1as Jornadas Nacionales

HEXACLOROBENCENO

Barcelona, 23-24 de Mayo de 1988

1as Jornadas Nacionales

HEXACLOROBENCENO

Barcelona, 23-24 de Mayo de 1988

PROGRAMA Y RESUMENES DE PONENCIAS Y COMUNICACIONES

Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears.
Sala A. Passeig de Bonanova, 47. 08017 BARCELONA
telef. (93) 212 38 95

Edita: Seminari Pere Mata. Universitat de Barcelona.
I.S.B.N.: 84-7665-258-5.
Depòsit Legal: B-19976-88.
Imprimeix: NOVO-PRESS barna. s.a. Aragó, 108 Barcelona.

1as Jornadas Nacionales

HEXACLOROBENCENO

Barcelona, 23-24 de Mayo de 1988

Organizan: Universitat de Barcelona. Societat Catalana de Medicina Legal i Toxicología. Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears.

Comité organizador:

Presidente:	*J. Corbella*
Secretario:	*M. Rodamilans*
Vocales:	*J.I. Elorrieta*
	C. Conde
	J. Gómez-Catalán
	J. To-Figueras

Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears.
Sala A. Passeig de Bonanova, 47. 08017 BARCELONA
telef. (93) 212 38 95

PROGRAMA

Dia 23 de Mayo

09.00 h Entrega de Documentación.

09.30 h **Introducción: Riesgo por HCB.**
Dr. J. Corbella.
Barcelona

10.00 h **L'Hexachlorobenzène: Processus industriels générateurs et méthodes d'analyse dans le milieu ambiant**
Dr. M. Mazza, Dr. D. Jullien.
Verneuil-en-Halatte. Francia.

10.30 h Café

11.00 h **Acumulación de HCB en tejidos humanos.**
Dr. J. To-Figueras.
Barcelona

11.30 h **Compuestos organoclorados en leche humana.**
Dra. C. Conde.
Madrid

12.00 h **Comunicaciones.**

Emission of organochlorine compounds from an aluminium remelting plant.
L. Månsson, A. Seldén.
Enköping, Orebro, SUECIA.

Distribución de HCB entre el material disuelto y particulado de las aguas del delta del Ebro.
J.L. Gómez-Belinchón, R. LLop, J. Grimalt, J. Albaigés.
Barcelona

Determinación de HCB en productos cárnicos mediante cromatografía de gases con columna capilar.
J.A. García Regueiro, I. Diaz.
Girona

Estudio de plaguicidas organoclorados en leche materna en Navarra.
J. A. Pérez de Ciriza, A. Samanes, J.E. Olivera, C. Garcia, R. Elcarte, C. Conde.
Pamplona

Equipos de atención primaria y su relación con el medio ambiente: HCB en leche materna.
M.A. Sienra, L. Jimenez de Andres, J. Oyauri, C. Beltrán, P. Alandete.
Arevalo, Avila

13.30 h Almuerzo de trabajo

15.30 h **Carcinogénesis inducida por HCB.**
Dr. J.R.P. Cabral.
Lyon, Francia.

16.00 h **Comunicaciones:**

Estudio de plaguicidas organoclorados en suero de aplicadores.
J.A. Pérez de Ciriza, A. Samanes, E. Gil, P. Fraile, V. Garisoain, C. Mtnez.-Lizarrondo.
Pamplona

Estudio de la presencia de HCB en tejido adiposo en la poblacion de Zaragoza.
A. Ferrer, Mª. A. Bona, M. Castellano, M. Brunet, J.To-Figueras.
Zaragoza

Contaminación por organoclorados en tejido adiposo humano.
J.B. Martí LLoret, D. Prats, Mª.R. Más.
Alicante

Residuos de hexaclorobenceno en el tejido adiposo de la población de Cataluña (1986-87)
J. Planas, J. Gómez, J. To-Figueras, M. Sabroso, M. Camps, J. Corbella.
Barcelona

Hexaclorobenceno en leche de madres españolas.
C. Conde.
Madrid

Día 24 de Mayo:

09.30 h **Porfirias: Alteraciones congénitas del metabolismo del hemo.**
Dr. M. Lecha, Dr. C. Herrero, Dr. J.M. Mascaró .
Barcelona

10.15 h **Porfirias tóxicas. Porfirias experimentales.**
Dr. J.J. Muñoz, Dr. R. Enriquez de Salamanca.
Madrid

11.00 h Café

11.30 h **Comunicaciones**

Transporte de HCB en la sangre. I: Determinación del patrón de unión del HCB a los componentes celulares y macromoleculares.
J. Gómez Catalán, J.To-Figueras, M. Rodamilans, J. Corbella.
Barcelona

Transporte del HCB en la sangre. II: Efectos sobre la cinética de distribución.
J. Gómez Catalán, J. To-Figueras.
Barcelona

12.00 h **Epidemiología del HCB en España. Propuestas de actuación.**
Dr. J.I. Elorrieta.
Pamplona

12.45 h **Conclusiones**
Dr. M. Rodamilans.
Secretario de las Jornadas.

INDICE DE AUTORES: **Páginas**

RIESGO POR HEXACLOROBENCENO

J.Corbella

U.E.R. Medicina Legal, Laboral i Toxicologia. Servei de Toxicologia. Hospital Clínic i Provincial . Facultat de Medicina. Barcelona.

Durante muchos siglos las únicas sustancias tóxicas fueron los productos naturales .Desde el siglo XIX con el progreso de la química se sumaron los productos de síntesis, utilizados por el hombre en la industria y la agricultura. La mayoria se metabolizan y/o se eliminan. Sólo una pequeña parte de estos tiende a quedarse en el interior del organismo. Lentamente se van acumulando . Ello ha llevado al concepto de impregnación. Entre las sustancias en las que esta impregnación es más evidente hay dos grandes grupos : los hidrocarburos cíclicos organoclorados y los metales.

El acúmulo de organoclorados empezó a tener importancia desde un punto de vista sanitario durante la segunda mitad del siglo XX. El más estudiado ha sido el DDT. Ello ha llevado a que se restringiera su uso. Posteriormente otros compuestos organoclorados han pasado a primer plano. Quizás el más conocido sea actualmente el hexaclorobenceno (HCB). Desde la década de los años 50 se conoce su capacidad de producir lesiones cutáneas como la porfiria. El brote del Kurdistán turco tiene un lugar importante en la historia de la toxicología. Se estudió su acumulación. Posteriormente se ha conocido su efecto cancerígeno. Reune pues, tres condiciones que la convierten en una sustancia con alto riesgo sanitario : patología experimental importante (cancerígeno), patología humana bien conocida y acumulación en el organismo.

Su estudio ha pasado por diversas etapas : interés sobre todo por parte de los dermatólogos; interés por parte de los toxicólogos experimentales; interés por parte de las autoridades sanitarias. Hoy el estudio de la presencia y el riesgo del hexaclorobenceno es un problema de salud pública. De hecho ha trascendido el campo de la clínica y el laboratorio a los gabinetes de defensa de la salud pública.

Movida por este interés la IARC, organismo ligado a la OMS, convocó una reunión internacional en Lyon en la primavera de 1985. Se presentaron numerosas comunicaciones que abordaban esta temática desde diversas perspectivas. Nuestro equipo lo hizo desde el campo de la fisiopatología y la impregnación. En estos últimios años se ha producido una sensibilización creciente en nuestro país. Hoy en la misma línea celebramos una primera reunión española. En la actualidad ya sabemos que el HCB es un contaminante de presencia muy extendida, aún cuando se trate generalmente de pequeñas cantidades. Sabemos también que todos lo llevamos acumulado en nuestro organismo y que su grado de riesgo depende , junto a otros factores, de su concentración. Una de las cuestiones básicas es conocer cual es el origen de esta presencia, que actividades humanas la facilitan, que tipo de procesos generan sus residuos. El problema sanitario es importante porque detrás puede haber una patología contra la cual nuestros elementos de lucha son aún insuficientes. Es preciso potenciar pues un enfoque preventivo.

L´HEXACHLOROBENZENE: PROCESSUS INDUSTRIELS GENERATEURS ET METHODES D´ANALYSE DANS LE MILIEU AMBIANT

M. Mazza, D. Jullien.

Centre d´Etudes et Recherches de Charbonnages de France.
Verneuil-en-Halatte, Francia.

L´ hexachlorobenzène, utilisé pendant de longues années comme fongicide et dont la fabrication a été arrêtée depuis plusieurs années dans les pays industriels, se retrouve maintenant en tant que déchet industriel, sous-produit ou impureté dans la fabrication de produits chimiques et de certains pesticides.
La haute stabilité de cette molécule en fait un polluant de l´environnement tant dans l´atmosphère, dans le milieu aquatique que dans les sols.
Les chimistes se sont donc penchés sur cette molécule afin de déterminer sa concentration dans les différents milieux. Les méthodes utilisées à l´heure actuelle, telles que la chromatographie avec détection à capture d´électrons (CG/ECD), la chromotographie liquide haute performance (HPLC) ou encore le couplage chromatographie / spectrométrie de masse (CG/SM), permettent d´atteindre des limites de détection relativement basses, de l´ordre de quelques ppt dans certaines matrices. Ces méthodes sont également mises en oeuvre dans la recherche de composés organochlorés comme les polychlorobiphényles ou les dioxines.
Un aperçu de ces différents problèmes est exposé.

HEXACLOROBENCENO EN TEJIDO ADIPOSO HUMANO

J. To Figueras.

U.E.R. Medicina Legal, Laboral i Toxicologia. Servei de Toxicologia. Hospital Clínic i Provincial . Facultat de Medicina. Barcelona.

La introducción de hexaclorobenceno (HCB) al medio ambiente en forma de fungicida o como residuo industrial ha sido constante en las ultimas décadas en gran número de paises y áreas diversas. La evidencia del elevado potencial carcinogénico y porfirinogénico de este compuesto ha puesto en marcha la necesidad de una evaluación de los niveles de contaminación y de una monitorización del grado de acumulación de este compuesto en los tejidos de la población humana Las características fisico-químicas del HCB, su elevada lipofília, la incapacidad de los enzimas microsomales hepáticos de metabolizar eficazmente esta molécula, su ligamen con las proteínas plasmáticas y su elevado cociente de reparto tejidos:plasma determinan el que gran parte del HCB ingerido no pueda ser eliminado y quede retenido en los tejidos ricos en lípidos. El tejido adiposo constituye el gran reservorio de residuos organoclorados y junto con la leche materna es el mejor indicador de la acumulación total de HCB en el organismo. Por ello se utiliza habitualmente para la estimación de la incidencia de la contaminación por HCB en una determinada zona geográfica o grupo poblacional. Sin embargo la concentración de HCB en este tejido puede sufrir variaciones por una serie de factores (edad, sexo, ayuno, alteraciones del metabolismo lipídico, etc) que debe tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados. También deben tenerse en cuenta algunos aspectos importantes de la metodología analítica ligado a la necesidad de distinguir con exactitud los residuos de HCB de otros compuestos similares igualmente presentes en las muestras. La aplicación de estas técnicas en España a partir del año 1981 ha puesto de manifiesto que en nuestro país existen zonas donde la contaminación por HCB supera ampliamente la de otros paises europeos y americanos. Una notable concordancia se esta obteniendo en este sentido entre los estudios realizados sobre tejido adiposo y los realizados sobre leche materna . Un serio problema lo constituye , sin embargo, el hecho de que por el momento no se conocen con exactitud las fuentes de introducción de este compuesto en nuestro país. Las posibles diferencias entre poblaciones de zonas agrícolas y zonas industriales , la relación con la edad y el sexo, la relación entre la presencia de HCB y la de otros compuestos organoclorados relacionados (pentaclorofenol, bifenilos policlorados, dioxinas ,etc) y la presencia de HCB en los alimentos , estan siendo investigados para esclarecer este origen . Al mismo tiempo, tanto en nuestro país como en diversos paises extranjeros, se han ensayado diversos sistemas para reducir los acúmulos de HCB en el organismo (estimulación microsomal hepática, ayuno prolongado, estimulación de la excreción fecal no biliar, etc) sin que ninguno de ellos haya aportado , hasta el momento, ventajas significativas exentas de riesgos secundarios.

COMPUESTOS ORGANOCLORADOS EN LECHE HUMANA.

C. Conde.

Hospital Universitario San Carlos. Madrid.

La leche humana constituye un importante vehículo de excreción de contaminantes organoclorados acumulados en el tejido adiposo como consecuencia de su presencia ambiental. Debido a la biomagnificación a lo largo de la cadena trófica de los alimentos, estos compuestos liposolubles estan presentes en la leche humana en cantidades muy superiores a las halladas en leche de vaca.

El β-HCH, γ-HCH (lindano) y pp´-DDE (metabolito del DDT), son los pesticidas organoclorados más frecuentemente hallados. El hexaclorobenceno, y los difenilos policlorados (PCB,s), importantes contaminantes industriales, se encuentran tambien en importantes concentraciones en prácticamente el 100 % de las muestras.

La cuantificación de estos compuestos en la leche permite obtener información sobre la cantidad de los mismos ingerida por el lactante, en relación a la máxima diaria permitida por los organismos oficiales internacionales. También puede utilizarse como medio de monitorización biológica , constituyendo un material de fácil recogida que permite estudios comparativos de distintos medios ambientales.

EMISSION OF ORGANOCHLORINE COMPOUNDS FROM AN ALUMINIUM REMELTING PLANT

L. Månsson, A. Seldén,

METLAB miljö AB, Box 2, S-199 21 Enköping, Sweden.
Department of Occupational Medicine, Orebro Medical Center Hospital, S-701 85 Orebro, Sweden

Introduction: This investigation was prompted by concerns regarding the possible formation of organochlorine compounds, especially chlorinated dioxins, in the process of aluminium remelting involving used and reclaimed beverage cans. The plant was located in southeastern Sweden.
Material and Methods: Three different types of furnaces were investigated: 1. A delacquering furnace, where residues of beer, soft drinks, paint, PVC-plastic and other organic materials were removed from batches of berevage cans by circulating flue gases at a charge temperature of 380 ºC; 2. A melting furnace, where delacquered cans were mixed with rolling mill and can production scrap and molten at a final temperature of 705 ºC; 3. A holding furnace, where the molten aluminium was kept at a temperature of about 700ºC before casting.
The emission from the delacquering and melting furnaces, respectively, was determined in air samples obtained in the stacks distal to the gas cleaning equipment. The emission from the holding furnace was determined by sampling in the exhaust duct near the furnace during degassing with hexachloroethane (HCE), a routine procedure to reduce the hydrogen content of the charge and to obtain a flux of metal oxides to the surface. The samples were filtered, cooled and adsorbed on XAD-2 tubes, respectively. Glassware sampling equipment was used throughout. Analyses were carried out with high resolution gas chromotography-mass spectrometry.
Results: The table shows the results of the emission measurements. Estimates of the corresponding annual emissions were also calculated.

Organochlorine compounds	Furnace type		
	Delacquering	Melting	Holding
Total chlorobenzenes			
mg/hour	1,490	120	229,000
g/ton HCE	-	-	5,200
g/year	9,360	860	18,000*
Total chlorophenols			
mg/hour	208	52	115
g/ton HCE	-	-	2.6
g/year	1,300	370	9*
Total TCDD-equivalents			
ng/hour	0.3	<0.001	-**
g/ton HCE	-	-	-
g/year	1.9	<0.01	-

* Estimate based on a consumption of 3.5 tons of HCE/year
** Analysis not possible

Di- and trichlorobenzenes dominated the chlorobenzene emissions from the delacquering furnace, whereas hexachlorobenzene (HCB) constituted 96 % of the chlorobenzene emissions from the holding furnace during the degassing with HCE. The distribution of the different chlorophenols was similar: di- and trichlorophenols dominated at the delacquering and melting furnaces in contrast to the preponderance of tetra- and pentachlorophenols at the holding furnace during degassing. The chlorinated dioxins and dibenzofurans from the holding furnace were not possible to analyze due to the substantial chlorobenzene content in the sample.

Conclusions: The presence of chlorinated organic matter in aluminium remelting and secondary aluminium smelting plants may cause a significant emission of organochlorine compunds. HCE, an additive to the process, seems to be a major source of HCB formation. These findings may have relevance with regard to biological effects in both the general and the working environment.

DISTRIBUCION DE HEXACLOROBENCENO ENTRE EL MATERIAL DISUELTO Y PARTICULADO DE LAS AGUAS DEL DELTA DEL EBRO

J.I. Gómez-Belinchón, R. Llop, J.O. Grimalt, J. Albaigés

Departamento Química Ambiental (CID-CSIC). Barcelona.

El hexaclorobenceno, a pesar de su toxicidad moderada (LD_{50}=3500 mg/kg en ratas), se encuentra incluído en la lista de contaminantes prioritarios de la EPA por su elevada tasa de bioacumulación y debido a que su metabolito más importante es el pentaclorofenol, un compuesto de alto grado de toxicidad (LD_{50}=50 mg/kg en ratas). En consecuencia, el conocimiento de las fuentes, distribución y vías de transporte de este compuesto en zonas costeras resulta particularmente importante, especialmente en cuencas de concentración como la mediterránea.

En este trabajo se presenta la metodología de muestreo y los resultados obtenidos en el estudio de hexaclorobenceno en las aguas del delta del Ebro. Para ello se ha diseñado y construído un sistema de toma de muestra capaz de concentrar el material orgánico presente en volúmenes de agua de hasta 1000 litros, con la finalidad de detectar niveles de concentración del orden del picogramo por litro. Mediante dicho sistema se han analizado los componentes presentes en la materia orgánica "disuelta" y particulada de aguas correspondientes a siete puntos de muestreo a lo largo de 18 meses.

Los resultados obtenidos se comparan con los correspondientes a otros compuestos clorados (policlorobifenilos, DDTs, etc.) así como otros compuestos lipídicos que permiten caracterizar los aportes que concurren en el delta. A partir de los mismos se ha podido determinar que el hexaclorobenceno en los sistemas fluviales se encuentra preferentemente asociado a la materia particulada, siendo ésta la principal vía de transporte al medio marino.

DETERMINACION DE HEXACLOROBENCENO EN PRODUCTOS CARNICOS MEDIANTE CROMATOGRAFIA DE GASES CON COLUMNA CAPILAR

J.A. García Regueiro, I. Díaz

Institut Català de la Carn (IRTA), Generalitat de Catalunya. Granja Camps i Armet. Monells. Girona.

El hexaclorobenzeno (HCB) es un potencial contaminante de la carne y productos cárnicos. La determinación de esta sustancia se suele realizar junto a la de los pesticidas organoclorados por su afinidad estructural. Las metodologías clásicas aplican la cromatografía de gases con columna de relleno, sin embargo la utilización de la cromatografía de gases con columna capilar (CGC) permite una identificación y cuantificación más fiable de HCB, sobre todo en matrices complejas como la que presentan los productos cárnicos, con un contenido elevado de grasa.

La extracción (10 g) se efectuó con 50 ml de acetonitrilo, la solución obtenida se colocó en un embudo de decantación al que se añadieron 150 ml de hexano y 300 ml de agua, una vez separadas las fases se recogió la capa de hexano concentrándose a sequedad en rotavapor, el residuo se disolvió en 2 ml de hexano. La purificación se efectuó mediante cromatografía en columna con florisil, recogiendose el HCB en la 1ª fracción de elución (110ml) de hexano, eter dietílico (85;15) , posteriormente se evaporó a sequedad y redisolvió en 500 µl. de hexano. Las condiciones cromatrográficas fueron: columna FSOT RSL-150 (25 m x 0,25 mm.), programa de temperatura 80º C- 5ºC/min-260º C, gas portador He 30 cm/seg, detectores ECD y selectivo de masas HP-5970 (2200 V , 70 eV) en los modos SIM (m/z 284 y 285) y SCAN (m/z 50-300), el modo de inyección usado fué el splitless en frío (Inyector PTV).

El aspecto más crítico de la determinación fué la separación del HCB de α-HCH. Para asegurar la identificación se efectuó el espectro de masas del pico asignado a HCB. La cuantificación se efectuó mediante el detector de captura de electrones. Los resultados obtenidos, en las muestras analizadas, evidenciaron la presencia de HCB en carne y productos cárnicos con concentraciones que no superaron las recomendadas por la FAO/OMS. Los valores encontrados estuvieron en el intervalo 0.05-0.01 ppm, únicamente dos muestras superaron 0,1 ppm.

ESTUDIO DE PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS EN LECHE MATERNA EN NAVARRA

J.A. Pérez de Ciriza, A. Samanes, J.E. Olivera, C. Garcia, R. Elcarte , C. Conde,

Intituto de Salud Pública. Pamplona.

Los autores estudian la aparición de residuos de plaguicidas organoclorados (HCB, Lindano, β-HCH, pp´-DDE, pp'-DDD y pp'-DDT) en leche materna de 45 mujeres navarras mediante cromatografía de gases con espectrometría de masas.
Los valores medios obtenidos son, respectivamente: 1.727, 0.272, 0.076, 1.473, 0.069 y 0.286.
Se observa que los niveles obtenidos de HCB no presentan diferencias significativas entre los siguientes aspectos analizados: lactancia materna por primera vez o no, marido agricultor o no, aumento de peso en el embarazo superior o inferior a 10 Kg., índice de sobrepeso superior o inferior al 10%, realización de labores agrícolas o no, edad superior o inferior a 27 años, población rural o urbana, posesión o no de huerta familiar y si eran fumadoras o no.

EQUIPOS DE ATENCION PRIMARIA Y SU RELACION CON EL MEDIO AMBIENTE: HCB EN LECHE MATERNA.

M.A. Sienra Fernandez, L. Jimenez de Andrés, J.Oyauri, C.Beltrán , P. Alandete.

Centro de Salud de Arevalo. Avila.

Introducción: Se plantea la justificación de la participación de los E.A.P. de Salud en programas de medio ambiente

Material y Métodos: Durante los meses de Julio de 1984, 1986 y 1987 se procedió a la recogida de 37 muestras de leche materna del primer mes, procedentes de 3 zonas rurales de Castilla y León, con diferentes características orográficas y de utilización del suelo. (S. Esteban de Gormaz-SORIA (11); Arévalo-AVILA (13); Pedro Bernardo-AVILA (13) que fueron remitidas para su estudio por espectrometría de masas más fragmentación a la Dra. Carmen CONDE (Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de San Carlos-MADRID).

Se censó el nº de silos existentes, el tipo de grano almacenado y los diferentes productos para su conservación.

Se realizó una encuesta a agricultores, veterinarios y Organismos oficiales (ICONA, Extensión Agraria) sobre los diferentes tipos de pesticidas, herbicidas y fitocidas empleados.

Se localizaron los puntos de captación y vertido de aguas de cada uno de los municipios incluídos en el estudio.

Se censaron las posibles industrias contaminantes.

Resultados y Conclusiones: Se compararon entre sí las cifras de HCB obtenidas en las 3 zonas, así como con las halladas en otros puntos de la geografía española por distintos grupos de trabajo y con las medias europeas, llamando la atención las cifras considerablemente elevadas de S.E.G. y AREV. tipicamente cerealistas en comparación con Pedro Bernardo, eminentemente forestal, todas ellas alejadas de áreas industriales.

Se propone llevar a cabo un estudio que abarque un mayor número de municipios en zonas rurales que permita conocer las posibles fuentes de contaminación por HCB.

CARCINOGENESIS DEL HCB

J.R.P. Cabral.

Unit of Mechanisms of Carcinogenesis.
International Agency for Research on Cancer. Lyon. Francia.

El Hexaclorobenceno (HCB) ha sido usado como fungicida, es un contaminante de varios pesticidas y es un sub-producto de la producción de muchos hidrocarburos clorados. En Turquía , el HCB causó, un brote de porfírias tóxicas que afectó a miles de personas durante los años 1955-1959. El objetivo de este estudio es determinar la toxicidad crónica del HCB tras su administración prolongada por via oral. Nuestros resultados demuestran que el HCB es carcinogénico en ratones y hamsters. El HCB fué adminstrado diariamente a los animales a dosis de 50, 100 y 200 ppm durante toda la vida del animal. Algunos animales sometidos a las concentraciones superiores murieron debido a las manifestaciones tóxicas del HCB. Todos los sobrevivientes fueron sacrificados después de 120 semanas. Tanto en ratones como en hamsters, la exposición al HCB favoreció la aparición de tumores hepatocelulares sin que este tipo de tumores fueran observados en los animales control. Se observó además un aumento en la incidencia de tumores del tiroides y en hemangiendoteliomas hepáticos en los hamsters tratados con HCB. Nuestros resultados demuestran que el HCB es carcinogénico es ratones y hamsters. A ellos se suman otros resultados que demuestran que el HCB es carcinogenético en ratas. El conjunto de resultados proporciona suficientes evidencias como para recomendar grandes precauciones en la utilización de este producto.

ESTUDIO DE PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS EN SUERO DE APLICADORES

J.A. Pérez de Ciriza, A. Samanes, E. Gil, P. Fraile, V. Garisoain, C. Mtnez-Lizarrondo ,

Instituto de Salud Pública. Pamplona.

Los autores, dentro del PROGRAMA DE SEGURIDAD QUIMICA DE PLAGUICIDAS, del Instituto de Salud Pública de Navarra, obtuvieron 214 muestras de suero de aplicadores de plaguicidas.
Con estas muestras se determinaron, por cromatografía gaseosa con detector de captura de electrones, los niveles de HCB, Lindano, β-HCH, DDE y DDT.
Los valores de HCB obtenidos (23.51 ± 15.84 ppb.) se encuentran situados por encima de los que generalmente se citan en otros trabajos realizados sobre personal no expuesto profesionalmente a plaguicidas organoclorados.
Se estudian igualmente las correlaciones existentes entre edad y aplicación de organoclorados con la aparición de las mencionadas cifras.

ESTUDIO DE LA PRESENCIA DE HCB EN TEJIDO ADIPOSO EN LA POBLACION DE ZARAGOZA

A. Ferrer, M.A. Bona, M. Castellano, M. Brunet, J.To-Figueras.**

Servicio de Toxicología. Hospital Clínico. Zaragoza.
***Servicio de Toxicología. Hospital Clínico. Barcelona.**

Para la determinación de la presencia y cuantificación de HCB en la población de Zaragoza se han tomado muestras de tejido adiposo de pared abdominal en 67 cadaveres procedentes del I.A.F. de Zaragoza.
La población estudiada está formada por 49 hombres y 18 mujeres que han sido distribuídos en cuatro grupos de edad.
El análisis del tejido adiposo llevado a cabo en el laboratorio de Toxicología del HCP de Barcelona ha demostrado la presencia de HCB en todas las muestras (2.94 ± 2.41 ppm) con una distribución estadística significativamente superior en mujeres (4.59 ± 3.32) sobre los hombres (2.36 ± 1.64) aumentando de forma significativa con el aumento de la edad.
Se comparan estas cifras con las halladas en otras poblaciones en España y en distintos paises y se discuten las posibles fuentes de los residuos de HCB.

CONTAMINACION POR ORGANOCLORADOS EN TEJIDO ADIPOSO HUMANO

J.B. Marti Lloret, D. Prats, Mª.R. Más.*

Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria.
***Departamento de Química Inorgánica e Ingeniería Química.**
Universidad de Alicante.

Introducción: Las propiedades que dan a los compuestos organoclorados su caracter de contaminantes son: su extremada estabilidad, una alta lipofilia y una díficil biodegradabilidad. Estos factores favorecen su permanencia y acumulacion en los tejidos humanos, especialmente en el tejido adiposo. Estos contaminantes proceden básicamente de los vertidos industriales y de los tratamientos fitosanitarios.
Material y Métodos: El análisis de los compuestos organoclorados presentes en tejido adiposo se ha llevado a cabo por cromatografía de gases con detector de captura electrónica. Se ha empleado una columna capilar que ha permitido obtener una separación óptima de los distintos compuestos.
Resultados: Se han hallado residuos de compuestos organoclorados en las trece muestras de tejido adiposo abdominal investigadas. El principal contaminante es el grupo de los DDTs (entre 0.8 y 35.1 mg/kg), seguido por el Heexaclorobenceno (entre 0.1 y 1.6 mg/Kg) y los bifenilos policlorados (menos de 1 mg/Kg, excepto una muestra con 29.9 mg/Kg). Se ha hallado una relación entre el lugar de trabajo y la carga total de organoclorados, siendo en los trabajadores del campo donde aparecen niveles más elevados. En cuanto al sexo, los varones presentan valores más elevados que las mujeres.
Conclusiones: La contaminación por organoclorados está presente en el 100 % de las muestras humanas analizadas, independientemente del lugar de origen, profesión, edad y sexo. En líneas generales, los resultados obtenidos no presentan una gran diferencia a nível cualitativo aunque a nível cuantitativo hay una gran variabilidad individual.

RESIDUOS DE HEXACLOROBENZENO EN EL TEJIDO ADIPOSO DE LA POBLACION DE CATALUÑA (1986-87)

J. Planas, J. Gómez-Catalán, J. To-Figueras, M. Sabroso, M. Camps, J. Corbella.

U.E.R. Medicina Legal, Laboral i Toxicologia. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona.

Se han determinado las concentraciones de HCB en 264 muestras de tejido adiposo correspondientes a la población de Cataluña durante los años 1986-87. Las muestras se han obtenido en el transcurso de intervenciones quirúrgicas y de autopsias clínicas y judiciales y proceden de cuatro áreas geográficas diferenciadas: área metropólitana de Barcelona (población exclusivamente urbana), Lérida y su comarca (predominantemente rural), Tarragona y Olot (región prepirenaica).
La determinación se ha efectuado mediante cromatografía de gases con detector de captura electrónica. La concentración media de HCB, referida a extracto lipídico, es de 2.87 ± 1.71 ng/mg (x ± S.D.). Las medias correspondientes a las cuatro áreas estudiadas son: Barcelona, 2.42 ± 1.34 (N=68);Tarragona, 3.03 ± 1.47 (N=59); Olot, 3.11 ± 1.60 (N=50); Lérida, 2.99 ± 2.24 (N=87). La media de Barcelona es significativamente inferior al resto de poblaciones.
Se observa la existencia de correlación significativa positiva con la edad.
En los cuatro grupos de población, las medias correspondientes a las mujeres son superiores.
Estos resultados suponen un marcado descenso en los niveles acumulados respecto al estudio anterior realizado sobre la población de Barcelona en los años 1981-82 pero siguen siendo muy elevados comparados con los reportados en la bibiografía mundial.

HEXACLOROBENCENO EN LECHE DE MADRES ESPAÑOLAS

C. Conde.

Hospital Universitario de San Carlos. Madrid.

Se presenta un estudio del HCB en 240 muestras de leche humana procedente de zonas con diferentes características ambientales.
La valoración se hizo en grasa separada de la leche por la técnica de Folch y Sloane y se cuantificó mediante espectrometría de masas en su modalidad de fragmentografía, expresándose en ppm.
Más del 80 % de las madres eran primíparas o madres de un segundo hijo. Todas habian residido en la zona estudiada más de 8 años. Los resultados indicaron unas altas cifras de HCB en relación a la mayoría de los paises industrializados, con una media de 1ppm en las zonas urbanas y en pueblos con agricultura de huerta, y valores entre 3-4 ppm en zonas industriales y pueblos con cultivo de cerelaes. La leche humana es un excelente medio de monitorización biológica. Los resultados obtenidos indican la conveniencia de hacer extensivo el estudio a otras zonas del país para obtener una información más completa en orden a un posterior estudio epidemiológico.

PORFIRIAS: ALTERACIONES CONGENITAS DE LA VIA METABOLICA DEL HEMO

M. Lecha, C. Herrero, J.M. Mascaró

Hospital Clínic I Provincial. Facultat de Medicina. Barcelona

Las porfirias constituyen un grupo de enfermedades ocasionadas por alteraciones hereditarias de la via de síntesis del hemo. Esta vía metabólica compleja incluye un grupo de enzimas que a partir de dos elementos iniciales, el ac. succínico y la glicina, producen hemo a través de una serie de compuestos intermedios, los porfirinógenos, y sus precursores. Los derivados oxidados de los porfirinógenos, las porfirinas, son moléculas planas, cíclicas y con alternancia de enlaces simples y dobles que las hacen capaces de absorber energía lumínica siendo sustrato de reacciones fotoquímicas.
Las porfirias se producen como consecuencia de defectos enzimáticos hereditarios en esta vía metabólica, que dan lugar a acúmulos de metabolitos intermedios, especialmente de aquellos que son el sustrato del enzima deficitario. La alteración enzimática puede ser debida a síntesis de estructura anormal o bién a síntesis lenta de enzimas estructuralmente normales. Los acúmulos de porfirinas o precursores muestran pues patrones distintos según el enzima alterado y son los responsables de los diversos cuadros clínicos de estas enfermedades, ya que las manifestaciones clínicas están relacionadas con la acción ejercida por las porfirinas o precursores a nível de las distintas estructuras orgánicas. Así las manifestaciones cutáneas, las más frecuentes, se suponen debidas a reacciones de fotosensibilidad anormal determinadas por la absorción de radiación lumínica (400nm, 500nm, 600nm) y reacciones fotoquímicas consecutivas.
Desde el punto de vista clínico las manifestaciones dermatológicas muestran dos patrones. Una forma aguda con eritema, edema y sensación de quemazón, y una forma crónica de fragilidad cutánea, bullosis actínica y traumática, esclerodermia, hiperpticosis e hiperpigmentación. Estos síntomas se suelen asociar a alteraciones del parénquima hepático con grados variables de afectación.
Otra manifestación habitual de las porfirias es la sintomatología neurológica relacionada con el acúmulo de precursores y que se traduce por dolor abdominal agudo y neuropatía periférica.

PORFIRIAS TOXICAS. PORFIRIAS EXPERIMENTALES

J.J. Muñoz, R. Enríquez de Salamanca.

Unidad de Investigación sobre Porfirias.
Hospital Universitario San Carlos . Madrid.

Las porfirias son errores congénitos del metabolismo de las porfirias. La muy activa y eficiente ruta biosintética del hemo es, por otra parte, muy sensible a la actuación de muy diversos xenobióticos. Estos, por consumir hemo o por inhibir alguna de las enzimas participantes en tal ruta, pueden originar porfirias tóxicas o experimentales.
El fungicida hexaclorobenceno (HCB) induce, tras su administración crónica, enfermedad porfírica clínica y bioquímica tanto en humanos -Porfiria Turca- como en diversos animales de experimentación . Su capacidad porfirinogénica reside en una inhibición de la actividad de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa en tejido hepático, pero aún persisten muchas incógnitas sobre su exacto mecanismo de acción. El HCB es un inductor de los isocitocromos P-450 b, c y d. Tales hemoproteínas metabolizan el xenobiótico a pentaclorofenol y otros compuestos, derivados estos que, sin embargo, carecen de por sí de potencialidad porfirinogénica. Se supone que en este proceso se originaría un intermedario que sería el responsable de la inhibición enzimática. Al igual que sucede en otras variedades de porfiria humana o experimental, la hipoactividad de una enzima de la porfirinosíntesis conduce a una disminución del *depósito de hemo regulador,* lo que, a su vez desreprime la síntesis y actividad de la enzima primera y limitante de la ruta metabólica con lo que se evita que el producto final no resulte deficitario pero a costa de originar un acúmulo masivo y una excreción incrementada de porfirinas. Se comentarán los variados modelos de inducción experimental por HCB y la evolución de las porfirinas en el curso de la intoxicación.

Agradecimientos: Trabajo realizado con ayudas de la CAICYT y del FISS

TRANSPORTE DE HEXACLOROBENCENO EN LA SANGRE. I: DETERMINACION DEL PATRON DE UNION DEL HCB A LOS COMPONENTES CELULARES Y MACROMOLECULARES.

J. Gómez Catalán, J. To-Figueras, M. Rodamilans, J. Corbella.

U.E.R. Medicina Legal, Laboral i Toxicologia. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona.

El hexaclobenceno es una sustancia altamente lipófila y, por tanto, poco soluble en agua, por lo que su transporte sanguíneo implica la unión a los componentes celulares y macromoleculares de la sangre. Es transportado unido mayoritariamente a los hematíes en la sangre de rata (87%); este porcentaje es inferior en la sangre humana (30%) y para otros residuos organoclorados (DDE, PCBs, HCH).

El HCB plasmático está unido en partes iguales al conjunto de lipoproteínas y al resto de proteínas, tanto en el plasma de rata como en el humano. Entre las fracciones lipoproteícas separadas por ultracentrifugación, las LDL presentan una contribución muy pequeña al transporte de HCB en la rata, siendo la contribución de HDL y VLDL similar. En el plasma humano, se une a las fracciones plasmáticas según los porcentajes: HDL 20 %, LDL 21 %, VLDL 13 %, resto de proteínas 46 %.

No se observan diferencias significativas en el patrón de unión del HCB a las fracciones plasmáticas cuando el aporte del residuo se efectúa por incubación "in vitro" o cuando se realiza por administración oral "in vivo". La separación de los componentes plasmáticos por electroforesis confirma los resultados obtenidos por ultracentrifugación, indicando que no son producto de artificios del método. El patrón de unión del HCB es sustancialmente diferente del obtenido para otros residuos organoclorados.

Se discuten las posibles consecuencias que la unión del HCB a las lipoproteínas puede tener sobre su cinética de ditribución en el organismo y sobre el metabolismo lipídico.

TRANSPORTE DE HEXACLOROBENCENO EN LA SANGRE. II: EFECTOS SOBRE LA CINETICA DE DISTRIBUCION.

J. Gómez Catalán, J. To-Figueras.

U.E.R. Medicina Legal, Laboral i Toxicologia. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona.

Se comparan las cinéticas de distribución del hexaclorobenceno y del pp´-DDE al hígado, cerebro y tejido adiposo durante las primeras horas tras la ingesta de una dosis oral unica. La evolución de los cocientes entre las concentraciones en estos órganos y las concentraciones plasmáticas demuestra que el HCB accede con mayor rapidez a los tejidos, Este fenómeno se aprecia sobre todo en el tejido adiposo por su cinética más lenta a causa de su menor perfusión.
Estos resultados son contrarios a los que cabría esperar si la distribución de los residuos organoclorados al tejido adiposo fuera mediado por la unión de quilomicrones y VLDL a la lipoproteinlipasa, ya que el DDE es transportado en esta fracción plasmática en mayor extensión que el HCB.
Por otra parte experiencias "in vitro" indican que la unión de HCB y DDE a los componentes sanguíneos es muy lábil, siendo la cinética de transferencia de los residuos entre estos componentes y el medio acuoso mucho más rápida que la cinética del metabolismo de las lipoproteínas. Esto implica que las vías metabólicas de las lipoproteínas no condicionarán apreciablemente la distribución tisular de los residuos organoclorados.

EPIDEMIOLOGIA DEL HCB EN ESPAÑA: PROPUESTAS DE ACTUACION

J.I. Elorrieta.

Instituto de Salud Pública de Navarra.
Pamplona.

En España, el HCB ha aparecido en todas las muestras humanas analizadas, en concentraciones medias superiores a las observadas en la mayoría de los países desarrollados, tanto en leche materna como en tejido adiposo.
También se ha detectado su presencia frecuente en aguas brutas de abastecimiento, así como en alimentos de origen animal y en el suero de los aplicadores de plaguicidas
De acuerdo a los datos conocidos y a sus fuentes potenciales se esboza un primer mapa de producción del HCB en España, en donde, además de ubicar una serie de industrias potencialmente generadoras, se sitúan también los incineradores de residuos sólidos.
Como resultado de todo lo anterior, se concluyen una serie de propuestas de actuación, que deben desembocar en un Programa de Control y Seguimiento del HCB en España, incluído dentro del Programa Internacional de Seguridad Química, coordinado por el Ministerio de Sanidad y Consumo y la O.M.S.

WORLD HEALTH ORGANIZATION

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER

IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS

Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of *IARC Monographs*

Volumes 1 to 42

SUPPLEMENT 7

This publication represents the views and expert opinions of an IARC *ad-hoc* Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 10-18 March 1987.

1987

HEXACHLOROBENZENE (Group 2 B)

A. EVIDENCE FOR CARCINOGENICITY TO HUMANS (*inadequate*)

No report of a direct association between hexachlorobenzene and human cancer is available. Hepatocellular carcinoma has been associated with porphyria [1-5]. However, although abnormal porphyrin metabolism persisted at least 20 years after an epidemic of porphyria cutanea tarda in Turkey, caused by consumption of grain treated with hexachlorobenzene , no excess cancer occurrence has been reported in this population 25 years after the accident[7].

B. EVIDENCE FOR CARCINOGENICITY TO ANIMALS (*sufficient*)

Hexachlorobenzene was tested by oral administration in one experiment in mice and in one in hamsters. In mice, it produced liver-cell tumours in animals of each sex; in hamsters of each sex, it produced hepatomas, liver haemangioendotheliomas and thyroid adenomas. An experiment involving intraperitoneal administration in mice was considered to be inadequate [6].
In a study in rats fed hexachlorobenzene in the diet, hepatomas , hapatocellular carcinomas, bile-duct adenomas and renal-cell adenomas were observed [8]. In a two-generation feeding study in rats with lower dose levels, increasd incidences of parathyroid adenomas and adrenal phaeochromocitomas were observed in animals of each sex and liver neoplastic nodules in females of the F1 generation [9]. After 90 weeks , feeding of hexachlorobenzene to rats, 100 % of surviving females and only 16 % of maleshad developed liver tumours.[10]

C. OTHER RELEVANT DATA.

No data were available on the genetic and relatd effects of hexachlorobenzene in humans. It did not induce dominant lethal mutations in rats treated *in vivo*. It did not induce chromosomal aberrations in cultured Chinese hamster cell or mutation in bacteria [11].

References

[1] Kordac, V. (1972) Frequency of occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with porphyria cutanea tarda in long-term follow up. *Neoplasma,19 ,135-139*

[2] Solís, J.A. Betancor, P., Campos, R., Enriquez de Salamanca, R. Rojo, P.,Marin, I & Schuller, A. (1982) Association of porphyria cutanea tarda and primary liver cancer: report of ten cases. *J. Dermatol.*, 9,131-137

[3] Lither, F, & Wetterberg L. (1984) Hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *Acta med. scand.*, 215, 271-274

[4] Hardell, L., Bengtsson , N.O., Jonsson, U., Eriksson, S .& Larsson, L.G. (1984) Aetiological aspects on primary liver cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria - an epidemiological investigation. *Br. J. Cancer*, 50, 389-397

[5] Axelson, O. (1986) *A review of porphyria and cancer and the missing link with human exposure to hexachlorobenzene.* In: Morris, C.R. & Cabral, J.R.P., eds. *Hexachlorobenzene: Proceedings of an International Symposium (IARC Scientific Publications Nº 77*), Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 585-589

[6] *IARC Monographs,* 20, 155-178, 1979

[7] Peters , H.A., Gocmen, A., Cripps, D.J., Bryan, G.T. & Drogramaci, I. (1982) Epidemiology of hexachlorobenzene induced porphyria in Turkey. Clinical and laboratory folow-up after 25 years. *Arch. Neurol.*, 39, 744-749

[8] Ertuk E., Lambrecht, R.W., Peters, H.A., Cripps, D.J., Gocmen, A., Morris, C.R. & Bryan, G.T. (1986) *Oncogenicity of hexachlorobenzene.* In: Morris, C.R.& Cabral., J.R.P., eds, *Hexachlorobenzene: Proceedings of an International Symposium (IARC Scientific Publications N0. 77),* Lyon , International Agency for Reseach on Cancer, pp. 417-423

[9] Arnold, D.L., Moodie, C.A., Charbonneau, S.M., Grice, H.C., McGuire, P.F., Bryce, F.R. , Collins, B.T., Zawidzka, Z.Z., Krewski, D.R., Nera, E.A. & Munro, I.C.(1985) Long-term toxicity of hexachlorobenzene in the rat, and the effect of dietary vitamin A. *Food chem. Toxicol.,* 23, 779-793

[10] Smith, A.G., Francis, J.E.., Dinsdale, D., Manson, M.M. & Cabral, J.R.P. (1985) Hepatocarcinogenicity of hexachlorobenzene in rats and the sex difference in hepatic iron status and development of porphyria.
Carcinogenesis, 6, 631-636

[11] *IARC Monographs, Suppl. 6,* 331-332, 1987

Indice de Instituciones :

U.E.R. de Medicina Legal, Laboral i Toxicologia, Facultad de Medicina.
Universitat de Barcelona.
Avda Juan XXIII, s/n.
08028 BARCELONA.

Centre d'Etudes et Recherches de Charbonnages de France (CERCHAR)
BP nº2 - 60550 Verneuil-en-Halatte. FRANCIA.

Hospital Universitario de San Carlos. Ciudad Universitaria.
28040 MADRID

METLAB miljö AB.
Box 2, S-199 21 Enköping, SUECIA.

Department of Occupational Medicine, Orebro Medical Center Hospital,
S- 701 Orebro, SUECIA.

Departamento de Química Ambiental (C.I.D.-C.S.I.C.)
Jordi Girona, 18.
08034 BARCELONA.

Institut Català de la Carn (IRTA), Generalitat de Catalunya.
Granja Camps i Armet.
17121 Monells, GIRONA.

Instituto de Salud Pública.
Leyre, 15.
31003 Pamplona, NAVARRA.

Centro de Salud de Arevalo.
05200 Arevalo, AVILA.

Servicio de Toxicología, Hospital Clínico.
Av. San Juan Bosco, 15.
50009 ZARAGOZA.

International Agency for Research on Cancer
150 cours Albert Thomas
69372 Lyon Cedex 08, FRANCIA.

Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria, Universidad de Alicante.
Apartado 99, San Vicente del Raspeig, ALICANTE.

Hospital Clínic i Provincial, Facultat de Medicina, Universidad de Barcelona.
Villarroel, 170.
08036 BARCELONA.

Unidad de Investigación de Porfirias Experimentales.
Hospital Universitario de San Carlos. Ciudad Universitaria.
28040 MADRID