

METROLOGÍA, BIOMONITORIZACIÓN HUMANA Y SALUD PÚBLICA

Ana I Cañas-Portilla, Marta Esteban-López, Susana Pedraza-Díaz, Juan José Ramos, Argelia Castaño

Área de Toxicología Ambiental. Centro Nacional de Sanidad Ambiental. Instituto de Salud Carlos III.
28220- Majadahonda. Madrid

RESUMEN:

El control de la exposición de la población a las sustancias químicas es una herramienta fundamental en Salud Pública para reducir los efectos adversos que estas sustancias pueden tener en la salud. La biomonitorización humana (BMH) permite conocer los niveles de exposición a compuestos químicos de interés, mediante su medida en muestras biológicas (ej. sangre, orina). Sin embargo, para poder trasladar estos resultados a la toma de decisiones políticas dirigidas al control de la contaminación y la reducción de la exposición, es necesario disponer de datos fiables y de calidad, para lo cual la metrología juega un papel crucial. En los últimos años, diferentes proyectos europeos han trabajado para avanzar en este campo dentro de la BMH, desarrollando programas de control y aseguramiento de la calidad *ad hoc* para diversas sustancias y matrices, por ejemplo la iniciativa europea de biomonitorización humana ([HBM4EU](#)). Sin embargo, dichos avances deben ser mantenidos y ampliados en el futuro para asegurar la continuidad a largo plazo, actualmente con nuevos proyectos de investigación como PARC (Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals), y más adelante, de forma ideal, con fondos públicos estructurales.

1. INTRODUCCIÓN

La producción mundial de sustancias químicas crece a un ritmo del 3,5% anual, esperando que llegue a duplicarse en 2030 [1], motivada por el desarrollo económico y tecnológico, que requiere de una gran cantidad y variedad de productos químicos para múltiples aplicaciones. Como consecuencia de su presencia tanto en el medioambiente como en todo tipo de productos de uso diario (cosméticos, tejidos, etc.), la población se encuentra expuesta a un elevado número y variedad de sustancias químicas a través del aire, la dieta, o el contacto con dichos productos de consumo y que pueden incorporarse al organismo. Existen evidencias científicas de que algunas de estas sustancias provocan efectos adversos en la salud, pudiendo ser la causa de enfermedades como el cáncer, Alzheimer, cardiopatías, infertilidad o enfermedades raras, de hecho, se estima que la contaminación fue responsable en el año 2015 de 9 millones de muertes, convirtiéndose ésta en el mayor factor de riesgo ambiental asociado a enfermedades y muertes prematuras [2].

Por lo tanto, es necesario que organizaciones internacionales y gobiernos pongan su foco en la contaminación ambiental y el control de los productos químicos para proteger la salud de la población, y en este contexto, en los últimos años, se han implantado estrategias de control de productos químicos a nivel europeo como el Plan de Acción Polución Cero o la Estrategia de Sostenibilidad de Productos Químicos, y globales como el [Convenio de Estocolmo](#) o el Convenio [de Minamata](#), entre otros.

Existe por tanto una necesidad de evaluar la exposición de la población a sustancias y productos químicos, además de la vigilancia y control medioambiental, alimentario e industrial,

que ya se lleva a cabo por las Administraciones desde hace décadas. La Biomonitorización Humana (BMH), definida como el análisis directo de una sustancia química y/o sus metabolitos en matrices biológicas (ej. sangre, orina, pelo), permite la valoración integrada de la exposición, teniendo en cuenta todas las posibles vías y fuentes de exposición. Esta herramienta permite estudiar tendencias temporales y geográficas, identificar y eliminar posibles fuentes de exposición, estudiar la relación causa-efecto entre exposición y efectos en salud, identificar grupos de población más vulnerables, definir prioridades en investigación sobre medioambiente y salud y comprobar la efectividad de las políticas adoptadas para reducir o eliminar la exposición de la población a contaminantes ambientales y presentes en productos de consumo.

Actualmente, el control de la contaminación en los diferentes compartimentos ambientales como agua, aire o alimentos se encuentra ampliamente regulado, existiendo programas de monitorización y control periódicos. En el caso de la BMH, a pesar de no estar regulado, ciertos países de nuestro entorno como Alemania, Francia, o Bélgica [3-5] disponen de programas periódicos consolidados. En España, se han realizado múltiples estudios de BMH a nivel local o sobre poblaciones específicas, pero únicamente dos estudios han aportado datos representativos de la población española, el estudio BIOAMBIENT.ES [6] en población adulta trabajadora (2009-2010), y el estudio BEA, en población adolescente (2017-2018), realizados ambos por el Centro Nacional de Sanidad Ambiental (CNSA) del Instituto de Salud Carlos III.

Estos programas o estudios de BMH realizados en diferentes países, siguen distintas aproximaciones en cuanto al diseño de los estudios y su implementación, limitando así la comparabilidad de sus resultados. En respuesta a esta situación, la Comisión Europea financió, los estudios pioneros COPHES y DEMOCOPHES y más tarde, la Iniciativa Europea de Biomonitorización Humana HBM4EU (www.HBM4EU.es) para generar datos sobre exposición humana a sustancias químicas, de calidad contrastada y comparables a escala europea, con especial interés en la relación entre ciencia y política y la utilización de estos datos por parte de las autoridades competentes.

La legislación existente para el control de la contaminación medioambiental, y en materia alimentaria, ha propiciado el desarrollo de la metrología en estos campos, así como de plataformas que aseguran la calidad y comparabilidad de los datos, la existencia de redes de laboratorios, métodos analíticos de referencia o la disponibilidad de materiales de referencia y ejercicios de intercomparación de laboratorios. Sin embargo, en el campo de la BMH estos aspectos no están tan desarrollados o son inexistentes y deben abordarse cuanto antes. Teniendo en cuenta además el carácter multicéntrico de este tipo de estudios, la importancia de la metrología en BMH radica en su fin último de asegurar la fiabilidad y comparabilidad de los resultados, alcanzando, si cabe, una dimensión mayor al generarse resultados analíticos relacionados directamente con la salud y empleados en la toma de decisiones políticas para la protección de la población.

2. DESARROLLO/DESCRIPCIÓN

En la presente comunicación se resume el trabajo realizado en el marco del proyecto HBM4EU en lo referente al aseguramiento y control de la calidad de los resultados analíticos generados en el mismo. Gracias al trabajo realizado desde el paquete de trabajo 9, liderado por el CNSA-ISCIII, se ha conseguido generar datos de BMH de calidad y comparables en Europa para un gran número de compuestos en diferentes grupos de edad.

Estas actividades incluyeron la definición de un marco de actuación general en materia de control y aseguramiento de la calidad (QA/QC) que garantizase la trazabilidad de las medidas, su reproducibilidad y comparabilidad, comenzando por la selección de biomarcadores, matrices y métodos analíticos más indicados, teniendo en cuenta la toxicocinética de los compuestos, la estabilidad y especificidad de los biomarcadores y los límites de detección del método analítico, entre otros. Además, se diseñó e implementó un ambicioso programa de QA/QC con más de 90 biomarcadores y se creó la Red Europea de Laboratorios de BMH.

El programa de QA/QC de HBM4EU se diseñó teniendo en cuenta la primera lista de sustancias priorizadas en HBM4EU (Hexamoll® DINCH, ftalatos, bisfenoles, sustancias perfluoroalquiladas, retardantes de llama halogenados, retardantes de llama organofosforados, hidrocarburos aromáticos policíclicos, cadmio, cromo y aminas aromáticas) y una submuestra de las sustancias incluidas en la segunda lista de priorización (arsénico, acrilamida, micotoxinas, pesticidas y filtros ultravioleta (UV)).

Para todo ello, se estableció la Unidad Garantía de Calidad, formada por expertos en química analítica, toxicología y en BMH y se contó con una red de laboratorios colaboradores que apoyaron el programa de QA/QC de HBM4EU, con la preparación y comprobación de la homogeneidad y estabilidad de los materiales de control empleados en él.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La experiencia del CNSA-ISCIH en la coordinación del programa de QA/QC de HBM4EU puede valorarse como altamente satisfactoria ya que se alcanzaron con creces los objetivos planteados al comienzo del proyecto. Gracias al programa, se han generado datos analíticos de calidad y comparables, en análisis realizados en laboratorios de toda Europa [7].

El esquema 1 del programa de QA/QC incluyó cuatro rondas y cubría 73 biomarcadores en sangre, orina y suero. Se invitó a participar a 84 laboratorios de 26 países y la participación fue elevada ya que únicamente los laboratorios que obtuvieran resultados satisfactorios en el programa podrían participar en el análisis de muestras de HBM4EU. La primera ronda se realizó como ejercicios de intercomparación y en función de los resultados obtenidos, se valoró la necesidad de llevar a cabo los ejercicios con la implicación de laboratorios expertos para definir un valor asignado al material de control. 74 laboratorios del total de participantes obtuvieron resultados satisfactorios para al menos uno de los biomarcadores.

La aproximación seguida en el esquema 2 fue totalmente diferente, definiéndose de antemano una serie de criterios que debían cumplir los laboratorios participantes como, por ejemplo, un valor mínimo de límite de cuantificación. Otra diferencia significativa fue que, al contrario que en el esquema 1, en el que los laboratorios participantes elegían los parámetros en los que querían participar, en el esquema 2 los participantes tenían que ser capaces de analizar todos los biomarcadores dentro de un grupo de sustancias. En total se cubrieron 22 biomarcadores en orina.

En paralelo al programa de QA/QC, se ha establecido la red europea de laboratorios de BMH, en un primer momento formada por los laboratorios que obtuvieron resultados satisfactorios en el programa y que más tarde se completó con laboratorios con experiencia en BMH. Este logro ha permitido la identificación y coordinación de todos los laboratorios en este ámbito, fomentando el intercambio de información, el desarrollo de métodos analíticos y potenciando la

posibilidad de comercialización de patrones, materiales de referencia certificados (CRMs) y ejercicios de intercomparación en el campo de la BMH. No obstante, nos encontramos ante una disciplina relativamente joven, con laboratorios en muchos casos nuevos en este campo, y que deben estar en continuo cambio y adaptación al surgir constantemente nuevas sustancias químicas. Todo ello recalca la necesidad de establecer una plataforma común de BMH, que facilite el intercambio de conocimiento, los ejercicios de validación de métodos interlaboratorios, y la armonización de biomarcadores y de métodos analíticos.

La importancia de la metrología en BMH radica en el control del proceso de análisis de muestras en el laboratorio, como punto crítico para obtener datos exactos, precisos y comparables. Teniendo en cuenta el elevado número de sustancias priorizadas, y en consecuencia el número de biomarcadores a analizar (para alguno de los grupos mencionados anteriormente, como los ftalatos, existen multitud de compuestos diferentes y a su vez, de metabolitos que pueden ser detectados en orina), disponer de equipos y métodos analíticos para su determinación no resulta tarea fácil. El método de análisis empleado en cada caso debe ser válido para el propósito buscado y ofrecer niveles de exactitud y precisión adecuados. En las determinaciones analíticas realizadas en los estudios de BMH se dan una serie de características que añaden complejidad al análisis químico ya que, en general, los analitos de interés se encuentran en bajas concentraciones, en matrices complejas y en ocasiones, existe un alto riesgo de contaminación debido a la ubicuidad de algunos de los compuestos analizados. Además, no siempre existen los materiales de referencia necesarios. Como consecuencia, es fundamental el uso de equipos específicos, altamente sofisticados en la mayoría de los casos, así como su calibración mediante la comparación con patrones que garanticen la trazabilidad de las mediciones. De este modo se da validez a los resultados obtenidos y se asegura que los mismos sean reproducibles, permitiendo la comparación con los resultados obtenidos por otros laboratorios. Desde el punto de vista de los Sistemas de Calidad en laboratorios de análisis, de acuerdo a la norma UNE-EN ISO/IEC 17025, además de las consideraciones anteriores, se establecen una serie de medidas de control interno y externos, que aseguran de forma global la calidad de los resultados obtenidos.

Entre los pilares para disponer de métodos analíticos validados y robustos para la determinación de los diferentes biomarcadores, además de la existencia de equipos específicos suficientemente sensibles y patrones para su calibración, se encuentran la existencia de CRMs, así como de ejercicios de intercomparación que permitan realizar las actividades de control de calidad externas del laboratorio. Actualmente existen CRMs para algunos parámetros de BMH (metales y elementos traza en sangre y orina) suministrados por el NIST (National Institute of Standards and Technology of the US Department of Commerce) y por el JRC de la Comisión Europea, concretamente del Instituto de Materiales de Referencia (IRMM-JRC). Por otro lado, algunos ejercicios de intercomparación en muestras biológicas encaminados al ámbito clínico, incluyen también la determinación de elementos tóxicos en sangre y orina. Entre ellos, los programas QMEQAS y OSEQAS, del Centre de Toxicologie du Québec at the Institut National de Santé Publique du Québec (CTQ-INSPQ) y el programa alemán GEQUAS incluyen biomarcadores orgánicos e inorgánicos. Sin embargo, son pocos todavía los proveedores de ejercicios de intercomparación en el campo de BMH, incluyendo una oferta limitada en cuanto a las sustancias y matrices ofertadas y en ocasiones, con niveles más cercanos a la exposición ocupacional que a niveles en población general [8]. Por lo tanto, se han puesto de manifiesto estas deficiencias en materia de CRMs y ejercicios de intercomparación disponibles, que deben ser superadas para asegurar la calidad de los resultados obtenidos en los programas de BMH a largo plazo.

El objetivo general por tanto, es conseguir el mismo nivel de desarrollo en el ámbito de la BMH que el existente desde hace décadas en el campo del control ambiental o alimentario [9], donde existen redes de laboratorios perfectamente estructuradas, con Laboratorios de Referencia a nivel nacional y europeo que aseguran el correcto funcionamiento y coordinación de la red, así como el intercambio de información y el desarrollo de los procesos analíticos, apoyados por la existencia de CRMs y ejercicios de intercomparación.

El proceso de armonización de la BMH en Europa comenzó con el grupo de expertos ESBIO, seguido por el proyecto COPHES [10] y DEMOCOPHES [11]), demostrando la aplicabilidad del esquema desarrollado en COPHES en un estudio de BMH a nivel europeo en el que participaron 17 países, y en los que se desarrolló por primera vez un programa de comparación interlaboratorio (ICI) y de calidad externo (EQUAS). Posteriormente, HBM4EU ha permitido el desarrollo de un ambicioso programa de QA/QC, con resultados excelentes y que ha permitido crear la red europea de laboratorios de HBM, asegurando la robustez de los datos generados en el marco de dicho proyecto. Todo el conocimiento generado en estos proyectos tendrá su continuidad en el recientemente inaugurado Partenariado Europeo para la Evaluación de Riesgos de Sustancias Químicas (PARC), cuyo objetivo general es el desarrollo de una infraestructura que de soporte al proceso de evaluación de riesgos en Europa, incluyendo en ella la parte relativa a la BMH como un pilar fundamental para evaluar la exposición de la población a estas sustancias, pero expandiéndola también a la monitorización ambiental (evaluación de la exposición externa) y al campo de la evaluación de los riesgos de estas sustancias.

4. CONCLUSIONES

Los estudios de BMH son herramientas esenciales para comprender la asociación entre exposición ambiental y salud, aspecto fundamental para prevenir los efectos adversos en la salud derivados de la exposición ambiental, apoyando la toma de decisiones políticas en materia de medio ambiente y salud. Este fin último requiere necesariamente datos precisos, robustos y de calidad. En los últimos 5 años se ha avanzado significativamente en la creación de la futura plataforma europea de BMH, que permita asegurar la calidad y comparabilidad de los resultados analíticos en este campo, estando asegurada su continuidad en el marco del proyecto PARC. Las investigaciones van en la dirección correcta, sin embargo, una vez conseguidos estos primeros e importantes logros en el marco de proyectos de investigación, el futuro de la metrología y la calidad y comparabilidad de los datos de BMH debe ir ligado al ámbito regulatorio y a financiación estructural, que asegurará su desarrollo y sostenibilidad.

5. REFERENCIAS

- [1] UN Environment Programme. *Global chemicals outlook II: from legacies to innovative solutions: implementing the 2030 Agenda for Sustainable Development*. Geneva: United Nations Environment Programme 2019.
- [2] R. Fuller et al. *Lancet Planet Health* (2022)
- [3] M. Kolossa-Gehring, et al. *Int J Hyg Environ Health*, 215 (2012), 120-126,
- [4] G. Schoeter, et al. *Int J Hyg Environ Health*, 215 (2012), 102-108.
- [5] C. Dereumeaux, et al. *Int J Hyg Environ*, 220 (2017), 64-70.

- [6] B. Pérez-Gómez, et al. *Environ Sci Pollut Res Int.* (2013) 20(2):1193-202.
- [7] M. Esteban López et al. *Int J Hyg Environ Health.* (2021) 234:113740.
- [8] T. Göen et al.. *Int J Hyg Environ Health.* (2012) 215(2):229-32.
- [9] Regulation (EU) 2017/625 of the European Parliament and of the Council of 15 March 2017 on official controls and other official activities performed to ensure the application of food and feed law, rules on animal health and welfare, plant health and plant protection products.
- [10] M. Esteban, et al.. *Environ Res.* (2015) 141:24-30.
- [11] E Den Hond et al. *Environ Health Perspect.* (2015) 123(3):255-63.

6. AGRADECIMIENTOS

El trabajo ha sido parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III y el Proyecto HBM4EU programa H2020 g.a. No 733032.