas de limpieza del vertido o con la limpieza personal y de los utensilios contaminados por el fuel?

Además, la primera fase proporcionaría también resultados sobre dosis biológicamente efectiva y sobre respuesta biológica precoz. Al igual que en los párrafos anteriores para la "exposición", estos resultados tienen 2 componentes: la componente descriptiva (caracterizar qué niveles de dosis biológicamente efectiva y de respuesta biológica precoz se observan) y la componente analítica (¿qué factores influyen en tales niveles?).

Ver también las figuras de las págs. 24-26.

En la segunda fase, el seguimiento de la cohorte permitiría:

- saber si los biomarcadores de dosis interna, de dosis biológicamente efectiva y de respuesta biológica precoz se mantienen estables a lo largo del tiempo o bien presentan variaciones
- analizar qué influye en lo anterior (¿influyen las características ya mencionadas y recogidas en la entrevista epidemiológica?)
- analizar si los niveles de los biomarcadores se asocian con la aparición de determinados efectos: enfermedades, efectos subclínicos o alteraciones fisiológicas de interés.

Esta última posibilidad es súmamente relevante, pero también es especialmente difícil de conseguir, pues es necesario incluir en la cohorte a un número muy elevado de personas. La razón de ello es que se espera que la frecuencia de los efectos de interés sea muy baja (por tanto, para disfrutar de un mínimo de precisión estadística y poder acotar el posible papel del azar o casualidad, el número de personas estudiadas debe ser alto).

Al hilo de lo cual es oportuno efectuar dos consideraciones:

En primer lugar, siempre que resulte factible se deberían constituir cohortes lo más numerosas posibles (no de forma arbitraria o voluntarista, sino evitando los sesgos de selección, como se comenta en la pág. 35).

En segundo lugar, si resulta factible, tiene sentido y relevancia constituir una cohorte numerosa de mujeres embarazadas: no sólo porque es un subgrupo especialmente vulnerable (ellas y, sobre todo, sus hijos/as); si no también porque los posibles efectos de la exposición, de haberlos, se pueden detectar al cabo de 9 meses. Y si es posible, se efectúa además un seguimiento de los recién nacidos cuyas madres forman parte de la cohorte.

Un estudio que sería especialmente importante emprender, pero cuya dificultad es notable, es la Encuesta de Salud de cada Comunidad Autónoma afectada, la cual debería incluir por lo menos algunos de los distintos tipos de biomarcadores que mencionamos en este informe (págs. 39-46). Esta edición de la Encuesta podría efectuar un sobremuestreo de las zonas geográficas de cada CC.AA. más afectadas por el vertido. En este caso los referentes son las distintas ediciones de la Encuesta Nacional de Salud [estatal] y de las otras encuestas poblacionales efectuadas por distintas Comunidades Autónomas; en algún caso han incluido análisis en muestras de sangre, aunque no se han analizado Agentes Químicos Ambientales (AQAs) (Porta et al., 2002). Por tanto, la integración de biomarcadores de AQAs en una encuesta de salud sería pionera en España.

La elección de las poblaciones a estudiar es una de las más delicadas por motivos científicos y prácticos: de nada sirve el diseño de un estudio con un alto interés científico si no es factible y ético llevarlo a cabo -estudiamos a personas en sus condiciones habituales de vida, no a animales en el laboratorio (que también tienen sus derechos, por supuesto).

Cada grupo de investigadores deberá, pues, encontrar un equilibrio entre la factibilidad de cada alternativa de estudio, su relevancia para la sociedad y su interés científico.

Un principio importante a tener en cuenta -no excluyente- es que es deseable que se estudie una "población general"; por ejemplo, una muestra representativa de la totalidad de los habitantes de un pueblo o comarca.

Si ello no es factible, podemos plantearnos estudiar un colectivo de especial interés; por ejemplo, miembros de una cofradía de pescadores.

Para que el estudio pueda alcanzar resultados útiles, es importante que entre sus participantes exista una cierta variabilidad en el grado de exposición al chapapote (personas muy expuestas, personas moderadamente expuestas y personas poco o nada expuestas). De nuevo, este principio es importante pero no excluyente: el estudio de un colectivo que en su práctica totalidad ha estado altamente expuesto también tiene su propio interés, así como algunas ventajas prácticas adicionales.

Existen además otros dos colectivos de interés por razones obvias: los voluntarios que acudieron a las zonas afectadas por los vertidos desde otras partes de España (no directamente afectadas por el vertido), y los soldados que participan en tareas de limpieza.

Del colectivo del ejército (en el sentido amplio, incluyendo soldados, oficiales y otro personal del ejército) podría seleccionarse alguna unidad que haya permanecido un cierto número de semanas trabajando en las zonas afectadas; de ella, la totalidad de sus miembros podrían participar en el estudio -cumpliendo, por supuesto, los mismos requisitos de voluntariedad, consentimiento informado y otros que se especifican en las págs. 53-55, y que son de aplicación en todos los estudios. La selección de los participantes en el estudio también podría efectuarse mediante muestreos de varias unidades del ejército. Además, sería deseable que en el estudio del ejército participase como grupo control una muestra de soldados similar en todas sus características al grupo expuesto, excepto que sus componentes no habrían viajado a las zonas contaminadas. La concreción de los métodos de selección de los participantes en el estudio del ejército no debería presentar problemas de envergadura, una vez conseguida la colaboración de las autoridades correspondientes.

Algunos grupos bien definidos de voluntarios serían identificables a partir de las organizaciones que organizaron su desplazamiento y trabajo en las zonas afectadas. Algunas instituciones no sólo registraron las características demográficas de cada voluntario, sino que incluso aplicaron algún cuestionario breve de salud (intentando detectar la presencia de alergias o patología respiratoria). De nuevo sería fundamental que el grupo de voluntarios que constituyese el grupo de estudio fuese representativo del total de voluntarios de la institución u organización en cuestión.

En la página 32 hemos propuesto asimismo otros posibles grupos de estudio.

ES FUNDAMENTAL QUE SE CONSIGA UNA TASA DE PARTICIPACIÓN ALTA

Es fundamental que la selección de los participantes en los estudios esté organizada de modo que se obtenga una alta tasa de participación, tanto si se estudia algún tipo de "población general" como si los participantes pertenecen a algún subgrupo (embarazadas, niños/as, marineros, soldados, voluntarios, etc.).

Como todo el mundo sabe, de poco sirve tomar una muestra aleatoria de una población si en la práctica la tasa de participación es baja. Durante décadas, en múltiples estudios epidemiológicos y clínicos se ha observado que las personas que declinan participar en un estudio difieren sistemáticamente de las que aceptan. Es muy fácil que esas diferencias sesguen (distorsionen) los resultados.

Es esencial explicar de forma clara y comprensible qué se pretende conseguir en cada estudio, el por qué de su diseño, las muestras biológicas que se desea obtener, y cualquier otra información que los participantes deseen obtener (ver también recomendaciones éticas, págs. 51).

Es importante conseguir una estrecha y activa colaboración de los grupos y organizaciones sociales más activos y reconocidos en cada población que se quiera estudiar. El apoyo político y sindical, de los líderes locales y de la prensa es asimismo valioso para facilitar que el estudio se desarrolle con fluidez en todas sus etapas, desde su concepción, diseño y puesta en marcha, hasta la comunicación de sus resultados y la adopción de las decisiones que correspondan.

¿QUÉ INFORMACIÓN DEBERÍAN RECOGER PRIORITARIAMENTE LAS ENTREVISTAS?

Una entrevista personal, realizada a cada sujeto participante en el estudio por un entrevistador bien entrenado tiene un alto valor para cuantificar las exposiciones que más interesen en cada estudio. Mediante una entrevista estructurada se puede obtener información sobre los agentes a los que individuos han estado o están expuestos. Además, una entrevista abre la posibilidad de estudiar la relación entre los biomarcadores y las exposiciones declaradas por el entrevistado. Asimismo es valiosa para cuantificar otros factores relacionados con los posibles efectos, como son el tabaco, los alimentos (por ej., los cocinados en barbacoa o la ingesta de pescado), etc. Estos factores pueden luego ser tenidos en cuenta durante el análisis estadístico de los datos recopilados.

El esquema de la entrevista personal inicial estaría compuesto por:

- ▶ **un primer bloque de preguntas dirigidas a toda la muestra de individuos.**

Pasado éste primer bloque habría

- ▶ **una segunda parte dirigida sólo a los individuos de la muestra que hubieran participado en las tareas de limpieza del fuel.**

Finalmente, las entrevistas tendrían

- ▶ **una tercera parte que sería diferente en función de características individuales de los entrevistados** (la tercera parte tendría preguntas diferentes, por ejemplo, para los marineros, para los militares destinados a la limpieza del fuel, para las mujeres embarazadas o para los voluntarios).

La primera parte, de talante más general, es la parte del cuestionario que sería rellenada por todos los participantes del estudio, e incluiría varias secciones con preguntas detalladas en aspectos como los siguientes (ejemplos):

- ▶ **Datos de filiación:** Nombre, apellidos, teléfono/s de contacto.
- ▶ **Datos sociodemográficos:** Lugar de residencia habitual (actual y anteriores si se da el caso), educación, etnia, estado civil, características anatómicas básicas (peso y altura, etc.)
- ▶ **Hábito tabáquico, consumo de café y alcohol:** Edad de inicio del hábito, tipo de productos, cantidad de consumo, frecuencia, etc..
- ▶ **Historia laboral:** Historia laboral completa, horas de trabajo semanales, tareas, exposiciones o productos destacados, condiciones ambientales, medios de transporte hasta el trabajo, etc.
- ▶ **Historia residencial:** Historia residencial completa, tipo de agua de consumo, exposición a humo de tabaco en casa, tipo de calefacción doméstica, presencia y especificación de industrias en la zona de residencia, características de las calles y carreteras anexas a la residencia, densidad de tráfico y/o el número de carriles por calle.
- ▶ **Historia médica:** Antecedentes patológicos hasta la fecha, con especificación de los trastornos crónicos autopercibidos (énfasis en afecciones en las vías respiratorias, piel, afecciones tumorales), descripción del tratamiento seguido, características de su piel en estado normal. En mujeres: historia ginecológica y reproductiva básica.
- ▶ **Historia familiar:** componentes de la familia, hijos, etc.(enfermedades que hayan sufrido, tratamiento y desenlace).
- ▶ **Calidad de vida e información personal:** dentro de este apartado podrían incluirse preguntas dirigidas a detectar alteraciones en cuanto a:
 - Salud auto-percibida.
 - Limitaciones en actividades de la vida diaria (caminar, moverse, etc.), ejercicio físico deportivo, etc.
 - Incapacidad laboral transitoria o permanente debida a problemas de salud.
 - La descripción de su estado emocional habitual y su interferencia o no, en el trabajo y en las relaciones personales.

¿QUÉ INFORMACIÓN DEBERÍAN RECOGER LAS ENTREVISTAS?

- ▶ **Hábitos alimentarios:** Descripción en raciones del consumo de cada grupo de alimentos o alimentos en concreto especificando método de cocción (recogiendo de forma detallada el consumo de ahumados y barbacoas en los que la ingesta de HAPs es mucho mayor), uso de aceites y/o grasas para cocinar, condimentos utilizados, consumo de líquidos diarios especificando frecuencia y cantidad, descripción del consumo de comida pre-cocinada y finalmente sobre consumo de complejos vitamínicos o minerales.

La segunda parte del cuestionario debería ser rellenada sólo por los sujetos a estudio que hubieran participado en las tareas de limpieza de fuel y debería recoger información sobre los siguientes aspectos:

- ▶ **Tipo de participación en las tareas de limpieza (limpieza de playas, instrumentos impregnados de fuel o animales impregnados de fuel):** días de participación, período concreto, horas de trabajo diarias, tipo de trabajo desarrollado, localidad o paraje donde se desarrolló el trabajo.
- ▶ **Medidas de precaución tomadas:** uso de uniforme, botas, guantes, mascarilla (tipo de mascarilla) y gafas, veces que hubo contacto directo con el fuel, adhesión al protocolo de limpieza, medidas de seguridad, incidentes, accidentes.
- ▶ **Métodos de higiene personal:** métodos de limpieza de la piel en el caso de contacto con el fuel (tipo de jabón, utilización de queroseno u otros disolventes), cuándo y cuántas veces los ha utilizado.
- ▶ **Lugar de residencia durante las tareas de limpieza:** localidad de residencia, tipo de residencia (hogar habitual, hogar de acogida, albergue, polideportivo, etc.), alimentos subministrados (en bar/restaurante, en un hogar gallego, por la organización de las tareas, etc.)
- ▶ **Manifestaciones clínicas agudas:** cuáles, cuantas, duración, tratamiento, especificando si impidieron continuar la limpieza. Su especial relevancia se encuentra en la posibilidad que sean indicadores de mayor susceptibilidad a los agentes tóxicos del fuel y/o sean indicadores de una mayor exposición del individuo que los sufre.

Es importante recordar que la atención que en este trabajo prestamos a los posibles efectos a medio y largo plazo no puede desligarse de la atención a los efectos agudos que -aunque generalmente leves- han estado experimentando cifras considerables de personas. Tales efectos agudos son importantes en sí mismos; además, posteriormente, haberlos registrado puede tener utilidad como reflejo bien de una mayor exposición a compuestos tóxicos, bien como reflejo de una mayor susceptibilidad a sus efectos (ver también págs. 12, 15 y 48).

Por lo que se refiere a la tercera parte del cuestionario -específica de cada grupo de estudio en concreto- se plantearían preguntas dirigidas a la obtención de la información necesaria sobre las características peculiares de cada grupo en cuestión.

En el **Grupo de mujeres gestantes** se tendrían que diseñar preguntas sobre:

- ▶ **Historia ginecológica ampliada:** nº embarazos previos, nº partos previos, nº abortos previos, tiempo transcurrido entre último aborto y embarazo actual, enfermedades infecciosas durante el embarazo, tratamientos médicos administrados durante el embarazo y abortos en familiares de primer y segundo nivel.

En el **Grupo de militares destinados a la limpieza de playas** se tendrían que plantear preguntas sobre:

- ▶ **Datos de condición de militar:** Cargo dentro del estamento militar, nombre y número de dotación destinada a la zona afectada por el vertido, número de misiones previas en las que ha participado y conocimiento de haber sido expuesto a sustancias radiactivas y /o cancerígenas.

En el **Grupo de voluntarios** se plantearían preguntas sobre:

- ▶ **Organización:** nombre de la organización mediante la que accedieron a las tareas de limpieza, teléfono/s de contacto, cumplimentación de algún cuestionario.
- ▶ **Fechas:** Fecha de llegada, fecha de partida, días totales de estancia en la zona afectada, incidentes.

LIMITACIONES DE LA VIDA DIARIA Y TRASTORNOS CRÓNICOS

Algunos estudios pueden plantearse medir el impacto de la contaminación del Prestige sobre algunas dimensiones psicosociales de la salud. Los posibles trastornos de interés (trastornos de ansiedad generalizada, "posttraumatic stress disorder" [PTSD], escalas para síntomas depresivos) y los correspondientes instrumentos de medición son múltiples; mencionamos sólo dos.

Limitaciones de la vida diaria - Cuestionario SF-36

Un aspecto de importancia a valorar en el estudio de los posibles efectos de la exposición a compuestos vertidos por el Prestige puede ser las limitaciones sufridas en las actividades de la vida diaria. Para ello existen varios instrumentos validados en castellano, siendo uno de los más utilizados el SF-36. Este instrumento evalúa tanto el estado funcional como el bienestar emocional de las poblaciones estudiadas. Este cuestionario proporciona un perfil del estado de salud y es aplicable tanto a la población general como a pacientes, y tanto en estudios descriptivos como en estudios de evaluación.

Evaluación de trastornos crónicos

En algunos casos puede ser importante recoger información sobre los trastornos crónicos de salud más frecuentes sufridos por la población de estudio, tanto al inicio del estudio como a lo largo del mismo. Para ello existen listas con estos trastornos, utilizadas a menudo en estudios epidemiológicos (por tanto, con un enfoque distinto al que se utiliza en medicina clínica), que facilitan preguntar si se padecen o han sido diagnosticados por un médico.

Ver asimismo pág. 28

¿QUÉ TIPOS DE BIOMARCADORES PODRÍAN ANALIZARSE?

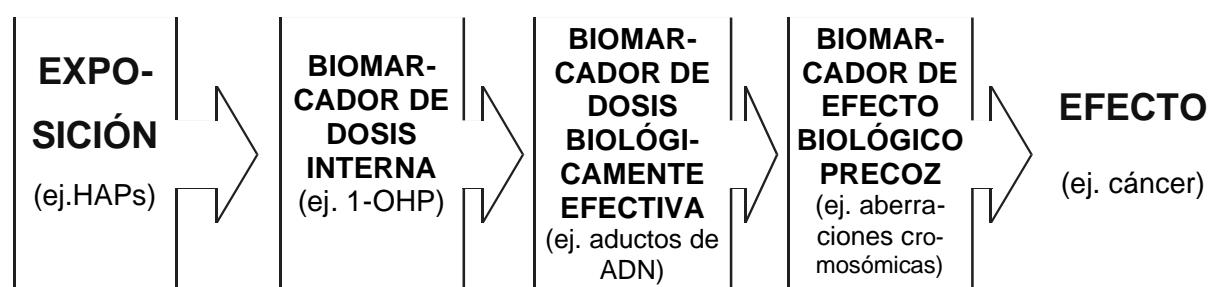
En el camino que media entre la exposición a ciertas sustancias y compuestos presentes en nuestro ambiente y el desarrollo de un efecto o una enfermedad, existen numerosos pasos intermedios; estos procesos a veces permiten usar biomarcadores para tratar de averiguar, por ejemplo, qué dosis del compuesto o sustancia ha entrado en nuestro organismo, o qué dosis ha interactuado con alguna biomolécula o ha producido algún daño en el organismo. Generalmente es un daño todavía asintomático desde el punto de vista clínico, es decir, un daño subclínico.

En su sentido más amplio, un biomarcador es simplemente un parámetro que puede ser medido en humanos (o en animales o en algunas matrices biológicas), a menudo usando técnicas no invasivas, y que es relevante para el fenómeno que constituye nuestro objeto de estudio (Collins et al, 1998).

A efectos de estudiar el impacto sobre la salud humana del vertido del Prestige, es conveniente que nos centremos en 3 grandes tipos de biomarcadores:

- 1.- de dosis interna
- 2.- de dosis biológicamente efectiva y
- 3.- de respuesta biológica precoz

El siguiente es un esquema ampliamente utilizado en epidemiología molecular:

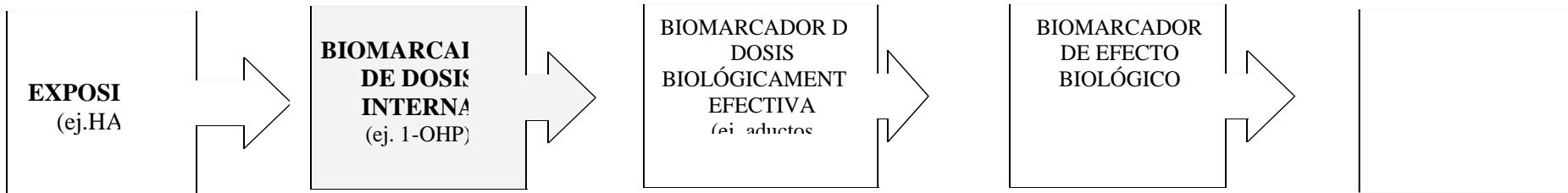


En esta secuencia exposición-efecto, se deben tener en cuenta además muchos otros factores y procesos, como, por ejemplo, la presencia de genes implicados en la activación o detoxificación de los compuestos tóxicos. Algunos de esos genes presentan polimorfismos, es decir, variaciones que pueden cambiar la funcionalidad del gen; afectan de ese modo a algunos puntos intermedios de la secuencia. De un modo general podemos hablar de susceptibilidad individual, lo que incluye diferencias en el metabolismo, en la reparación de las lesiones al ADN, en la expresión de genes supresores de tumores, y otras.

A continuación sugerimos algunos biomarcadores cuya integración en estudios epidemiológicos podría ser considerada por los equipos investigadores.

¿QUÉ TIPOS DE BIOMARCADORES PODRÍAN ANALIZARSE?

1. BIOMARCADORES DE DOSIS INTERNA



Este tipo de biomarcadores comprenden básicamente metabolitos de la sustancia química que queremos detectar, o la misma sustancia medida en algún medio biológico como la sangre o la orina. Como biomarcador de dosis interna de exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), el metabolito más utilizado -tanto en estudios que evalúan exposiciones laborales como exposiciones ambientales- es el 1-hidroxipireno, principal metabolito del pireno, un HAP de 4 anillos aromáticos. No obstante, además de éste hay otros metabolitos también usados para la evaluación de la exposición a HAPs y a benceno (ver tabla 1):

No todos los estudios que utilicen biomarcadores deben ser siempre estudios epidemiológicos en grupos de población definidos y muy numerosos. Particularmente al principio puede ser conveniente llevar a cabo estudios de validación del biomarcador, o de caracterización de sus valores en una situación concreta. Así, por ejemplo, las concentraciones sanguíneas de 1-hidroxipireno pueden determinarse en un grupo relativamente reducido de residentes (40 - 80 personas) en un pueblo afectado por el vertido no sólo en un momento temporal, sino al iniciar y al finalizar el turno de trabajo en zonas afectadas por el vertido (ver página siguiente), o bien -de nuevo, por ejemplo- en 3 momentos; por ejemplo, a primera hora de la mañana (cuando presumiblemente hará más horas que no se ha estado en contacto directo con tóxicos), al iniciar el descanso de mediodía, y al terminar la jornada laboral. Disponer de medidas repetidas de cada individuo de un grupo sería un objetivo asimismo de interés en el caso de los otros tipos de biomarcadores. Disponer de mediciones en una población presumiblemente no contaminada sería sumamente útil.

DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE 1-OHP AL INICIO Y AL FINAL DEL TURNO DE TRABAJO

Journal of Occupational & Environmental Medicine 2000; 42: 391-397.

Urinary 1-hydroxypyrene as a biomarker of polycyclic aromatic hydrocarbon exposure of workers on a contaminated site: influence of exposure conditions.

Dor F, Haguener JM, Zmirou D, Empereur-Bissonnet P, Jongeneelen FJ, Nedellec V, Person A, Ferguson CC, Dab W

Agence de l'Environnement et de la Maitrise de l'Energie, Paris.

The aim of the study was to determine the exposure levels of workers to polycyclic aromatic hydrocarbons on gasworks sites by the measurement of urinary 1-hydroxypyrene. Start-shift and end-shift urine samples were taken every day during an entire week (Monday to Friday), once in November and a second time in June. Four groups of workers were selected according to their activity. Increased exposure was only found among volunteers involved in the remediation of a site, 0.16 to 2.31 $\mu\text{mol/mol}$ creatinine in non-smokers. The median of the non-smoker referent group was 0.02 $\mu\text{mol/mol}$ creatinine (95% confidence interval, 0.01 to 0.04). Smokers had greater exposure levels than non-smokers in every group. Within and between variability was around 200%. Assessment of the exposure of persons on contaminated soil is possible, with the condition that the exposed subjects come in direct contact with the soil.

Toxicology Letters 1999; 108: 191-199.

Urinary 1-hydroxypyrene and other PAH metabolites as biomarkers of exposure to environmental PAH in air particulate matter.

Strickland P, Kang D

Department of Environmental Health Sciences, Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health, Baltimore.

Humans are exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) from occupational, environmental, medicinal and dietary sources. PAH metabolites in human urine can be used as biomarkers of internal dose to assess recent exposure to PAHs. The most widely used urinary PAH metabolites are 1-hydroxypyrene (1-OHP) or 1-hydroxypyrene-O-glucuronide (1-OHP-gluc), the major form of 1-OHP in human urine, because of their relatively high concentration and prevalence in urine and their relative ease of measurement. Elevated levels of 1-OHP or 1-OHP-gluc have been demonstrated in smokers, in patients receiving coal tar treatment (vs. pre-treatment), in postshift road pavers or coke oven workers, and in subjects ingesting charbroiled meat. This metabolite is found (at low levels) in most human urine samples, even in persons without apparent occupational or smoking exposure. Recent studies suggest that environmental exposure to PAHs (and air particles) is associated with increased excretion of 1-OHP-gluc or 1-OHP. These findings raise the possibility of using urinary concentration of 1-OHP-gluc, or another PAH metabolite, as a surrogate biomarker of exposure to airborne fine (sooty) particulate matter--the major source of PAHs in polluted air. Reported associations between ambient particulate matter concentrations and health effects among adults and children, including respiratory disease and mortality, indicate the need for biomarkers of fine particle exposure. If validated, such biomarkers would be useful in supplementing and refining exposure information obtained by ambient monitoring.

¿QUÉ TIPOS DE BIOMARCADORES PODRÍAN ANALIZARSE?

TABLA 1. EJEMPLOS DE POSIBLES BIOMARCADORES DE DOSIS INTERNA

Biomarcador de dosis interna	Medio biológico	Exposición	Tiempo de vida media	Técnica de análisis	Observaciones	Referencias
Benzo(a)pireno	Orina	Benzo(a)pireno		Espectrofluorescencia		
1-hidroxipireno (1-OHP)	Orina	Pireno	18-20 horas (rango 6-35 h) por inhalación 4-12 horas por ingestión 12 h por absorción dérmica	HPLC/FD (Detección por fluorescencia)	Representa el 90% de los metabolitos del pireno. Generalmente se encuentra ligado a la glucuronida. La concentración urinaria de 1-OHP es 2500 veces superior a la del 1-OHBaP (metabolito principal del Benzo(a)pireno)	Buckley 1992, Viau 1995, Brzeznicki 1997
Hidroxifenantrenos y dihidrodióles de fenantreno	Orina	Exposición a fenantreno	Varias horas	HPLC/FD (Fluorescence Detection)		
Metabolitos del Benzo(a)pireno, como el 1-OHBaP	Orina	Benzo(a)pireno	2 h por absorción dérmica	HPLC/FD o GC-MS	Se alcanzan los niveles máximos después de 3 horas de la inhalación (ratas)	ATSDR 1995
1-Naftol y 2-Naftol	Orina	Naftaleno	Desde 1-4 días hasta 13 días por ingestión 4 h por inhalación	HPLC	Generalmente se encuentran conjugados con glucuronida o sulfato. Posibles biomarcadores de exposición por inhalación a naftaleno. Los niveles de 2-naftol pueden verse afectado por polimorfismos como CYP2E1, CYP1A1 y GSTM1	ATSDR 1995
Fenol	Orina	Benceno	5.7 h	HPLC		Schulte & Perera 1993
Compuestos volátiles	Aire exhalado	Compuestos volátiles	Muy reciente	Método Single Breath Canister (SBC)		

2.- BIOMARCADORES DE DOSIS BIOLÓGICAMENTE EFECTIVA

EXPOSICIÓN (ej.HAPs)	BIOMARCADOR DE DOSIS INTERNA (ej. 1-OHP)	BIOMARCADOR DE DOSIS BIOLÓGICAMENTE EFECTIVA (ej. aductos de ADN)	BIOMARCADOR DE EFECTO BIOLÓGICO PRECOZ (ej. aberraciones cromosómicas)	EFFECTO (ej. cáncer)
--------------------------------	--	---	---	--------------------------------

Los principales biomarcadores de dosis biológica efectiva son los aductos. Un aducto es la unión mediante enlaces covalentes entre un compuesto químico que ha entrado en el organismo y una biomolécula, como las proteínas o el ADN (ácido desoxirribonucleico). El tiempo de vida medio de los aductos depende de la estabilidad de la molécula química y de la capacidad de regeneración de la macromolécula a la que el compuesto está adherido.

Los aductos de ADN son unos de los más utilizados, analizados con la técnica de radioetiquetaje con fósforo-32. Esta técnica es mejor que el immunoensayo por varias razones:

- ▶ alta sensibilidad: detecta 1 aducto por cada 1010 nucleótidos normales
- ▶ puede detectar una gran variedad de compuestos, dependiendo de las condiciones cromatográficas aplicadas
- ▶ se necesita muy poca cantidad de ADN: sólo requiere el ADN comúnmente extraíble de 8 ml de sangre

No se comentan en detalle los aductos en hemoglobina o en otras proteínas debido a que su determinación requiere el conocimiento previo de la estructura del aducto (Cole et al 1997); sin embargo, su uso también puede considerarse.

¿QUÉ TIPOS DE BIOMARCADORES PODRÍAN ANALIZARSE?

¿QUÉ TIPOS DE BIOMARCADORES PODRÍAN ANALIZARSE?

TABLA 2. EJEMPLO DE UN POSIBLE GRUPO DE BIOMARCADORES DE DOSIS BIOLÓGICAMENTE EFECTIVA

Biomarcador de dosis biológicamente efectiva	Medio biológico	Exposición	Tiempo de vida media	Técnica de análisis	Observaciones	Referencias
Aductos voluminosos de ADN (bulky DNA adducts)	Linfocitos Lavado bronquio-alveolar Células de mucosa bucal	Compuestos aromáticos (ej.HAPs)	Limfocitos: 3-5 meses	Radioetiquetaje con fósforo-32 (32P-Postlabeling) o Immunoensayo	Hay que tener buena información sobre otros factores como dieta, tabaco, ocupación, etc.	Peluso 1998

3.- BIOMARCADORES DE EFECTO BIOLÓGICO PRECOZ

EXPOSICIÓN (ej.HAPs)	BIOMARCADOR DE DOSIS INTERNA (ej. 1-OHP)	BIOMARCADOR DE DOSIS BIOLÓGICAMENTE EFECTIVA (ej. aductos de ADN)	BIOMARCADOR DE EFECTO BIOLÓGICO PRECOZ (ej. aberraciones cromosómicas)	EFFECTO (ej. cáncer)
--------------------------------	--	--	--	--------------------------------

Son biomarcadores que indican un efecto biológico -a veces, irreversible- resultado de una interacción con un tóxico. Ninguno de estos marcadores son específicos para un o un grupo de compuestos, por lo que es necesario obtener información de otros posibles factores que puedan influir en los niveles de estos marcadores.

"As far as genotoxic effects from occupational exposure to PAHs are concerned, only few data are available" (Karahalil, 1998).

"An ideal protocol for environmental monitoring might well be to obtain subsequent samples at 2-4 weeks intervals for 6 months after an accident, followed by less frequent samples for up to 3 years so that the appearance (an loss or stable occurrence) of an induced event could be monitored" (Cole, 1997).

¿QUÉ TIPOS DE BIOMARCADORES PODRÍAN ANALIZARSE?

TABLA 3. EJEMPLOS DE POSIBLES BIOMARCADORES DE EFECTO BIOLÓGICO PRECOZ

Biomarcador de efecto biológico precoz	Medio biológico	Tiempo de vida media	Técnica de análisis	Observaciones	Referencias
Mutagenicidad en orina	Orina		Test de Ames		
Micronúcleos (MN)	Células uroteliales, células de mucosa bucal o nasal exfoliadas, linfocitos...	Medida de exposiciones prolongadas	Cultivo celular y tinción de la preparación	Más sencillo que el ensayo de AC. No está claro el significado en la salud de elevados niveles de MN.	Karahalil, 1998 Kyrtopoulos, 2000
Intercambio de cromátidas hermanas (Sister chromatid exchange) (SCE)	Células sanguíneas		Fluorescencia y plus técnica Giemsa	Relacionado con la exposición intensa a tabaco. No está claro el significado en la salud de elevados niveles de SCE. Asociación inconsistente con niveles bajos-moderados de exposición a HAPs	
Alteraciones cromosómicas (AC)	Células sanguíneas		CGH (Comparative Genomic Hybridization), "Chromosome painting" y otras	Posibilidad de predecir el riesgo de cáncer. Asociación inconsistente con niveles bajos-moderados de exposición a HAPs	
Mutaciones en el gen HPRT (Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase)	Linfocitos		Varias	Asociación inconsistente con niveles bajos-moderados de exposición a HAPs	

BIOMONITORIZACIÓN DE METALES CANCERÍGENOS Y DE DAÑO OXIDATIVO AL ADN

Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 2001; 10: 515-522.

Biomonitoring on Carcinogenic Metals and Oxidative DNA Damage in a Cross-Sectional Study

Merzenich H, Hartwig A, Ahrens W, Beyersmann D, Schlepegrell R, Scholze M, Timm J, Jockel KH
Bremen Institute for Prevention Research and Social Medicine and Centre for Public Health,
University of Bremen

Oxidative DNA damage is mediated by reactive oxygen species and is supposed to play an important role in various diseases including cancer. The endogenous amount of reactive oxygen species may be enhanced by the exposure to genotoxic metals. A cross-sectional study was conducted from 1993 to 1994 in an urban population in Germany to investigate the association between metal exposure and oxidative DNA damage.

The cross-sectional sample of 824 participants was recruited from the registry of residents in Bremen, comprising about two-third males and one-third females with an average age of 61.1 years. A standardized questionnaire was used to obtain the occupational and smoking history. The incorporated dose of exposure to metals was assessed by biological monitoring. Chromium, cadmium, and nickel were measured in 593 urine samples. Lead was determined in blood samples of 227 participants. As a biomarker for oxidative DNA damage, 7,8-dihydro-8-oxoguanine has been analyzed in lymphocytes of 201 participants. Oxidative lesions were identified by single strand breaks induced by the bacterial formamidopyrimidine-DNA glycosylase (Fpg) in combination with the alkaline unwinding approach.

The concentrations of metals indicate a low body load (median values: 1.0 microg nickel/l urine, 0.4 microg cadmium/l urine, and 46 microg lead/l blood; 83% of chromium measures were below the technical detection limit of 0.3 microg/l). The median level of Fpg-sensitive DNA lesions was 0.23 lesions/10(6) bp. A positive association between nickel and the rate of oxidative DNA lesions (Fpg-sensitive sites) was observed (odds ratio, 2.15; tertiles 1 versus 3, P < 0.05), which provides further evidence for the genotoxic effect of nickel in the general population.

¿QUÉ TIPOS DE BIOMARCADORES PODRÍAN ANALIZARSE?

¿A QUÉ EFECTOS HABRÍA QUE PRESTAR MÁS ATENCIÓN?

En humanos la exposición a un hidrocarburo aromático policíclico aislado es infrecuente. Habitualmente esta exposición se produce ante una mezcla de compuestos, y existe poca información sobre los efectos a que dan lugar cuando los compuestos interaccionan entre sí.

Como se ha comentado ampliamente en los medios de comunicación, es razonable presumir que los compuestos a los que han estado y están expuestos las poblaciones afectadas por el vertido del Prestige tienen un grado de toxicidad aguda baja, y sus efectos remiten al desaparecer la exposición. Es asimismo razonable suponer que la exposición crónica de fondo, a dosis muy bajas, por vía alimentaria tampoco tendrá efectos de gran magnitud. En principio, la toxicidad crónica requiere de una exposición intensa y prolongada. Por ello, determinados colectivos de trabajadores tienen, en principio, un mayor riesgo de sufrir alguna consecuencia adversa.

Hay que recordar que fumar y estar expuesto a compuestos relacionados con el chapapote equivale a "llover sobre mojado". Por tanto, las personas que fuman tienen un excelente motivo para plantearse dejarlo.

Los HAPs se absorben a través de todas las vías de exposición, siendo las más importantes la vía respiratoria, la cutánea y la digestiva (a través de aguas contaminadas y, principalmente, a través de la dieta). Como ya comentamos anteriormente (pág. 29), los HAPs son capaces de atravesar la barrera trans-placentaria y pueden ser teratogénicos, si bien ello requiere de exposiciones más intensas y prolongadas que las que presumiblemente se han dado en la inmensa mayoría de casos. Como también hemos visto ya, los HAPs se unen al ADN formando aductos, siendo potencialmente genotóxicos (ver asimismo págs. 27, 29, 43-44, 47).

En el organismo se depositan predominantemente en los órganos ricos en grasas (como los riñones o el hígado), y naturalmente, también en la grasa. Se eliminan a través de la orina y las heces.

Los principales efectos agudos que pueden aparecer ante una exposición a HAPs son: irritación cutánea, irritación ocular, náuseas y mareos, cefalea, somnolencia y otros trastornos del sueño, dolor de garganta, dolores abdominales, pérdida de apetito, problemas de visión.

Por favor, véanse asimismo la págs. 12, 16 y 34.

La información sobre los efectos a largo plazo de los HAPs en la población general sana es menos abundante y consistente de lo que cabría esperar. (Ciertamente, existen datos sobre su asociación con patología humana al menos desde 1775, cuando los estudios de Percival Pott asociaron el cáncer de escroto con el trabajo como deshollinador). Con toda probabilidad, el dinamismo de esta área de investigación nos proporcionará nuevos hallazgos relevantes en los próximos años. Sería deseable que a ello contribuyesen también los equipos que investiguen los efectos del Prestige, aprovechando al menos esta tragedia para generar conocimientos que puedan ser útiles en circunstancias parecidas en otros lugares del mundo.

Aunque la magnitud de los riesgos está a menudo por cuantificar, o es probablemente baja, los principales efectos crónicos que se han descrito son: cáncer de piel, cáncer de las vías respiratorias, cáncer de las vías digestivas, leucemias, posibles efectos sobre el recién nacido (menor peso, menor talla, malformaciones congénitas), alteraciones de la función pulmonar, alteraciones de los sistemas inmunológico y hormonal.

A todos ellos nos hemos referido ya brevemente en las páginas anteriores; las cuales - recordémoslo-, no pretenden efectuar una revisión exhaustiva de cada cuestión. Las revisiones científicas sobre cada cuestión concreta (véase el resumen de una de ellas en la página siguiente) requieren una profundidad y una extensión que es imposible abordar en un único informe.

Como hemos visto, varios HAPs han sido clasificados en el grupo 2B por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), por disponerse de evidencia sobre su actividad carcinogénica a partir de estudios con animales experimentales pero no existir evidencia suficiente en humanos.

Efectos por la inhalación de metales. Entre los efectos potenciales de una exposición a niveles constantes de cromo trivalente se encuentra un aumento del riesgo de padecer enfisema pulmonar. Asimismo, en trabajadores de industrias del aluminio se han descrito enfermedades respiratorias, posiblemente secundarias a la exposición a níquel y cromo. También hay estudios que sugieren una asociación entre la exposición ocupacional a níquel, cromo y vanadio, y un aumento del riesgo de neoplasias pulmonares. La exposición continua e intensa -por tanto, no la que en principio se observa en las poblaciones que nos ocupan- a vanadio, níquel y cromo se ha asociado a patología cardiovascular (Magari et al. 2002, Hayes 1997, Nemery 1990).

Recordemos que al menos desde finales de noviembre de 2002 el Gobierno conoce que el fuel puede tener efectos sobre la salud (recogido por la Vanguardia el 14.12.2002: "El Gobierno conoce el potencial cancerígeno del fuel desde el 27 de noviembre". "El CSIC alerta en un informe de los posibles efectos toxicológicos a largo plazo y de la futura aparición de compuestos más tóxicos que los de partida.").

¿A QUÉ EFECTOS HABRÍA QUE PRESTAR MÁS ATENCIÓN?

Ejemplo de una revisión de la literatura científica publicada en formato de artículo en una revista

Cancer Causes Control 1997 May;8(3):386-405

Oils and cancer

Tolbert PE

Department of Environmental & Occupational Health, Rollins School of Public Health of Emory University, Atlanta

Epidemiologic evidence on the relationship between mineral oil exposure and cancer is reviewed. The review is restricted to occupations involving substantial dermal and inhalational exposure and for which an epidemiologic literature exists: metal machining, print press operating, and cotton and jute spinning. Mineral oils are complex mixtures of aliphatic hydrocarbons, naphthenics, and aromatics. End-use products contain a variety of additives, and contamination by other agents generally occurs during use. Suspect agents include polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) (particularly benz[a]pyrene), nitrosamines, chlorinated paraffins, long-chain aliphatics, sulfur, N-phenyl-2-naphthylamine, and formaldehyde. The heterogeneity of this exposure makes epidemiologic study difficult and meta-analysis inappropriate. There is clear evidence that early formulations of mineral oils used in cotton and jute spinning and in metal machining were carcinogenic to the skin. Associations of mineral oil exposure with laryngeal and rectal cancer have received some support in the literature, particularly with respect to straight oils. Evidence is suggestive that grinding operations (which can entail either mineral oil-based or ethanolamine-based fluids) are associated with excess risk of cancer of the esophagus, stomach, and pancreas. A number of bladder cancer case-control studies have noted an association with work as a machinist. There is limited evidence of an association with cancer of the colon, prostate, and sinonasal region. Several studies of printers have yielded positive findings for lung cancer, whereas studies in metal machinists have been generally negative. The PAH and nitrosamine content of current formulations is lower than in the past and the implications of these changes in composition to the carcinogenicity of the formulations are not yet known.

ES FUNDAMENTAL RESPETAR ESCRUPULOSAMENTE LOS PRINCIPIOS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

Un ejemplo de ello es lo relativo a la documentación, almacenamiento, custodia y compartimiento de los datos, registros y material biológico o químico resultante de las investigaciones.

A modo simplemente ilustrativo de estas cuestiones, mencionemos las siguientes directrices:

Todo protocolo de investigación debe incluir un plan específico de recogida de datos, registros y material biológico o químico resultante de la ejecución de la investigación, así como con respecto a su custodia y conservación.

El investigador/a principal y su personal colaborador tienen la obligación de recoger todos y cada uno de los detalles observados en la investigación. Toda la información, sea cual sea, debe quedar permanentemente escrita e incorporada a los libros de registro o a los cuadernos de recogida de datos. Cualquier dato intermedio o final debe tener su correspondencia con la de los documentos originales. Las observaciones han de incluir a la totalidad de personas que hayan participado, así como el momento y las circunstancias de su realización. Nunca deben obviarse errores, resultados negativos, inesperados o discordantes. Ha de ser posible seguir con claridad las rectificaciones y es preciso que exista una identificación sistemática de qué persona las efectúa.

El investigador/a principal debe prever las diferentes ayudas que se requerirán para una correcta custodia y conservación de la distinta documentación y material biológico o químico obtenidos en los experimentos y observaciones. Asimismo, se llevará un registro para el seguimiento de los libros de registro o cuadernos de recogida de datos, así como de los bancos de material químico o biológico. Todo registro de datos primarios en soporte electrónico exige un protocolo que establezca el plan específico de almacenamiento y de recogida de copias de seguridad para evitar accidentes del soporte y del material informáticos en el acceso y la custodia de los datos obtenidos.

Cualquier registro documental de datos o toda muestra que forme parte de un banco de material biológico o químico en el curso de una investigación debe ser accesible permanentemente a todos los miembros del equipo de investigación. Entre todos ellos existe una obligación mutua con respecto a la información, el procesamiento y la interpretación de los datos obtenidos.

El uso de material biológico o químico y de datos informatizados resultantes de una investigación ha de quedar disponible públicamente y poder ser compartido por terceros investigadores, a excepción de los casos en los que se hayan establecido restricciones derivadas de su comercialización futura. La cesión exigirá la calificación para su buen uso por parte de quien hiciere la solicitud; el debido conocimiento por parte de los investigadores generadores del material; un protocolo de transferencia con la aprobación del / de la investigador/a principal responsable del material, y la disposición del solicitante para hacerse cargo de los posibles gastos de producción y de envío. La cesión podrá ser limitada por razones de disponibilidad, competitividad o confidencialidad. El material o datos debe ser anónimo; en caso contrario, será preciso un nuevo consentimiento informado sobre la cesión.

FUENTE: INSTITUT MUNICIPAL D'INVESTIGACIÓ MÈDICA (IMIM-IMAS); DEPARTAMENT DE CIÈNCIES EXPERIMENTALS I DE LA SALUT (UNIVERSITAT POMPEU FABRA); CENTRE DE REGULACIÓ GENÒMICA. CÓDIGO DE BUENAS PRÁCTICAS CIENTÍFICAS. BARCELONA: IMIM-IMAS, 2000.

Otros ejemplos de fuentes útiles para resolver cuestiones de tipo ético:

-Tormo MJ, Dal-Ré R. Pérez Albaracín G, eds. Ética e investigación epidemiológica: principios, aplicaciones y casos prácticos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica. Murcia / Barcelona: Sociedad Española de Epidemiología, 1998.

- National Institutes of Health (NIH). Guidelines for the conduct of research involving human subjects at the National Institutes of Health. Disponible en: <http://206.102.88.10/ohsrsite/guidelines/graybook.html>

- IEA European Epidemiology Federation. Good epidemiological practice (GEP): proper conduct in epidemiologic research (2002). Disponible en: <http://www.dundee.ac.uk/iea/Download/gep.pdf>

- Soskolne CL. Ethical, social, and legal issues surrounding studies of susceptible populations and individuals. Environmental Health Perspectives 1997; 105 (Suppl 4): 837-841.

- Coughlin SS, Beauchamp TL, eds. Ethics and epidemiology. Nueva York: Oxford University Press, 1996.

Los/as autores/as de los estudios pueden ser diversos/as, al igual que, como hemos visto, son diversas las posibilidades de estudios: decidir cuáles se llevan a cabo corresponde a las distintas fuerzas sociales -incluyendo la comunidad universitaria y los grupos de investigadores existentes en diversas instituciones públicas (como el CSIC y otros institutos) y privadas; las "consellerías", el Ministerio de Sanidad y otros organismos oficiales; los sindicatos y otras organizaciones sociales; las organizaciones de pescadores, los ayuntamientos de las zonas más afectadas...

En este sentido es positivo que la reciente convocatoria del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) contemple otorgar prioridad a las solicitudes de estudios sobre el impacto del vertido sobre la salud humana.

Es asimismo necesario que se agilicen otras vías de apoyo de todo tipo (económico, logístico, administrativo, tecnológico, etc.).

Aunque el tejido investigador español sobre salud y ambiente es todavía escaso y delgado, está creciendo y ganando espesor, por lo que cabe esperar que se emprendan diversos estudios epidemiológicos.

No obstante, es obvio que algunos sectores u organizaciones preferirían que no se hiciese estudio alguno o que, cuanto menos, sienten una cierta ambivalencia respecto a esta cuestión; esta actitud queda reflejada en el siguiente párrafo de un texto clásico:

"Massive oil spills, with major ecological effects, have little public health impact other than economic and undetermined other long-term effects. Human health may be adversely affected after oil spills by the release of volatile hydrocarbons, such as benzene." (Sidel et al., 1992, p 1174)

Ciertamente, como ya hemos comentado, se espera que los efectos adversos a largo plazo sean mínimos, como también sugieren numerosos artículos de la literatura internacional (Satin et al., 2003).

"Highest public concern has been raised about dioxins, PCBs, and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). A report by the Institute for Environment and Health reviewed the 10 pollutants most likely to be produced in amounts sufficient to exceed air quality standards or to be of concern because of their toxicity. Established or potential carcinogenic compounds included cadmium, arsenic, chromium, nickel, dioxins, PAHs, and PCBs. Although many of these compounds have been shown to be carcinogenic in occupational studies with high levels of exposure, the evidence of cancer risk at the much lower levels resulting from incineration is either lacking or equivocal." (Rushton 2003)

LAS AUTORIDADES POLÍTICAS NO DEBEN CERCENAR LA LIBERTAD DE LOS INVESTIGADORES

Los estudios que se emprendan deberán seguir los cauces de información y evaluación habituales en la comunidad científica internacional. Sus métodos y procedimientos deberán ser explicados con total transparencia a cualquier parte interesada. Sus métodos de selección de las personas participantes, de entrevistas, de obtención de muestras, de análisis (de laboratorio, estadísticos, etc.), etc., etc. deberán poder ser verificados por cualquier parte interesada y competente, en las condiciones que se establezcan (ver páginas anteriores). Preservando siempre los principios metodológicos y éticos vigentes. Es importante que los estudios cuenten con consejos asesores externos e independientes. Es fundamental que las autoridades políticas resistan las lógicas tendencias a inmiscuirse en las distintas etapas de los estudios. Los investigadores responsables deben tener plena libertad para llevar a cabo sus estudios, y para analizarlos, interpretarlos y comunicar sus resultados.

LOS ESTUDIOS NO DEBEN SER SÓLO EPIDEMIOLÓGICOS

Además de diversos estudios ecotoxicológicos, químicos y de otra índole que es imprescindible efectuar en medio ambiente y fauna, en lo referente a las personas también es importante hacer estudios no epidemiológicos; como por ejemplo estudios toxicológicos, estudios de validación y caracterización de biomarcadores en las condiciones concretas de las zonas afectadas por los vertidos, o estudios sociológicos y antropológicos. Sin olvidar que las aportaciones desde las humanidades son asimismo vitales para comprender y para reaccionar ante una catástrofe como la que nos ocupa.

Aunque algunos de los estudios no epidemiológicos se hagan en grupos más restringidos de personas, menos numerosos, con menor representatividad poblacional, su importancia también es alta, pues pueden ayudar a esclarecer mecanismos de exposición, de absorción, metabolismo y toxicidad que no estén al alcance de los estudios epidemiológicos.

Por supuesto, será interesante ver en qué medida los datos obtenidos por los estudios epidemiológicos pueden ponerse en relación con algunos de los estudios ambientales que hayan efectuado mediciones (de contaminación, de impacto ecotoxicológico, etc.) en playas, otras tierras, aire, agua, fauna, alimentos, fangos, residuos, emisiones de gases, etc.

Es también muy importante, obviamente, que dentro de los respectivos servicios de salud de cada Comunidad Autónoma existan mecanismos eficaces de coordinación: no sólo entre los estudios y los dispositivos asistenciales de atención a las personas enfermas, sino también -en cuanto al objeto principal de este informe, los estudios de investigación- entre los responsables de tales estudios y los responsables de los servicios de salud pública, incluyendo a los sistemas de información, sistemas de vigilancia epidemiológica y ambiental, registros poblacionales (de cáncer, de malformaciones congénitas, de otras patologías).

Es posible que puedan ser asimismo útiles las comparaciones con algunos estudios efectuados en el medio laboral, en los que las condiciones de exposición guardasen relación, al menos parcial, con las condiciones de exposición de alguno de los grupos expuestos al chapapote.

Como ya hemos comentado, la atención que aquí hemos prestado a los posibles efectos a medio y largo plazo no debe desligarse de la atención a los efectos agudos que -aunque generalmente leves- han estado experimentando cifras considerables de personas (ver también págs. 12, 16, 34 y 50).

PRINCIPALES REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alguacil J, Porta M, Malats N, Kauppinen T, Kogevinas M, Benavides FG, Partanen T, Carrato A for the PANKRAS II Study Group. Occupational exposure to organic solvents and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Carcinogenesis* 2002; 23: 101-106.

Alguacil J, Porta M, Malats N, Benavides FG, Kogevinas M. Exposiciones laborales y cáncer de páncreas: una revisión de la bibliografía internacional. *Archivos de Prevención de Riesgos Laborales* 2002; 5: 21-29.

Angerer J, Mannschreck C, Gundel J. Biological monitoring and biochemical effect monitoring of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1997; 70 (6): 365-77.

ATSDR. Toxicological profile for Total Petroleum Hydrocarbons. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 1999, Public Health Service, US Department of Human Health and Services.

ATSDR. Toxicological profile for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs). Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 1995, Public Health Service, US Department of Human Health and Services.

Augustinraj R, Ferguson T, Nienhueser I, Park J.K, Swanson J.S. Overview of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons as Environmental Contaminants. UNC-CH; Environmental Science and Engineering 2003. Mimeo/Power Point Presentation.

Baan RA, Steenwinkel MJ, van Asten S, Roggeband R, van Delft JH. The use of benzo[a]pyrene dioleopoxide-modified DNA standards for adduct quantification in 32P-postlabelling to assess exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: application in a biomonitoring study. *Mutation Research* 1997; 378 (1-2): 41-50.

Baars BJ. The wreckage of the oil tanker 'Erika' - human health risk assessment of beach cleaning, sunbathing and swimming. *Toxicology Letters* 2002; 128: 55-68.

Badia X, Salamero M, Alonso J. La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español. Barcelona: Edimac, 2002.

Boffetta P, Jorenkova N, Gustavsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes & Control* 1997; 8 (3): 444-72.

Bohannon J, Bosch X, Withgott J. Marine ecology. Scientists brace for bad tidings after spill. *Science* 2002; 298 (5599): 1695 .

Bohannon J, Bosch X. Scientific advice. Spanish researchers vent anger over handling of oil spill. *Science* 2003; 299 (5606): 490.

Bostrom CE, Gerde P, Hanberg A, Jernstrom B, Johansson C, Kyrlund T et al. Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air. *Environmental Health Perspectives* 2002; 110 Suppl 3: 451-88.

Brzeznicki S, Jakubowski M, Czerski B. Elimination of 1-hydroxypyrene after human volunteer exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *International Archives of Occupational & Environmental Health* 1997; 70 (4): 257-60.

Buckley TJ, Lioy PJ. An examination of the time course from human dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons to urinary elimination of 1- hydroxypyrene. *British Journal of Industrial Medicine* 1992; 49 (2): 113-24.

Buckley TJ, Waldman JM, Dhara R, Greenberg A, Ouyang Z, Lioy PJ. An assessment of a urinary biomarker for total human environmental exposure to benzo(a)pyrene. *International archives of occupational and environmental health* 1995; 67 (4): 257-66.

- Campbell D, Cox D, Crum J, Foster K, Christie P. Initial effects of the grounding of the tanker Braer on health in Shetland. Environmental Health 1993; 307: 1251-1254.
- Campbell DM. Shetland oil spill. British Medical Journal 1993; 306 (6876): 519.
- Cole J, Beare D, Waugh A, Capulas E, Aldridge K, Arlett C, et al. Biomonitoring of possible human exposure to environmental genotoxic chemicals: lessons from a study following the wreck of the oil tanker Braer. Environmental and Molecular Mutagenesis 1997; 30: 97-111.
- Collins AR. Molecular epidemiology in cancer research. Molecular Aspects of Medicine 1998; 19 (6): 359-432.
- CSIC. Informe técnico sobre el contenido de componentes volátiles en el fuel-oil vertido por el "Prestige", núm.10.. Madrid: Ministerio de Ciencia y Tecnología; 2002.
- CSIC. Informe técnico sobre la toxicidad de los residuos de petróleo del "Prestige", núm.11. Madrid: Ministerio de Ciencia y Tecnología; 2002.
- Dor F, Dab W, Empereur-Bissonnet P, Zmirou D. Validity of biomarkers in environmental health studies: the case of PAHs and benzene. Critical Reviews in Toxicology 1999; 29 (2): 129-68.
- Dor F, Haguenoer JM, Zmirou D, Empereur-Bissonnet P, Jongeneelen FJ, Nedellec V, et al. Urinary 1-hydroxypyrene as a biomarker of polycyclic aromatic hydrocarbons exposure of workers on a contaminated site: influence of exposure conditions. Journal of Occupational and Environmental Medicine 2000; 42: 391-397.
- Georgiadis P, Topinka J, Stoikidou M, Kaila S, Gioka M, Katsouyanni K et al. Biomarkers of genotoxicity of air pollution (the AULIS project): bulky DNA adducts in subjects with moderate to low exposures to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and their relationship to environmental tobacco smoke and other parameters. Carcinogenesis 2001; 22 (9): 1447-57.
- Hagmar L, Stromberg U, Tinnerberg H, Mikoczy Z. The usefulness of cytogenetic biomarkers as intermediate endpoints in carcinogenesis. International Journal of Hygiene and Environmental Health 2001; 204 (1): 43-7.
- Harvey JS, Parry JM. The analysis of DNA adduct formation, removal and persistence in the common mussel *Mytilus edulis* exposed to 4-nitroquinoline 1-oxide. Mutation Research 1998; 399 (1): 31-42.
- Harvey JS, Lyons BP, Page TS, Stewart C, Parry JM. An assessment of the genotoxic impact of the Sea Empress oil spill by the measurement of DNA adduct levels in selected invertebrate and vertebrate species. Mutation Research 1999; 441 (1): 103-14.
- Hayes RB. The carcinogenicity of metals in humans. Cancer Causes & Control 1997; 8: 371-85.
- IARC. Polynuclear aromatic compounds, Part 1, Chemical, environmental and experimental data. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1983; 32: 1-453.
- Institut de Veille Sanitaire (Département Santé Environnement). Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (Direction des Risques Chroniques). Evaluation du risque sanitaire résiduel pour les populations fréquentant les plages polluées par le fioul rejeté par l'Erika, après dépollution, 2002.
- Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Estudio Multicéntrico Español sobre Genética, Medio Ambiente y Salud. Entrevista de salud. Barcelona, 1998; 1-36.
- Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Departament Ciències Experimentals i de la Salut (UPF), Centre de Regulació Genòmica (CRG). Código de buenas prácticas científicas. Barcelona, 2000.
- Kaplan MB, Brandt-Rauf P, Axley JW, Shen TT, Sewell GH. Residential releases of number 2 fuel oil: a contributor to indoor air pollution. American Journal of Public Health 1993; 83 (1): 84-8.

Karahalil B, Burgaz S, Fisek G, Karakaya AE. Biological monitoring of young workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons in engine repair workshops. *Mutation Research* 1998; 412 (3): 261-9.

Kriek E, Rojas M, Alexandrov K, Bartsch H. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in humans: relevance as biomarkers for exposure and cancer risk. *Mutation Research* 1998; 400 (1-2): 215-31.

Kubiak R, Belowski J, Szczeklik J, Smolik E, Mielzynska D, Baj M et al. Biomarkers of carcinogenesis in humans exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutation Research* 1999; 445 (2): 175-80.

Kyrtopoulos SA, Georgiadis P, Autrup H, Demopoulos N, Farmer P, Haugen A et al. Biomarkers of genotoxicity of urban air pollution. Overview and descriptive data from a molecular epidemiology study on populations exposed to moderate-to-low levels of polycyclic aromatic hydrocarbons: the AULIS project. *Mutation Research* 2001; 496 (1-2): 207-28.

Les analyses du fioul du Prestige. Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer [en línea] 2003 February 6 [fecha de acceso: 11 de febrero de 2003]; 12639 bytes. <http://www.ifremer.fr/envlit/prestige/prestigefiouhana.htm>

Lyons B.P, Harvey J.S, Parry J.M. An initial assessment of the genotoxic impact of the Sea Empress oil spill by the measurement of DNA adduct levels in the intertidal teleost *Lipophrys pholis*. *Mutation Research* 1997; 390: 263-268.

Lyons RA, Temple JM, Evans D, Fone DI, Palmer S. Acute health effects of the Sea Empress oil spill. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1999; 53: 306-310.

Magari SR, Schwartz J, Williams PL, Hauser R, Smith TJ, Christiani DC. The association of particulate air metal concentrations with heart rate variability. *Environmental Health Perspectives* 2002; 110: 875-80.

Morita A ,Kusaka Y, Deguchi Y, Moriuchi A, Nakanaga Y, Iki M, et. al. Acute Health Problems Among the People Engaged in the Cleanup of the Nakhodka Oil Spill. *Enviornmental Research* 1999; 81; 185 -194.

Nemery B. Metal toxicity and the respiratory tract. *European Respiratory Journal* 1990; 3: 202-19.

Ojajärvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, Kauppinen TP, Kogevinas M, Porta M, Vainio HU, Weiderpass E, Wesseling CH. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occupational & Environmental Medicine* 2000; 57: 316-324.

Olea N, Fernández MF, Araque P, Olea-Serrano F. Perspectivas en disruptión endocrina. *Gaceta Sanitaria* 2002; 16: 250-256. [disponible en: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=13032394>]

Oudot J. [Biodegradability of Erika fuel oil]. *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences Serie III* 2000; 323 (11): 945-50.

Pearce N, Boffetta P. General issues of study design and analysis in the use of biomarkers in cancer epidemiology. *IARC Scientific Publications* 1997; 142: 47-57.

Peluso M, Ceppi M, Munnia A, Puntoni R, Parodi S. Analysis of 13 (32)P-DNA postlabeling studies on occupational cohorts exposed to air pollution. *American Journal of Epidemiology* 2001; 153 (6): 546-58.

Peluso M, Merlo F, Munnia A, Valerio F, Perrotta A, Puntoni R, et. al. P-postlabeling detection of aromatic adducts in the white blood cell DNA of nonsmoking police officers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 1998; 7: 3-11.

Perera FP. Insights into cancer susceptibility, risk assessment, and prevention. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 88 (8): 496-509.

- Perera FP, Hemminki K, Gryzbowska E, Motykievicz G, Michalska J, Santella RM et al. Molecular and genetic damage in humans from environmental pollution in Poland. *Nature* 1992; 360 (6401): 256-8. [errata en *Nature* 1993 Feb 11; 361(6412): 564]
- Perera FP, Jedrychowski W, Rauh V, Whyatt RM. Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107 Suppl 3: 451-60.
- Poirier MC. DNA adducts as exposure biomarkers and indicators of cancer risk. *Environmental Health Perspectives* 1997; 105 Suppl 4: 907-12.
- Poirier M.C, Weston A, Schoket B, Shamkhani H, Pan C, McDiarmid M.A, et. al. Biomonitoring of United States Army Soldiers serving in Kuwait in 1991. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 1998; 7: 545-551.
- Porta M, Kogevinas M, Zumeta E, Sunyer J, Ribas-Fitó N y los miembros del Grupo de Trabajo sobre Compuestos Tóxicos Persistentes y Salud del IMIM. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gaceta Sanitaria* 2002; 16: 257-266. [disponible en: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=13032395>]
- Porta M, Zumeta E, Ruiz L, Sunyer J, Kogevinas M, Ribas-Fitó N, Jariod M. Persistent toxic substances and public health in Spain. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 2003; 9 (en prensa).
- Porta M, Ayude D, Alguacil J, Jariod M. Exploring environmental causes of altered ras effects: fragmentation plus integration? *Molecular Carcinogenesis* 2003; 36: 45-52.
- Ross J.A, Nesnow S. Polycyclic aromatic hydrocarbons: correlations between DNA adducts and ras oncogene mutations. *Mutation Research* 1999; 424: 155-166.
- Rushton L. How much does the environment contribute to cancer? *Occupational & Environmental Medicine* 2003; 60: 150-156.
- Satin KP, Bailey WJ, Newton KL, Ross AY, Wong O. Updated epidemiological study of workers at two California petroleum refineries, 1950-95. *Occupational & Environmental Medicine* 2003; 59: 248-256.
- Schoket B. DNA damage in humans exposed to environmental and dietary polycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutation Research* 1999; 424 (1-2): 143-153.
- Serret P, Álvarez-Salgado X.A, Bode A, et. al. Spain's Earth Scientists and the Oil Spill. *Science* 2003; 299: 511.
- Sidel VW, Onel E, Geiger HJ, Leaning J, Foege WH. Capítulo 74: Public health responses to natural and human-made disasters. En: Last JM, Wallace RB (eds). Maxcy-Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine. 13^a ed. Londres: Prentice-Hall / Appleton & Lange, 1992: 1173-1186.
- Sram RJ, Binkova B. Molecular epidemiology studies on occupational and environmental exposure to mutagens and carcinogens, 1997-1999. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108 Suppl 1: 57-70.
- United States Environmental Protection Agency. Exxon Valdez oil still in Alaskan soil. *Journal of the U.S. EPA Oil Program Center* 2001; 5: 1-7.
- Viau C, Vyskocil A, Martel L. Background urinary 1-hydroxypyrene levels in non-occupationally exposed individuals in the Province of Quebec, Canada, and comparison with its excretion in workers exposed to PAH mixtures. *Science of the Total Environment* 1995; 163 (1-3): 191-4.
- White P.A. The genotoxicity of priority polycyclic aromatic hydrocarbons in complex mixtures. *Mutation Research* 2002; 115: 85-98.

Greenpeace España

San Bernardo 107, 1º
28015 Madrid
Tfn.: 91 444 14 00
Fax: 91 447 15 98

Portaferrissa, 17, 1º 2ª
08002 Barcelona
Tfn.: 93 318 77 49
Fax: 93 412 27 01

Carrer dels Blanquers, 1
Bajos La Calatrava 07001
Palma de Mallorca
Tel.: 971 724 161
Fax.: 971 724 031