

UNIVERSIDAD DE GRANADA



**EXPOSICIÓN DE HOMBRES JOVENES A COMPUESTOS TÓXICOS
PERSISTENTES Y BIOACUMULABLES EN EL SURESTE
PENINSULAR**

**Memoria que presenta para aspirar al grado de Doctor en
Farmacia el Ingeniero JAVIER ENRIQUE CARREÑO RUEDA**

Dña. FÁTIMA OLEA SERRANO, Doctora en Farmacia, Catedrática de Nutrición y Bromatología del Departamento de Nutrición y Bromatología de la Universidad de Granada.

CERTIFICA: Que **D. JAVIER ENRIQUE CARREÑO RUEDA**, Ingeniero de alimentos de la universidad de Pamplona (Colombia), ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **EXPOSICIÓN DE HOMBRES JOVENES A COMPUESTOS TÓXICOS PERSISTENTES Y BIOACUMULABLES EN EL SURESTE PENINSULAR** bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN FARMACIA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio critico y calificación.

Granada, 7 de octubre de 2005

D. NICOLAS OLEA SERRANO, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático de Radiología y Medicina Física del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Cecilio de Granada.

CERTIFICA: Que **D. JAVIER ENRIQUE CARREÑO RUEDA**, Ingeniero de alimentos de la universidad de Pamplona (Colombia), ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **EXPOSICIÓN DE HOMBRES JOVENES A COMPUESTOS TÓXICOS PERSISTENTES Y BIOACUMULABLES EN EL SURESTE PENINSULAR** bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN FARMACIA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio critico y calificación.

Granada, 7 de octubre de 2005

Dña ANA MARIA RIVAS, , Doctora en Farmacia, contratada Ramón y Cajal, adscrita al Departamento de Nutrición y Bromatología de la Universidad de Granada.

CERTIFICA: Que **D. JAVIER ENRIQUE CARREÑO RUEDA**, Ingeniero de alimentos de la universidad de Pamplona (Colombia), ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **EXPOSICIÓN DE HOMBRES JOVENES A COMPUESTOS TÓXICOS PERSISTENTES Y BIOACUMULABLES EN EL SURESTE PENINSULAR** bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN FARMACIA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio critico y calificación.

Granada, 7 octubre de 2005

DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Dña. FÁTIMA OLEA SERRANO, Directora del Departamento de
Nutrición y Bromatología

CERTIFICA:

Que el presente trabajo ha sido realizado por el Ingeniero de alimentos
JAVIER ENRIQUE CARREÑO RUEDA en el Departamento de
Nutrición y Bromatología de la Facultad de Farmacia de la Universidad
de Granada

Granada, 7 de octubre 2005

Fdo. Profa. Dra. Fátima Olea Serrano

La memoria de Tesis Doctoral que lleva por título **EXPOSICIÓN DE HOMBRES JOVENES A COMPUESTOS TÓXICOS PERSISTENTES Y BIOACUMULABLES EN EL SURESTE PENINSULAR**, ha sido presentada por el Ing. Javier Enrique Carreño Rueda para aspirar al grado de Doctor en Farmacia, habiendo sido dirigida por Dña. Fátima Olea Serrano, Catedrática del Departamento de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, por D. Nicolás Olea Serrano, Catedrático del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada y por Dña. Ana Maria Rivas, Doctora en Farmacia, contratada Ramón y Cajal, adscrita al Departamento de Nutrición y Bromatología de la Universidad de Granada.

Fdo. Javier Enrique Carreño rueda

El trabajo experimental de esta Tesis Doctoral ha sido realizado en parte gracias a los Proyectos Europeos del 5º Programa Marco nº QLRT-1999-01422 y nº QRLT-2001-00603 que llevan por título “INCREASING INCIDENCE OF HUMAN MALE REPRODUCTIVE HEALTH DISORDERS IN REALTION TO ENVIRONMENTAL EFFECTS ON GROWTH-AND SEX STERID-INDUCED ALTERATIONS IN PROGRAMMED DEVELOPMENT” y “EDEN- ENDOCRINE DISRUPTERS: EXPLORING NOVEL ENDPOINTS, EXPOSURE, LOW-DOSE AND MIXTURE-EFFECT IN HUMANS, AQUATIC WILDLIFE AND LABORATORY ANIMALS”, respectivamente y por la Red de Excelencia CASCADE del 6º Programa Marco nº 506319.

Se agradece, igualmente, la ayuda recibida de la Fundación Hospital Clínico de Granada.

El doctorando Javier Enrique Carreño rueda ha sido becado por resolución de la comisión evaluadora de becas de Investigación convocada por resolución de la universidad de Granada el 6 de febrero de 2003 y financiada con cargo al proyecto de investigación n° QLK4-CT-2002-00603, concedida a la Universidad de Granada, titulado “Endocrine Disrupters: Exploring Novel Endpoints, Exposure, Low-Dose and Mixture-Effects in Humans, Aquatic Wildlife and Laboratory Animals”

A mis padres

A Isabel

AGRADECIMIENTOS

Hace algunos años, mientras almorzaba en un restaurante en Piedecuesta, pensaba en lo que me gustaría ser a mí si no fuera lo que era y decidí emprender viaje a estas tierras y en ese periplo en donde los recuerdos no son más que el polvo que acumulamos en las grietas del cerebro, se fue formando la vida que hoy miro con añoranza. Quisiera nombrar en estos renglones a l@s protagonistas de esta historia que hoy vislumbra su final.

Este trabajo no habría llegado a este final, sin el apoyo inicial, constante e incondicional de los hermanos Fatima y Nicolas que son mucho más que mis mentores, la alegría de Anita y su incansable entrega que hicieron más llevaderas las turbulencias del viaje, la comprensión y enseñanzas de Chabe, Alicia y Maria José que han sabido sobrellevar mis inagotables inquietudes y en quienes descubrí otras caras del laboratorio a la hora de “tomar las muestras”, la paciencia de Patri en mis momentos de levedad y pesadez, la libertad de Martica que teñía el laboratorio de un tono diferente, la dedicación de Marieta, los cigarrillos con José Manuel en donde comprendía la insignificante levedad del ser, la astucia de Marga para resolver problemas y su preocupación por el otro, Mercedes y Manolo y su especial forma de verme a través del alma de mis trabajos, el filosofar y soñar de Juan Pedro, la

sonrisa al saludar de Blanca y Maribel, las Conchis y Paqui que siempre han sabido hacerme sonreír, Ignacio por su labor al momento de tomar las muestras, Clara y su ayuda en el desarrollo de la parte estadística, las enseñanzas de Maritza y la compañía de Miguel y Cristina.

Además agradecer de forma especial a José por su inquebrantable amistad, Gustavo y Lilia que me acogieron como uno más de su familia, Ivan y Manuel por su amistad generadora de amistades, las enseñanzas y apoyo moral de Alexis, la avidez de vida de Juan, la locura de Guille y la imaginación de Leopoldo que hicieron más llevaderos los momentos fuera de la ciencia, Cesar y su facilidad regresarme a mis raíces y los cálidos momentos en compañía de la colonia Colombiana.

ÍNDICE

	Página
1.	17
INTRODUCCIÓN	
1.1.	20
1.2.	24
1.2.1.	27
1.2.2.	28
1.2.3.	31
1.2.4.	32
1.2.5.	34
1.3.	39
1.3.1.	40
1.4.	46
1.4.1.	47

1.4.2.	<i>DDT y metabolitos</i>	48
1.4.3.	Metoxicloro	50
1.4.4	Derivados del biciclohepteno	51
1.4.5.	Derivados del dimetonaftaleno	53
1.4.6.	Derivados de pentaclorociclodecano	55
1.4.7.	Hexaclorobenceno	55
1.4.8.	Vinclozolina	57
2.	OBJETIVOS	59
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	61
3.1.	Población de estudio	62
3.2.	Encuesta	63
3.3.	Obtención de muestras biológicas	64
3.4.	Exploración física	64
3.5.	Análisis del residuo de pesticidas en suero humano	64
3.5.1	Extracción	65
3.5.2.	Purificación	65
3.5.3	Metodología cromatográfica	66
3.5.4.	Análisis cuantitativo	67
3.5.4.1.	Método del patrón interno	67
3.5.4.2.	Comportamiento analítico del patrón interno	67
3.5.4.2.1.	Cálculo de la curva de calibrado	67
3.5.4.2.2.	Cálculo de los tiempos de retención	68
3.5.4.2.3.	Reproducibilidad del método cromatográfico	69
3.5.5.	Límite de detección y límite de cuantificación	70
3.5.5.	Curvas de calibrado de los pesticidas organoclorados	73
3.5.6.	Cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG/EM)	83
3.6	Determinación de lípidos totales en muestras de suero	84
3.7.	Análisis epidemiológico y estadístico	84
3.7.1.	Variables del análisis químico	84
3.7.2.	Variables de la encuesta epidemiológica	85
3.7.3.	Análisis bivariante	87

3.8.	Instrumentación	88
3.9.	Reactivos	88
4.	RESULTADOS	89
4.1.	Población objeto de estudio	92
4.2.	Características de la población de estudio	93
4.2.1.	Edad	93
4.2.2.	Peso	94
4.2.3.	Talla	95
4.2.4.	Índice de masa corporal (IMC)	96
4.2.5.	Tiempo de gestación	97
4.2.6.	Salud general.	97
4.2.7.	Enfermedad crónica en algún periodo de la vida	97
4.2.8.	Consumo de medicamentos en los últimos tres meses	98
4.2.9	Residencia actual	99
4.2.10.	Hábitos de consumo de tabaco y hachis	99
4.2.11.	Hábitos de consumo de alcohol	101
4.2.12.	Grado de escolaridad	101
4.2.13.	Percepción de exposición a sustancias químicas	102
4.3.	Características de los padres	103
4.3.1.	Lugar de nacimiento del padre	103
4.3.2.	Lugar de nacimiento de la madre	103
4.3.3.	Residencia de la madre en el embarazo	104
4.3.4.	Madre fumadora durante el embarazo	104
4.3.5.	Madre trabajadora durante el embarazo	105
4.3.6.	Trabajo que desempeño la madre durante el embarazo	105
4.4.	Exposición a pesticidas organoclorados mediante la cuantificación de los niveles en sangre de la población de estudio	106
4.4.1.	Determinación de colesterol y triglicéridos en suero sanguíneo.	106
4.4.2.	Exposición a aldrin, endrin y dieldrin	107
4.4.3.	Exposición a endosulfán, isómeros y metabolitos.	108

4.4.4.	Exposición a DDT, isómeros y metabolitos	110
4.4.5.	Exposición a lindano, metoxicloro, mirex, hexaclorobenceno y vinclozolina	111
4.4.6.	Exposición a pesticidas organoclorados excluido el 5% de individuos con niveles más elevados.	114
4.4.7.	Exposición a pesticidas organoclorados en el 5% de individuos con niveles más elevados.	116
4.4.8.	Número de residuos cuantificados por individuo	118
4.4.9.	Relación entre los diferentes residuos de pesticidas detectados en suero.	119
4.4.9.1.	Correlación de los pesticidas organoclorados en relación a los residuos de aldrin, endrin y dieldrin.	121
4.4.9.2.	Correlación de los pesticidas organoclorados en relación a los residuos de endosulfanes, isómeros y metabolitos	122
4.4.9.3.	Correlación de los pesticidas organoclorados en relación a los residuos de p,p'DDT, isómeros y metabolitos.	124
4.4.9.4.	Correlación de los pesticidas organoclorados en relación a los residuos de hexaclorobenceno, lindano, vinclozolina, metoxicloro y mirex.	126
4.5.	Estudio de la relación entre las variables del cuestionario y la exposición a pesticidas organoclorados.	128
4.5.1.	Variables relativas al individuo expuesto.	128
4.5.1.1	Edad.	128
4.5.1.2.	Índice de masa corporal (IMC)	132
4.5.1.3.	Salud general	135
4.5.1.4.	Tiempo de gestación.	139
4.5.1.5.	Residencia actual	143
4.5.1.6.	Enfermedades crónicas en algún periodo de la vida.	146
4.5.1.7.	Enfermedad relacionada con el tracto urinario.	150
4.5.1.8.	Consumo de medicamentos en los últimos tres meses	154
4.5.1.9.	Consumo de alcohol.	157
4.5.1.10.	Consumo de tabaco.	161
4.5.1.11.	Consumo de hachis	171

4.5.1.12.	Grado de escolaridad.	178
4.5.1.13.	Percepción de exposición a sustancias químicas.	182
4.6.	Características de los progenitores de los participantes en este estudio.	185
4.6.1.	Lugar de nacimiento del padre	185
4.6.2.	Lugar de nacimiento de la madre.	189
4.6.3.	Residencia de la madre en el embarazo	193
4.6.4.	Madre fumadora en el embarazo.	197
4.6.5.	Trabajo de la madre durante el embarazo	201
5.	DISCUSIÓN	206
6.	CONCLUSIONES	228
7.	BIBLIOGRAFÍA	231
8.	ANEXOS	255

1. INTRODUCCIÓN

Dependemos de los frutos de la tierra para nuestra supervivencia y esta necesidad ha llevado al hombre a una incesante lucha para proteger lo básico e inmediatamente necesario, la tierra y sus productos. Antes de la revolución industrial, era la agricultura el eje de la economía mundial y aun ahora en plena era digital, la importancia de la agricultura no ha decaído. En definitiva, se trata de: Nacer, crecer, reproducirse y morir, pero sin alimentos, nada de esto es posible.

El hombre dejó atrás la vida como nómada y se hizo agricultor para asegurarse alimentos en las diferentes estaciones. El empleo de productos químicos en las cosechas es el resultado del antiguo anhelo del ser humano por librarse de las plagas que “invaden” su modo de vida. Las primeras constancias de la utilización de pesticidas, por ejemplo la podemos encontrar en la Odisea de Homero, que hace mención de la utilización del sulfuro para fumigar las plantas. Los chinos en el siglo XVI utilizaban cantidades moderadas de arsénico y nicotina como insecticida.

En 1800 en los primeros jardines botánicos con flores exóticas, no adaptadas y fácilmente atacadas, se usaba de nuevo el azufre como fungicida. A finales del siglo XIX e inicios del

siglo XX, la escasez de alimentos en suelos europeos llevó a una serie de descubrimientos científicos y tecnológicos y es en esta época en donde la utilización de pesticidas se empieza a desarrollar con mayor intensidad. En el año 1882 se hizo famoso el caldo bordelés, mezcla de sustancias con la que los agricultores de Burdeos (Francia) combatían el *Plasmopara viticola*. En 1901 se descubre el *Bacillus thuringiensis* que se comercializa en 1938 como insecticida. Pero el periodo de mayor auge fue la década de los 40, debido al gran número de productos que se desarrollaron para el cuidado de los cultivos.

Así, en 1942 durante la segunda guerra mundial, en Suiza, el investigador Paul Hermann Müller (laureado con el premio Nóbel en medicina y fisiología en 1948), descubrió las cualidades insecticidas del DDT (p,p'-diclorodifenil tricloroetano), sintetizado por primera vez en 1874. A su vez, en Alemania empezaron a fabricar pesticidas organofosforados. En 1945, investigadores ingleses descubrieron los carbamatos, mientras que las investigaciones en organoclorados derivaban en nuevos y más eficaces productos. A partir de 1950 hay un crecimiento exponencial en el uso de pesticidas y en los años 60 se empieza a advertir el efecto negativo que tienen estos productos Al evidenciarse efectos sobre la salud animal y humana.

Desde 1940 en que comenzó su producción masiva, se han diseñado más de 600 productos químicos básicos para combatir insectos, malas hierbas, roedores y otros muchos organismos "perjudiciales" en agricultura y ganadería. El uso de productos químicos en las actividades agrícolas ha supuesto un beneficio sustancial en la producción agraria, incrementándose el rendimiento de las cosechas a la vez que se ha elevado la calidad de los alimentos. No obstante, frente al beneficio que supone la destrucción sistemática de "parásitos" que afectan a las plantas, animales y a la salud humana se debe tener presente la interacción de los distintos principios activos de estas sustancias con las especies animales y el propio hombre (Olea *et al.*, 1995). Por otra parte, desde la Segunda Guerra Mundial se han liberado al medio ambiente, en grandes cantidades, productos químicos derivados de actividades industriales y cada año se introducen en el mercado 1.000 nuevos productos de síntesis (Castillo y Barceló, 1997), muchos de los cuales no han sido evaluados en su capacidad potencial de actuar sobre los sistemas biológicos, probablemente porque los criterios de evaluación actualmente existentes son muy limitados y están sometidos a múltiples restricciones y condicionamientos. Algunas de estas sustancias actúan sobre los sistemas biológicos a las dosis y concentraciones en que se encuentran en los medios naturales, por lo que se presume un cierto efecto sobre el organismo expuesto.

La posibilidad de que estas sustancias tengan un efecto adverso sobre la salud humana y animal no es un tema nuevo. A comienzos de los años 60, Raquel Carson (Carson, 1962) advirtió que ciertos productos químicos de síntesis se habían difundido por todo el planeta, contaminando prácticamente a todos los seres vivos, llegando hasta las tierras vírgenes más remotas. Carson, no sólo describió el modo en que la naturaleza se estaba impregnando con productos químicos sino que, además, puso en evidencia el proceso en virtud del cual dichas sustancias se iban acumulando en los organismos vivos. Su trabajo tuvo un gran impacto sobre la opinión pública y atrajo la atención de políticos y científicos que reforzaron la investigación sobre el efecto de los contaminantes químicos sobre la salud humana, animal y sobre el impacto medio ambiental.

1.1. TRANSFORMACIÓN AGRÍCOLA Y EL USO DE PRODUCTOS QUÍMICOS.

Hay insectos, hongos y bacterias que son muy beneficiosos para el hombre. Las abejas, por ejemplo, son muy importantes en la agricultura ya que transportan el polen de las flores, fertilizándolas; las mariquitas se alimentan de otros insectos que dañan las cosechas, por lo que ayudan de forma muy eficaz a luchar contra las plagas. Bacterias y hongos permiten fabricar el pan, el vino, productos cárnicos madurados, derivados lácteos fermentados; los antibióticos y muchas otras sustancias de gran interés. Pero también hay hierbas, insectos, roedores, bacterias, hongos, entre otros, que son “parásitos” del hombre, transmiten enfermedades o se alimentan de las cosechas o del ganado. A estos se les conoce como plagas. Se estima que un 20% de productividad agrícola en el mundo desarrollado y un 40% en los países en vía de desarrollo se pierde por plagas y enfermedades, a pesar del uso de productos fitosanitarios. Se pueden citar diversos ejemplos de destrucción de cultivos, en Irlanda entre 1845 y 1850, el hongo “tizón de la patata” provocó la pérdida general del cultivo de patatas, alimento básico en esta población, generando una hambruna que dio como resultado más de un millón de personas muertas y obligó emigrar a otras tantas. Otros ejemplos son las langostas del desierto, presentes actualmente en más de 25 países y que pueden devastar amplias zonas de cultivo como ocurrió en los brotes ocurridos entre 1987 y 1989, que condenaron al hambre a miles de personas. Igualmente, el taladro del maíz destruye al año aproximadamente el 7% de la cosecha mundial, equivalente a 40 millones de toneladas, la mayor parte en países en desarrollo.

Existen más de 80.000 especies de plantas comestibles y en la historia humana solo se han utilizado 10.000. Hoy en día se cultivan solo 150 y doce de ellas proporcionan más del 80 por

ciento de los alimentos de consumo humano. Solo nueve cultivos – patata, sorgo, maíz, cebada, arroz, trigo, batata, caña de azúcar y soja- aportan más del 75 por ciento de la energía dietética de las plantas. Esta actividad reduccionista favorece la propagación de las plagas. En algunas de las técnicas agrícolas actuales, como los monocultivos, solo se siembra un solo tipo de planta en grandes extensiones de terreno y en donde los organismos que se alimentan de éstas se encuentran en una situación excelente para aumentar su población. El monocultivo es un ecosistema muy simple, con muy poca variedad de organismos y no contiene, como le sucede al ecosistema natural, otras especies, algunas de las cuales mantienen controladas las plagas de forma natural. Estas características hacen casi inevitable el uso de compuestos químicos para combatir los daños causados por las plagas en este tipo de cultivos.

Como se apuntaba anteriormente, los pesticidas empezaron a sintetizarse masivamente al finalizar la Segunda Guerra Mundial, como un arma contra las plagas de los cultivos lo que permitió salvar millones de toneladas de alimentos cada año y mejorar así las pésimas condiciones de vida tras la posguerra. Desde entonces, se fue incrementando el número de compuestos químicos y su utilización, lo cual junto a la mecanización produjo en la agricultura una auténtica revolución técnica que le ha permitido una mayor competitividad dentro del mercado y la ha transformado de forma radical. En los primeros años de empleo de estos productos fitosanitarios los principales consumidores fueron los países industrializados, que podían costear estos adelantos técnicos, pero, en la actualidad, con la nueva concepción del mundo como una aldea global, se ha extendido su uso a los países en vía de desarrollo.

Con el paso del tiempo, la finalidad perseguida con el uso de pesticidas en el mundo occidental ha variado sustancialmente, ya que de su empleo en la mejora de la producción o en la prevención de las pérdidas de cosechas se ha pasado a combatir plagas que afectan tan solo a la apariencia de los alimentos, no a la calidad ni al valor nutricional, y que responde a las demandas de unos consumidores cada vez más exigentes que se preocupan mas de la apariencia externa de los alimentos, que por la calidad organoléptica de éstos.

Se ha escrito que sin pesticidas no se podría haber dado el gran aumento de producción de alimentos de la llamada “revolución verde” que ha permitido aumentar en un 50% la producción mundial utilizando prácticamente la misma superficie y alimentar, cada vez “mejor”, a una población mundial que ha ido creciendo continuamente, pasando de unos 2.500 millones de personas en 1950 a unos 6.300 millones en la actualidad. Si no se hubiesen utilizado pesticidas, este ritmo no habría sido el mismo, según declaró recientemente un prestigioso investigador (Dr. Norman E. Borlaug; Discurso de Investidura Doctor Honoris Causa Universidad de Granada, abril del 2005)

La FAO prevé que la población mundial será de aproximadamente 8.000 millones en el año 2030, estimando que la producción de alimentos deberá aumentar en un 60% para atender los requerimientos de este desmesurado crecimiento en la población y cerrar la brecha de la desnutrición, ya que en la actualidad alrededor de 740 millones de personas van a diario a la cama con hambre y 40.000 personas, de las cuales la mitad son niños, mueren cada día de hambre o desnutrición. Cabe anotar que el hambre no es causada solo por la falta de producción, también influye la mala distribución, ya que en muchos países las causas principales de desabastecimiento alimentario son la corrupción, la mala política, las deficientes infraestructuras y la pobreza.

El uso de pesticidas se multiplicó por 32 de 1950 a 1986 y desde 1950 la producción agrícola ha ido aumentando continuamente. Este incremento se ha logrado, principalmente aumentando el rendimiento por superficie, es decir consiguiendo mayor producción por cada hectárea cultivada. El aumento de productividad ha sido posible con la difusión de nuevas variedades de cultivo de alto rendimiento, unido a nuevas prácticas de cultivo que usan grandes cantidades de fertilizantes, pesticidas, tractores y otra maquinaria pesada. Cuando a lo largo de los años 1960 y 1970 se fueron introduciendo estas mejoras en Latinoamérica y Asia, muchos países que hasta entonces habían sido deficitarios en la producción de alimentos pasaron a ser exportadores. Los países en vías de desarrollo han ido implementando sus formas tradicionales de cultivo con las últimas tecnologías y en la actualidad, consumen más de la cuarta parte de este tipo de productos.

En España existe una importante variabilidad geográfica en relación con la utilización de los pesticidas. El cultivo de frutas y hortalizas requiere un mayor empleo de los mismos, de tal manera que alrededor de un 4% del suelo cultivable de España se utiliza para este tipo de cultivo, pero consume más de la mitad de los pesticidas empleados en este país (López-Abente, 1991). Esto contrasta, por ejemplo, con el cultivo del cereal que ocupando una extensión del 15%, consume sólo el 16% de los pesticidas aplicados (Olea *et al.*, 1996). En 1992 España ocupaba la quinta posición tras Francia, Italia, Alemania y Reino Unido en consumo de pesticidas (García-Rodríguez *et al.*, 1996). En Andalucía existe una gran diversidad de tipos de cultivo; las frutas y las hortalizas, que representan el 35% del total de la producción agrícola, solamente ocupan el 7.7% del terreno cultivable. Para este tipo de productos, el cultivo en invernaderos se ha incrementado de manera importante desde los años 60, fundamentalmente en la zona costera del este de Andalucía. En la zona del Poniente Almeriense (litoral oeste de la provincia de Almería) se encuentra el área de cultivo bajo plástico de mayor extensión de Europa (Olea *et al.*, 1996) y en el litoral de Granada se sigue

en la actualidad una tendencia similar, con proliferación de este tipo de cultivos en la franja costera situada al este de Motril. Las peculiaridades del cultivo en invernaderos, con gran densidad de plantas por unidad de superficie, altas temperaturas y elevada humedad favorecen la aparición de un gran número de plagas, lo que obliga a una utilización y a un contacto frecuente con pesticidas, que además en estos ambientes cerrados no pueden dispersarse y se concentran representando un importante riesgo en relación con su efecto tóxico, agudo y crónico. De todo lo anterior puede concluirse que la exposición a pesticidas va a ser muy diferente en función de la zona geográfica de que se trate, y que áreas como el litoral almeriense y granadino, dedicados a la agricultura intensiva, presentan un alto riesgo de exposición tanto para los trabajadores de estos cultivos y sus familias, como para la población general residente en esas zonas, a través de la contaminación del suelo, agua y alimentos.

Otra importante utilidad de los pesticidas ha sido la lucha contra epidemias, como el tifus, la malaria o el paludismo, transmitidas por insectos u otros parásitos. Estas enfermedades afectan a una elevada proporción de la población; por ejemplo, se calcula que el parásito de la malaria infecta entre 3 y 500 millones de personas en el mundo cada año, y el parásito portado por el mosquito anofeles, mata aproximadamente 2.200.000 africanos cada año. Esta enfermedad fue erradicada de los países desarrollados, y disminuyó en un porcentaje elevado su incidencia en el resto del planeta en el último medio siglo, en gran parte debido al uso del insecticida DDT (p,p'-diclorofenil tricloroetano). Actualmente se ha restringido el uso de este pesticida, debido a su impacto ecológico.

1.2. INCONVENIENTES Y PELIGROS DEL USO DE PESTICIDAS.

Los beneficios aportados por la mejora agrícola de la llamada “revolución verde” son indiscutibles, pero han surgido algunos problemas que ahora empiezan a entenderse y cuyas consecuencias aun no han podido ser contrastadas.

Entre los efectos más importantes se encuentran los daños ambientales. La agricultura siempre ha desencadenado un impacto ambiental importante. Hay que talar bosques para tener suelo apto para el cultivo, hacer embalses de agua para regar, canalizar ríos, etc... Las prácticas agrícolas modernas han multiplicado los impactos negativos sobre el ambiente. La destrucción y salinización del suelo, la contaminación por plaguicidas y fertilizantes, la deforestación o la pérdida de biodiversidad genética, son problemas muy importantes a los que hay que hacer frente para poder seguir disfrutando de “las ventajas” que la revolución verde ha traído. Los fertilizantes y pesticidas deben ser usados en las cantidades y lugares adecuados para que no causen tantos problemas ya que sólo una ínfima parte del pesticida que se usa logra su objetivo, el sobrante generalmente termina como contaminante de los suelos, el aire o el agua. Esta contaminación provoca mortandad en los peces y otros seres vivos y daños en la salud humana. Los pesticidas son como la espada de Damocles. Fueron una gran solución en la lucha contra el hambre y las enfermedades de una parte humanidad y salvaron millones de vidas, ¿pero a que precio?. Si bien los pesticidas son tóxicos para las plagas que controla, también lo son potencialmente para el hombre, animales domésticos y fauna, por lo tanto, su utilización supone un elevado riesgo. Debido a la amplia variabilidad de la naturaleza química de los pesticidas usados en la actualidad, existen grandes diferencias en su modo de acción, penetración en el organismo, metabolismo, eliminación por el cuerpo y toxicidad para los seres humanos, lo que hace difícil las generalizaciones sobre su peligrosidad (Coscolla, 1993).

Como ya se ha comentado, en 1962 la publicación del libro “Silent Spring” por Rachel Carson (Carson 1962), marcó todo un hito al advertir que los efectos de estas sustancias químicas sintéticas se harían patentes en las generaciones venideras, pues pueden atravesar la placenta y excretarse en la leche materna, con el peligro que supone para animales y humanos en desarrollo la acumulación de dichas sustancias en sus organismos.

En resumen, los pesticidas han sido diseñados para ofrecer una alta especificidad de acción, pero su uso genera innumerables efectos indeseables como: i) la creación de resistencias, ii) la persistencia ambiental de residuos tóxicos, iii) la contaminación de recursos hídricos con

degradación de la flora y fauna y iv) la exposición humana y animal. Al aparecer resistencia en la especie a combatir se requiere el incremento de las cantidades necesarias de pesticida o la sustitución por agentes más tóxicos para lograr controles efectivos. Los organoclorados son un ejemplo de persistencia ambiental pues permanecen en los suelos sin degradación significativa hasta 30 años después de aplicados. El ser humano puede ingerir residuos de pesticidas no sólo al consumir vegetales tratados, sino también alimentos de origen animal, donde se hayan podido acumular esos residuos (Fattore *et al.*, 2002). Hay que tener en cuenta que, cuando se trata de residuos de cierta persistencia y además solubles en grasas, pueden acumularse en el tejido adiposo y grasas en general. Las cadenas alimentarias comienzan en los vegetales y terminan en los animales superiores, en estos últimos es donde pueden encontrarse cantidades mayores de estos pesticidas persistentes. En realidad puede darse una magnificación o acumulación progresiva de los residuos a través de la cadena alimenticia, debida a diferencias en la velocidad de incorporación y eliminación de dichos residuos. Esto puede producir un incremento de la concentración de los residuos a lo largo de la escala alimentaria, y en la cima de ésta, se encuentra el hombre (Coscolla, 1993). Este problema, no obstante, se presentaba con mayor agudeza desde hace unos pocos años, cuando predominaba el uso de insecticidas clorados, pues al ser muy estables se acumulan con facilidad en productos cárnicos y lácteos. No obstante, el problema no ha desaparecido, pues en recientes estudios efectuados en países occidentales, se encuentran residuos de DDT y otros organoclorados en la mayoría de los individuos estudiados (Zumbado *et al.*, 2005; Cerrillo *et al.*, 2005; Raaschov-Nielsen *et al.*, 2005; Cooper *et al.*, 2004; Ibarlucea *et al.*, 2004; Quintana *et al.*, 2004; Petreas *et al.*, 2004; Muscat *et al.*, 2003; Tsukino *et al.*, 2005; Sala *et al.*, 2001; Rivas *et al.*, 2001; Pawuwels *et al.*, 2000). Aunque en España los organoclorados clásicos se utilizan muy poco desde los años 80, también se detectan aún sus residuos en tejidos humanos. Diversos trabajos han demostrado la presencia de op'DDT, pp'DDT, pp'DDE, endosulfán, clordano y metoxicloro en muestras de sangre y tejido adiposo de individuos provenientes de áreas de cultivo intensivo del sureste peninsular (Rivas *et al.*, 2001; Botella *et al.*, 2003 y Cerrillo *et al.* 2005). En 2005, Zumbado *et al.*, publicaron los niveles de exposición a DDT y sus metabolitos en 682 muestras de sangre de habitantes de las islas Canarias, sugiriendo la magnitud de la exposición y los riesgos sobre la salud humana.

Otro problema de gran relevancia es la contaminación de los cursos de agua que se produce en forma directa por la aplicación de pesticidas en las aguas (arrozales), por lavado de envases o equipos y por descarga de remanentes y residuos. Es igualmente importante la contribución indirecta producida por lixiviación de estos productos, caída por desniveles y

por contaminación de suelos. Las aguas contaminadas expanden el tóxico a la flora y fauna produciendo: i) la muerte de especies, ii) el aumento de la exposición humana, iii) la pérdida del curso de agua como recurso utilizable y iv) la probable contaminación de las reservas hídricas (Fernández *et al*, 2000; Quintana *et al*, 2001).

Un efecto adverso adicional proviene de los envases de fitosanitarios y contenedores vacíos. En España tan solo desde hace algunos años existen normativas para su eliminación, pero era frecuente que una vez habían servido para el transporte de los pesticidas se realizara la incineración a cielo abierto sin tener en cuenta que algunos productos al ser expuestos al calor desprenden dioxinas cuya toxicidad es ampliamente mayor que el agrotóxico original. Los factores mencionados forman un ciclo cerrado que se retroalimenta y refuerza aumentando los efectos adversos. La resistencia a la degradación transforma a los plaguicidas en una amenaza persistente para todos los seres vivos.

El pesticida ideal debería poseer lo que se conoce como "acción restringida", es decir, ser un producto que eliminara al organismo que origina la plaga sin dañar a las otras especies. También debería ser de rápida degradación, química o biológica, de forma que originara cuanto antes, compuestos no peligrosos del tipo de agua, dióxido de carbono y oxígeno. Por último, este pesticida ideal tendría que permanecer en el sitio en el que se aplica, sin desplazarse a otros lugares. Desgraciadamente, la mayoría de los pesticidas históricamente empleados no cumplen estas reglas.

En la actualidad se están estudiando algunas alternativas al empleo masivo de fitosanitarios, aunque de momento más costosas. La legislación de los países desarrollados está jugando un papel muy importante a la hora de mantener un cierto equilibrio entre el beneficio y el posible riesgo generado por las formas tradicionales de cultivo, pero aun falta mucho para recuperar de nuevo el equilibrio.

1.2.1. Biomagnificación

El uso indiscriminado de pesticidas en la agricultura, la industria y por la población en general, provoca que estas sustancias estén ampliamente distribuidas por la faz de la tierra. La forma en que el pesticida es liberado en el medio ambiente, determinara su desplazamiento; su forma de difusión se ve condicionada por factores como: las condiciones atmosféricas, el lugar, el método utilizado, la cantidad y topografía del terreno, factores todos que determinan la expansión del pesticida. No es lo mismo liberarlos en espacios abiertos que dentro de un invernadero, tal vez es por esta razón que se ha encontrado DDT en lugares en que nunca fue usado.

Sigamos al DDT en su recorrido por “nuestro” medio ambiente: el DDT que se esparcía sobre un cultivo, se encontraba en una concentración bajísima en las plantas; pero en los insectos que se alimentaban de estas plantas alcanzaba concentraciones diez veces mayores. Si el insecto resiste al DDT será comido por ranas, por ejemplo, en las que el DDT alcanzará concentraciones 100 veces mayores que en las plantas; y las rapaces que comen a las ranas llegan a tener concentraciones 1000 veces mayores. De esta manera se produce una magnificación de las concentraciones hasta alcanzar sus máximos en las especies que ocupan los lugares más privilegiados en las cadenas tróficas. El hombre, situado en la cúspide de la cadena alimentaría es el destinatario final de estos compuestos bioacumulables, y en forma especial de los pesticidas organoclorados como el DDT.

Cualquier población humana, en cualquier parte del mundo, está expuesta a DDT y presenta niveles tisulares y séricos apreciables (Zumbado *et al.*, 2005; Cerrillo *et al.*, 2005; Raaschov-Nielsen *et al.*, 2005; Cooper *et al.*, 2004; Ibarlucea *et al.*, 2004; Quintana *et al.*, 2004; Petreas *et al.*, 2004; Muscat *et al.*, 2003; Tsukino *et al.*, 2005; Sala *et al.*, 2001; Rivas *et al.*, 2001; Pawuwels *et al.*, 2000; Campoy *et al.*, 2001; Rivas *et al.*, 2001; Porta *et al.*, 2002; Olea *et al.*, 2002; Martí *et al.*, 2000; Camps *et al.*, 1989; Hernández *et al.*, 1993; Sala *et al.*, 1999; Sala *et al.*, 2001a; Smith *et al.*, 1999; Pérez de Ciriza *et al.*, 1990; Martí Lloret *et al.*, 1990; Gómez-Catalán *et al.*, 1993; Gómez-Catalán *et al.*, 1995; Barrotx *et al.*, 1995; Martínez *et al.*, 1993; Porta *et al.*, 1999; Van't Veer *et al.*, 1997; Sala *et al.*, 2001b). Pero hay cuestiones por resolver, como por ejemplo, a qué factores obedece la presencia de DDT en la sangre de los recién nacidos en España. (Olea *et al.*, 2002; Martí *et al.*, 2000; Martínez *et al.*, 1993; Sala *et al.*, 1999; Olea *et al.*, 1999b). La prohibición de este compuesto y su degradación a DDE

deberían hacer pensar que no se detectasen hoy día y sin embargo su presencia es muy frecuente.

Muchos de los pesticidas organoclorados tienen una gran inercia química (persistencia en el medio, efectos a largo plazo, bioacumulación) se han dispersado y contaminan amplias zonas del planeta, son muy difíciles de excretar por el cuerpo humano, en el que tienen una larga vida media, y se acumulan en los tejidos grasos (Olea *et al*, 2002; Martí *et al*, 2000; Turusov *et al*, 2002; Hansen *et al*, 1998; EPA, 2002; Physicians for Social Responsibility, 2002).

En cuanto a la exposición ocupacional, ésta afecta fundamentalmente a trabajadores expuestos en aplicaciones terrestres y aéreas de estas sustancias en la agricultura, a aquellos que realizan trabajos agrícolas en zonas tratadas con pesticidas o próximas a ellas y a los que participan en su fabricación (Cocco *et al*, 2002; García *et al*, 1998).

Para la mayoría de los productos químicos descritos hay un patrón de incremento de la carga corporal con la edad (Bates *et al*, 2004). Ello es probablemente consecuencia de tres factores (Ahlborg *et al*, 1995):

1. La acumulación de los productos a través del tiempo.
2. La mayor exposición en personas de mayor edad debido a que vivieron en periodos de gran uso de derivados organoclorados. (efecto cohorte de nacimiento)
3. El metabolismo más lento y la imposibilidad de detoxificación a través de la lactancia o el embarazo en individuos de mayor edad.

1.2.2. Metabolismo y degradación de los pesticidas.

Los pesticidas una vez aplicados en el medio reaccionan con su entorno mediante oxidaciones o hidrólisis, para generar sustancias generalmente menos tóxicas; los pesticidas se pueden degradar por efectos de la luz solar o por acción de microorganismos presentes en su entorno, el tiempo de degradación de un pesticida está vinculado con sus características fisicoquímicas. (Coscolla 1993)

Además, los pesticidas pueden ser degradados por los metabolismos de plantas y animales que estén en contacto con él. Los pesticidas que son esparcidos en espacios cerrados se degradan más lentamente, debido principalmente a la falta de rayos ultravioleta, radiación que se absorbe en los cristales/plásticos de los invernaderos haciendo más lenta la degradación de estos compuestos.

Los pesticidas al ser metabolizados forman compuestos diferentes dentro del organismo vivo, estos metabolitos pueden ser mas o menos tóxicos que el compuesto original, la estabilidad de un pesticida y sus metabolitos depende de su estructura química y la capacidad del organismo para metabolizarlo. Existen algunos pesticidas que solo son efectivos después de haber sido metabolizados.

El pesticida debe pasar por ciertas fases para ser metabolizado, a saber: debe ser absorbido, transportado, biotransformado, acumulado y excretado si es el caso. Algunos compuestos pueden iniciar su degradación fuera del organismo, como es el caso de los compuestos sensibles al pH (Fischer, 1991), la luz o el calor (Matsumura, 1975).

La toxicidad de un compuesto no solo esta ligada a la dosis y los metabolitos que genere, sino también a la capacidad de estos de ligarse a lugares específicos y así luego ejercer su acción.

La gran lipofilidad de la mayoría de los pesticidas organoclorados, hace que estos traspasen las membranas celulares con gran facilidad, aunque la movilidad se ve afectada en algunos casos por el pH. La concentración de pesticida acumulado en los tejidos es de gran importancia, ya que si las cantidades son mínimas, difícilmente pueden reaccionar, haciéndolo inactivo.

Hay tres rutas principales de absorción de los pesticidas: la oral, la dérmica y la respiratoria; hay sustancias específicas que acceden por solo una de estas vías, pero es más habitual que lo hagan por las tres. En su mayoría la exposición laboral a estos compuestos se desarrolla por vía respiratoria y dérmica (Hayes *et al.*, 1991).

En trabajadores agrícolas no es muy habitual la intoxicación por vía oral, sin embargo se encuentran algunos casos de ingestión accidental, especialmente en niños. Se estima que existen alrededor de 25 millones de casos de envenenamiento con pesticidas alrededor del mundo, de los cuales el 80% ocurre en los países subdesarrollados. Los hábitos de higiene personal y alimentaria, juegan un papel muy importante en la absorción de pesticidas en el tracto gastrointestinal

La mayoría de los pesticidas se aplican por aspersión, facilitando de esta forma la absorción de estos compuestos por vía respiratoria por parte de los trabajadores del sector, no solo en el momento de la aplicación sino luego con las partículas en suspensión; estas partículas en forma de micropartículas o vapor, al ser respiradas pueden llegar al pulmón y desde allí esparcirse por el torrente sanguíneo. Hay que tener siempre en cuenta que el efecto final de estos productos en el organismo va a depender de la cantidad acumulada. Además los fumadores pueden exponerse a los pesticidas con los que fue fumigado el tabaco, a través del humo (Bowery *et al.*, 1965; Deutch., 2003).

Las enzimas de plantas y animales, son causantes en gran medida de la biotransformación. Ya que la mayoría de este tipo reacciones químicas son específicas, la biotransformación de los pesticidas se lleva a cabo mediante una gran variedad de reacciones químicas y en algunos casos los metabolitos resultantes pasan a formar parte del mismo sistema metabólico. La metabolización de estos compuestos se da generalmente en dos fases: fase I, constituida por reacciones como oxidaciones, reducciones e hidrólisis, que introducen grupos polares en la molécula; y la fase II que consiste en reacciones de conjugación que involucra a las moléculas obtenidas en la fase I con una o más sustancias endógenas, para formar grupos polares que son fácilmente excretados, siendo esta fase de gran importancia en la desintoxicación de pesticidas; sin embargo hay un amplio grupo de compuestos que sus metabolitos no forman grupos conjugados (Dorough, 1984).

La paulatina liberación de los pesticidas al torrente sanguíneo, se debe a que su absorción es lenta o porque forman depósitos, sin embargo este comportamiento evita altos niveles de estos compuestos en sangre, los órganos de mayor riego sanguíneo son más propensos al contacto de este tipo de sustancias. Por ejemplo, en el cerebro la alta difusión de compuestos no se debe a su afinidad hacia ellos, sino que su flujo sanguíneo es muy elevado. Las características intrínsecas de los tejidos, determinan su capacidad de retención de compuestos. Los compuestos hidrosolubles se eliminan fácilmente, y su acumulación es mínima; los compuestos apolares, difícilmente se excretan, almacenándose en el tejido adiposo, haciendo que su almacenamiento dure largos periodos de tiempo.

La mayoría de los pesticidas organoclorados son lipofílicos mostrando una clara tendencia a acumularse en el tejido graso (Smeds y Saukko., 2001). Las reservas de estos compuestos pueden alcanzar niveles muy elevados, si se producen condiciones de ayuno prolongado, con la consiguiente pérdida de grasa, las sustancias acumuladas en ella saldrán al torrente sanguíneo (Imbeault *et al.*, 2001).

La eliminación de pesticidas es un mecanismo de protección contra el envenenamiento. La excreción puede ocurrir mediante la respiración, por la orina, las heces, las secreciones dérmicas y la leche. El paso de sustancias tóxicas de la madre al feto, es un claro ejemplo de detoxificación de la madre. Al analizar el tejido graso de la población infantil de España se ha puesto de manifiesto la presencia de endosulfán y de valores apreciables de organoclorados como aldrín, dieldrín, DDT, DDE y lindano en la mayor parte de las muestras analizadas (Molina Carrasco, 1994; Olea *et al.*, 1996a). En un trabajo realizado por nuestro grupo sobre leche materna de mujeres de Almería y Granada, se concluye que los niveles de organoclorados encontrados en leche materna, suero y tejido adiposo de mujeres embarazadas

muestran claramente un riesgo de exposición fetal a estas moléculas (Campoy *et al*, 2001). De acuerdo con nuestros datos, el cúmulo de xenoestrógenos en tejido graso durante la vida de la madre puede suponer una importante fuente de exposición para el hijo, tanto durante la gestación como a través de la lactancia (Olea *et al*, 1999b; Botella 2004). Sólo esta vía de exposición placentaria y leche materna es capaz de explicar los niveles de algunos disruptores detectados en grasa de niños de corta edad (Olea *et al*, 1999b; López-Navarrete, 2000; Jiménez *et al*, 2000; Cerrillo *et al*, 2004).

1.2.3. Resistencia genética.

Uno de los inconvenientes de mayor relevancia del uso de pesticidas es la resistencia genética que desarrollan los organismos que se exponen a ellos. Los insectos tienen la capacidad de adaptarse fácilmente y su capacidad reproductiva es llamativa. Con el tiempo hemos sido testigos de la adaptación que muestran los invertebrados ante nuestros adelantos tecnológicos. Los insectos pueden desarrollar una resistencia genética a los pesticidas mediante selección natural, las descendencias serán más fuertes y resistentes que sus padres, los pesticidas seguirán siendo útiles, pero su efectividad irá menguando.

Se estima que desde 1950, al menos 520 especies de insectos y ácaros, 273 especies de malas hierbas, 150 enfermedades de plantas y 10 especies de roedores (principalmente ratas), han desarrollado resistencia genética a uno o más pesticidas (Miller, 1999). Esta resistencia, ha ocasionado que enfermedades que se creían erradicadas, estén resurgiendo con más fuerza, como es el caso de la malaria, que está obligando a la utilización de nuevos y más fuertes compuestos químicos, ¿iniciando así un nuevo ciclo?

1.2.4. Toxicidad para los seres vivos.

Como ya se ha comentado uno de los graves inconvenientes del empleo de pesticidas organoclorados es que su carácter biocida no está restringido a los insectos y plagas para los que fue diseñado, sino que su toxicidad implica también a muchas especies animales incluyendo el hombre. Por otra parte, es tan elevado es el número de pesticidas existentes como los efectos sobre la salud animal, por lo que hacer un repaso aunque este fuera somero de la toxicología de los pesticidas, se encuentra fuera del interés de esta introducción. Nos limitaremos la disrupción hormonal atribuida a algunos de los fitosanitarios.

Entre los efectos que se han atribuido a sustancias químicas introducidas en el entorno de la actividad animal y humana se encuentra la perturbación de la homeostasis hormonal. Las consecuencias de esta alteración pueden ser graves debido al papel decisivo que desempeñan las hormonas en el control del desarrollo y en numerosas funciones fisiológicas específicas. Se ha acuñado el término de disruptores endocrinos (Endocrine Disrupting Chemicals / EDCs) para definir el conjunto de compuestos químicos que interactúan con el sistema endocrino, sobre el que inducen efectos potencialmente debidos a su capacidad para: 1) mimetizar la acción de las hormonas endógenas; 2) antagonizar la acción de las hormonas; 3) alterar su patrón de síntesis y metabolismo; o bien 4) modular los niveles de los receptores correspondientes (Fernández *et al.*, 1998; Sonnenschein y Soto, 1998).

El rango de compuestos químicos disruptores endocrinos es muy amplio y crece día a día, comprendiendo desde productos químicos sintetizados por el hombre hasta sustancias que se encuentran de manera natural en los alimentos. Los pesticidas organoclorados ocupan un lugar destacado en esta lista.

La capacidad de los contaminantes químicos medio ambientales para interferir en la función endocrina fue establecida hace más de 30 años. El hecho inicial fue la constatación de que la población de pájaros piscívoros había declinado en los Estados Unidos debido a problemas reproductivos graves. Tales observaciones permitieron la identificación del p,p'-DDE, un metabolito del pesticida organoclorado DDT, como agente causante de las alteraciones reproductivas observadas (Hickey y Anderson, 1968; Heath *et al.*, 1969). El problema fue parcialmente resuelto con la retirada del pesticida en 1972, aunque observaciones posteriores indican, como ya se ha reseñado, que el DDT y otros pesticidas organoclorados continúan impregnando a las poblaciones expuestas debido a su persistencia en el medio ambiente, su bioacumulación tisular y la transmisión del mismo dentro de la cadena alimentaria (Martí *et*

al, 2000; Kalantzi *et al*, 2001; Lázaro *et al*, 1996; Hernández *et al*, 1994; Herrera *et al*, 1996; Jandacek y Tso *et al*, 2001).

Otras observaciones medio ambientales relacionadas con la exposición masiva de poblaciones animales, han ayudado a entender el problema de la disrupción hormonal. Los casos recogidos en la literatura científica son múltiples. Sirva de ejemplo lo ocurrido con la población de caimanes del lago Apopka en Florida, que se expusieron al pesticida dicofol (Keltano) tras un vertido accidental en 1980. Diez años más tarde, la población de caimanes había descendido significativamente, había aumentando la mortalidad en los huevos y la mitad de las crías nacidas languidecían y morían antes de los diez días y se encontraron, además, hembras adolescentes que tenían anomalías severas en los ovarios y presentaban niveles de estrógenos en sangre dos veces más altos de lo normal. Por otro lado los caimanes jóvenes machos estaban fuertemente feminizados, presentaban penes anormalmente pequeños y tenían niveles de estrógenos más altos en su sangre que los normales. Las investigaciones llevadas a cabo sirvieron para concluir que los productos químicos que fueron vertidos al lago habían alterado el sistema endocrino de los embriones, limitando la capacidad de los caimanes para reproducirse y dando lugar a las malformaciones descritas (Woodward *et al.*, 1993; Gillette *et al.*, 1995; Lind *et al.*, 2004).

En 1993, se publicó por primera vez la observación experimental relativa a los desórdenes de expresión del fenotipo sexual en peces. En efecto, los peces machos capturados en las cercanías de plantas de tratamiento de aguas residuales presentaron características sexuales masculinas y femeninas. Se observó también la producción de vitelogenina en el hígado de los peces macho, una proteína sintetizada normalmente por las hembras como respuesta a una señal estrogénica. Varias sustancias químicas, especialmente los alquilfenoles encontrados en detergentes y plásticos se identificaron como responsables de causar estos efectos feminizantes (Jobling y Sumpter, 1993).

En España se ha documentado un fenómeno denominado imposex, que consiste en la superposición de caracteres sexuales masculinos sobre hembras de gasterópodos (Gibbs *et al.*, 1987). Se trata de uno de los pocos ejemplos de relación causa-efecto, dosis-dependiente, que se conocen en toxicología y resulta altamente específico ante la contaminación por TBT (tributil, compuesto organoestañoso lixiviado de las pinturas antialgas). Durante el verano de 1996 se desarrolló una campaña de muestreo a lo largo de la costa de Galicia con el fin de estudiar la situación de la contaminación por derivados del TBT, escogiéndose como especie bioindicadora al prosobranquio marino *Nucella lapillus* por ser la segunda especie más

sensible y en todas las muestras examinadas se registró la presencia de imosex en las poblaciones estudiadas (Quintela *et als* 2002).

1.2.5 Impacto ambiental.

Las enormes cantidades de pesticidas que están siendo usadas representan un peligro para el medio ambiente. Según datos de PAN-Europa (Pesticides Action Network Europe) cerca de 300.000 toneladas de pesticidas son liberadas en Europa cada año. Pero hay gran preocupación también por aquellas sustancias que se han ido acumulando aunque en la actualidad no se empleen. Según datos de la FAO, se estima que la cantidad de pesticidas almacenada en África y Medio Oriente es de unas 100.000 toneladas, en Asia casi 200.000 toneladas y una cantidad similar en Europa del Este y en la Unión Soviética. La herencia de pesticidas sin utilizar es una amenaza latente para la salud de nuestro medio ambiente. En muchos países de África y América del Sur los contenedores que contienen pesticidas en desuso pierden su contenido y muchos de estos recipientes son usados posteriormente para almacenar agua y alimentos. El costo para limpiar el planeta de pesticidas prohibidos, es demasiado alto para que los países en vías de desarrollo lo asuman, estando condenados a una contaminación permanente.

Las practicas de agricultura actuales de explotación de la tierra, devastan los terrenos, los suelos que se dejan de cultivar sufren una elevada erosión, perdiendo así su capa orgánica, están contaminados por pesticidas y metales pesados. Los pesticidas se filtran hasta las aguas subterráneas contaminándolas. Como se mencionó con anterioridad la contaminación del agua, así sea esta superficial o subterránea genera graves riesgos para la salud (Ritter *et al.*, 2002). Análisis llevados a cabo en aguas de ríos próximos a Madrid revelan un uso reciente del p,p'DDT debido a que sus niveles han resultado ser mayores que los de su metabolito p,p'DDE (Fernández *et al*, 2000). El grupo de las triazinas fue el principal grupo de pesticidas detectado en el agua de los ríos que suministran a la ciudad de Barcelona (Quintana *et al*, 2001). Esta contaminación ambiental ha sido documentada en recientes análisis, especialmente en áreas dedicadas a la agricultura intensiva (García-Rodríguez *et al*, 1996; Fernández-Alba *et al*, 1998, Olea *et al*, 1999 a,b; Martines Vidal *et al.*, 2002) y afecta a las poblaciones que residen en estas áreas geográficas (Rivas *et al*, 1999; Campoy *et al*, 2001; Botella *et al*, 2004).

Antes de 1992, la acción internacional respecto de los productos químicos, se centraba principalmente en la elaboración de instrumentos para evaluar riesgos, y en especial los

derivados de algunos productos químicos considerados prioritarios. La mayor parte de esta labor fue llevada a cabo en el marco del Programa de Productos Químicos de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), del Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (aplicado conjuntamente por el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), y la Organización Internacional del Trabajo (OIT)) y las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). Dentro del ámbito Europeo, en 1990 la Comisión sacó adelante una propuesta del Consejo (OJ C276), el Reglamento (EEC) No. 793/93, que proporciona un marco sistemático para la evaluación de riesgos tanto para la salud humana como para el medio ambiente. En un futuro próximo, se espera que entre en vigor el nuevo Sistema Europeo de Registro, Evaluación y Autorización de sustancias Químicas (**Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals**) (Sistema REACH).

Para reglamentar el comercio internacional de productos químicos peligrosos, las primeras medidas adoptadas fueron el Código Internacional de Conducta para la Distribución y Utilización de Plaguicidas de la FAO (enmendado en 1989), y las directrices de Londres para el intercambio de información acerca de productos químicos objeto de comercio internacional del PNUMA (enmendadas en 1989). Ambos instrumentos condujeron a la creación del Procedimiento del Consentimiento Fundamentado Previo (“PIC”) voluntario, que en 1998 derivó en el llamado Convenio de Rotterdam sobre aplicación del procedimiento de consentimiento fundamentado previo a ciertos plaguicidas y productos químicos peligrosos objeto de comercio internacional. Este último entró en vigor en Febrero de 2004. Este convenio constituye un instrumento jurídicamente vinculante para las partes firmantes y establece una primera línea de defensa al otorgar a los países importadores los medios y la información que necesitan para reconocer peligros potenciales y excluir productos químicos que no puedan manejar de forma segura.

Por otra parte, el Convenio de Basilea sobre el control de los movimientos transfronterizos de los desechos peligrosos y su eliminación, fue adoptado en Marzo de 1989 y entró en vigor en 1992. Tiene por objeto controlar las exportaciones e importaciones de residuos peligrosos y su eliminación, así como reducir el volumen de los intercambios de los mismos, con el fin de proteger la salud humana y el medio ambiente. Entre los residuos considerados se encuentran los que contienen Contaminantes Orgánicos Persistentes (COPs).

Posteriormente, en 1992, tuvo lugar la Cumbre de Río de Janeiro, en la que se aprobó el Programa 21, incluyendo un capítulo (capítulo 19) relativo a la gestión ecológicamente racional de los productos químicos tóxicos, incluida la prevención del tráfico ilícito

internacional de productos tóxicos y peligrosos. En este capítulo se instaba a la creación de un Foro Intergubernamental sobre Seguridad Química, encargado de promover la coordinación de la labor internacional en materia de productos químicos.

Entretanto, se estableció el Programa Interinstitucional para la Gestión Racional de las Sustancias Químicas, con el objeto de promover la coordinación entre las organizaciones internacionales interesadas en la aplicación del capítulo 19 del Programa 21.

También en 1992, se firmó El Convenio OSPAR para la protección del medio marino del Atlántico Nororiental, que entró en vigor el 25 de marzo de 1998. Su objetivo es prevenir y eliminar la contaminación, así como adoptar las medidas necesarias para proteger esta zona Atlántica. Una de sus seis Estrategias, la de Sustancias Peligrosas, tiene como objetivo la reducción y el cese del empleo de sustancias persistentes, tóxicas y susceptibles de bioacumulación.

En 1995, se adoptó el Programa de Acción Global para la Protección del Medio Marino frente a las Actividades Realizadas en Tierra y se firmó la Declaración de Washington, por los cuales los gobiernos se comprometieron a tomar medidas para elaborar un instrumento jurídico vinculante para la reducción y/o eliminación de emisiones y descargas de los Contaminantes Orgánicos Persistentes (COPs).

En el mismo año, el Convenio de Barcelona y sus seis Protocolos fueron enmendados en profundidad con el fin de ampliar el ámbito geográfico y de incluir los principios de desarrollo sostenible de la cumbre de Río de Janeiro, creándose la Comisión Mediterránea de Desarrollo Sostenible (CMDS). El Protocolo del Convenio de Barcelona contra la contaminación causada por fuentes y actividades realizadas en tierra y, en concreto, su Programa de Acciones Estratégicas, fija para la cuenca Mediterránea, objetivos de eliminación y reducción para ciertos pesticidas, productos químicos industriales y subproductos no intencionales que coinciden o son muy similares a los perseguidos a escala internacional por el Convenio de Estocolmo.

En Mayo de 1995, el Consejo de Administración del PNUMA solicitó la evaluación internacional de los 12 contaminantes orgánicos persistentes reconocidos (Decisión 18/23). En respuesta, en el marco del Programa Interinstitucional para la Gestión Racional de las Sustancias Químicas se realizó un resumen de las publicaciones científicas en materia de contaminantes orgánicos persistentes.

En Junio de 1996, en el Foro Intergubernamental sobre Seguridad Química se llegó a la conclusión de que había elementos suficientes que demostraban la necesidad de emprender una acción internacional, incluido el establecimiento de un instrumento jurídicamente

vinculante a escala mundial, con el objeto de reducir los riesgos derivados de los contaminantes orgánicos persistentes para la salud humana y el medio ambiente. Esas recomendaciones se hicieron llegar al Consejo de Administración del PNUMA y a la Asamblea Mundial de la Salud de la OMS.

En Febrero de 1997, el Consejo de Administración del PNUMA, en respuesta a las exhortaciones reiteradas a que se adoptaran medidas al respecto, otorgó a un comité intergubernamental el mandato para elaborar un tratado sobre los contaminantes orgánicos persistentes (Decisión 19/13C).

La Decisión 19/13C recomienda al Comité Intergubernamental de Negociación que tome en cuenta el Protocolo Aarhus sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes elaborado por la Comisión Económica para Europa (CEPE) de las Naciones Unidas en el Marco de la Convención sobre la Contaminación Atmosférica Transfronteriza a Larga Distancia (CLTRAP). Este Protocolo, firmado en Junio de 1998 y puesto en vigor en Octubre del 2003, se centra en 16 COPs. Su objetivo es eliminar las descargas y emisiones de estas sustancias.

Finalmente, en Mayo del 2001 se firmó el Convenio de Estocolmo Sobre Los Contaminantes Orgánicos Persistentes (“el Convenio” en adelante) y en Mayo del 2004 entró en vigor. El objetivo del Convenio es proteger la salud humana y el medio ambiente frente a los contaminantes orgánicos persistentes. Sus principales metas son:

- Eliminar, en la medida de lo posible, la producción, emisión y presencia de COPs, empezando por los 12 compuestos que plantean mayores problemas para la salud y el medio ambiente. Ello se traduce en el establecimiento de medidas para eliminar y restringir los intencionales (aldrín, bifenilos policlorados, clordano, DDT, dieldrín, endrín, heptacloro, hexaclorobenceno, mírex y toxafeno) y reducir progresivamente los no intencionales (dioxinas, furanos, bifenilos policlorados y hexaclorobenceno) hasta su eliminación.
- Fomentar la sustitución de sustancias con características de COPs por otras menos peligrosas.
- Incluir nuevos COPs conforme a los avances científicos.
- Eliminar o reducir las existencias de residuos que contengan COPs, gestionándolos de manera eficaz y ambientalmente racional. También se prevé la identificación y recuperación ambiental de los sitios contaminados.
- Promover el intercambio de información, la sensibilización y la educación para que todos los ciudadanos tengan conciencia del peligro real que suponen estas sustancias.

Con el objetivo de cumplir con las obligaciones derivadas del Convenio, los países deben establecer Planes Nacionales de Aplicación, a entregar en un plazo de dos años a partir de la fecha de entrada en vigor del Convenio.

En España, el Ministerio de Medio Ambiente ha previsto un programa de actividades para el desarrollo de un Plan de Aplicación, que se inicia con la realización de un conjunto de informes que identifiquen el estado de la cuestión en materia de COPs en ese país. Dichos informes sirvieron de base a las discusiones de una primera reunión a finales de Noviembre de 2004 que agrupó a todos los posibles actores implicados, con el objeto de definir la estrategia a seguir para cumplir con las obligaciones del Convenio.

1.3. EXPOSICIÓN HUMANA A PESTICIDAS.

Para la población humana en general la exposición alimentaria ocupa el primer lugar en orden de frecuencia e importancia. “Somos lo que comemos” y los alimentos pueden contener cantidades considerables de pesticidas. La mayoría de los alimentos se someten a algún tratamiento con pesticidas, ya sea en la siembra, en el transporte y/o almacenamiento.

En la actualidad muchos países cuentan con normativas estrictas y una legislación específica sobre la contaminación de alimentos. La relevancia del tema ha llevado a la realización de diversos estudios, con el fin de determinar las concentraciones de pesticidas presentes en los alimentos. Los alimentos en los que generalmente se encuentran más residuos de pesticidas corresponden a los vegetales, tubérculos y frutas frescas (Schinas *et al.*, 2000; Kobayashi *et al.*, 2001; Fenske *et al.*, 2002; Moysich *et al.*, 2002) sobre los que más se deposita en forma directa el pesticida. Diversos estudios han observado que, en España, muchas muestras de carne, pescado, huevos, leche, mantequilla, queso o cereales contienen residuos de DDE, PCB, hexaclorobenceno e isómeros del lindano (Martí *et al.*, 2000; Kalantzi *et al.*, 2001; Lázaro *et al.*, 1996; Hernández *et al.*, 1994; Herrera *et al.*, 1996). Blasco *et al.* en el 2003 publicaron los niveles de lindano, HCB, aldrín, DDT y sus metabolitos en muestras de miel de España y Portugal.

Los pesticidas organoclorados son liposolubles, por lo que forman parte de los alimentos, estando más afectados aquellos con mayor contenido de grasa. Según el estudio de Pandit *et al.* en el 2002, las mayores cantidades de DDT en derivados lácteos se encontraron en la mantequilla, seguida por el queso y la leche en polvo. También se han encontrado cantidades significativas de estos compuestos en el pescado y la carne (Shinas *et al.*, 2000; Moysich *et al.*, 2002). Así por ejemplo, en un estudio realizado en Zaragoza se analizaron seis tipos diferentes de alimentos cárnicos, encontrándose valores de p,p'DDE de 4 µg/kg de grasa (Ariño *et al.*, 1996). Un año después, se analizaron los niveles de DDT y hexaclorociclohexano en leche pasteurizada, obteniéndose valores positivos del 96% y el 74% respectivamente (Martínez *et al.*, 1997). Un estudio posterior observó que el 50% de los alimentos basados en pescado contenía residuos de PCBs (Lázaro *et al.*, 1999). Otro estudio ha confirmado que la contaminación por organoclorados en los alimentos españoles es más importante que la del resto de Europa al encontrar diferencias significativas en los niveles de lindano, HCB y β-HCB en mantequillas españolas en relación con las de otros países (Badia-Vila *et al.*, 2000). Otros autores han encontrado diferencias en los niveles de lindano, DDE y

dieldrín medidos en el tejido graso de las perdices españolas del norte y del sur (Herrera *et al.*, 2000). Se ha encontrado pesticidas organoclorados en la leche materna, principalmente DDT y sus derivados. Este hallazgo no se refiere a una zona en concreto, sino que se repite en todo el planeta, lo que ratifica la presencia global del DDT. Así, recientes estudios muestran la presencia de organoclorados en leche materna: en España (Campoy *et al.*, 2001; Cerrillo *et al.*, 2005; Ribas-Fito *et al.*, 2005), Grecia (Shinas *et al.* 2000), Estados Unidos (Pohl y Tylenda, 2000), Kuwait (Saeed *et al.*, 2000) y México (López-Carrillo *et al.*, 2001; Waliszewski *et al.*, 2002).

1.3.1 Exposición humana a disruptores endocrinos

Las concentraciones de pesticidas organoclorados encontradas en tejido humano están relacionadas con las costumbres alimenticias y la edad, este último factor está relacionado con la capacidad metabólica de cada individuo, ya que esta disminuye con la edad. Sea como fuere, lo cierto es que la exposición a pesticidas organoclorados se encuadra dentro de la exposición a un grupo más amplio de compuestos químicos conocidos como disruptores endocrinos.

Los compuestos químicos que son disruptores endocrinos se encuentran presentes en ciertos productos de uso cotidiano: en el revestimiento de las latas de conserva (Brotons *et al.*, 1995; Kang *et al.*, 2003); el plástico con el que están fabricados los biberones (Brede *et al.*, 2003); el espermicida que llevan incorporados los preservativos (Sonnenschein y Soto 1998); el producto que se usa como sellador blanco de los dientes (Olea *et al.*, 1996, Pulgar *et al.*, 2000); algunos materiales de uso sanitario; detergentes industriales (Rudel *et al.*, 2003); filtros solares (Schlumpf *et al.*, 2001, 2004); cosméticos (Hoppin *et al.*, 2003) y pesticidas (Sonnenschein y Soto 1998). La lista es interminable lo que hace pensar que la exposición humana es masiva y universal.

Como se ha comentado anteriormente, los pesticidas organoclorados ocupan un lugar prominente entre los disruptores endocrinos. Debido a su lipofilia muchos de los pesticidas disruptores endocrinos, se acumulan en diversos compartimentos con alto contenido lipídico: tejido adiposo, lípidos del suero (Archibeque-Engle *et al.*, 1997; Longnecker *et al.*, 1997; Stellman *et al.*, 1998; López-Carrillo *et al.*, 1999; Rivas *et al.*, 2001; Pauwels *et al.*, 2000; Waliszewski *et al.*, 2001; Covaci *et al.*, 2001; Botella *et al.*, 2004) y leche (Cok *et al.*, 2002; Solomon *et al.*, 2002; Kunisue *et al.*, 2004). Otros compartimentos en los cuales se han encontrado residuos de disruptores endocrinos son los fluidos de quistes mamarios

(Blackwood *et al.*, 1998), cordón umbilical (Rhainds *et al.*, 1999; Butler *et al.*, 2003), hígado y pulmón (Weistrand *et al.*, 1997) que han sido investigados como medios potenciales de estimación de exposición.

El problema de la exposición humana a los disruptores endocrinos y las consecuencias sobre salud puede ser investigado desde diferentes aspectos y con propósitos muy distintos. Resaltan entre estas diferentes aproximaciones, los estudios clínico-epidemiológicos que tratan de establecer relaciones entre exposición a disruptores endocrinos y la frecuencia de presentación de una determinada enfermedad. Este proceso parece sencillo, pero requiere la definición de instrumentos para la medida de la exposición y de las variables que una vez cuantificadas permitan clasificar a los pacientes de acuerdo a su grado de exposición. La medida de exposición a disruptores endocrinos es, más que nada, compleja. De una parte porque la información sobre la producción, uso y aplicaciones de los compuestos químicos incluidos bajo esta denominación es muy escasa. De otra, porque no se dispone de tests adecuados para su identificación y catalogación, ya que estos sólo se han desarrollado para actividades hormonales estrogénicas y androgénicas. Además, porque la medida de compuestos químicos de forma aislada puede que no dé la información requerida sobre el efecto biológico que es necesario investigar. (Olmos B., 2005; Cerrillo I., 2003; fernandez 2001)

A pesar del esfuerzo realizado en los últimos años en la evaluación toxicológica de los compuestos químicos, se ha constatado que los efectos deletéreos sobre el sistema hormonal atribuidos a algunas de estas sustancias de interés no podrán ser objetivados con los tests toxicológicos actualmente en uso (Olea *et al.*, 2000). Varias son las razones que explican este fracaso. En primer lugar, un compuesto químico puede tener efectos relacionados con disrupción endocrina a dosis inferiores a las actualmente aceptadas como Nivel de Efecto No Observado (NOAEL). Por otra parte, muchos de los tests de toxicidad no están diseñados para detectar los efectos que ocurren tras la exposición en los primeros momentos del desarrollo de un individuo. Asimismo, son muy pocos los tests que evalúan el efecto combinado de varios compuestos químicos.

Por último, si los disruptores endocrinos actúan durante el desarrollo y afectan en periodos críticos a la homeostasis hormonal, las alteraciones de la función endocrina pueden manifestarse en cualquier órgano y en cualquier momento de la vida del individuo.

La complejidad de la caracterización toxicológica de las sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos se recrudece ante la necesidad de predecir efectos que vayan

más allá de la simple demostración de acción hormonal y que se implican en la patogenia de las enfermedades de base endocrina (Ashford y Miller, 1998). El caso del DES (Dodds y Lawson, 1936) es un buen ejemplo de como los test de demostración hormonal, estrogénica en este caso, pueden fracasar en la demostración de la disrupción endocrina. Recuérdese que en algunas ocasiones se trata de compuestos a los que los tests habituales de toxicidad no habían atribuido efecto importante. En otras ocasiones, se trata de compuestos bien conocidos por su capacidad para acumularse y persistir en las cadenas tróficas, como es el caso de los COPs o contaminantes orgánicos persistentes. En resumen, sea cual sea el sistema adoptado para el cribado sistemático de disruptores endocrinos, éste debe ser lo suficientemente robusto como para considerar: a) los diferentes valores de sensibilidad para los distintos objetivos de observación relativos a efectos hormonales; b) el efecto de base atribuible a las propias hormonas endógenas en cualquiera de los modelos *in vivo*; c) las diferencias en susceptibilidad de subpoblaciones y la variabilidad interespecie; d) la posibilidad de que se den fenómenos de aditividad, sinergismo y antagonismo.

Se ha sugerido, que los disruptores endocrinos presentan características particulares que los hacen distintos a otros tóxicos medio ambientales y que condicionan cualquier aproximación a la relación de causalidad buscada entre exposición y enfermedad (Colborn *et al*, 1993; Ohi *et al*, 1999), como se ha comentado anteriormente, esta forma especial de toxicidad podría deberse a que:

1. El momento de la exposición es decisivo para determinar el carácter, la gravedad y la evolución posterior del efecto. Los efectos son distintos sobre el embrión, el feto, el organismo perinatal o el adulto. Si actúan durante un periodo crítico, como por ejemplo en los estadios tempranos de la vida, caracterizados por una rápida diferenciación celular y organogénesis, pueden producirse lesiones irreversibles.
2. Los efectos pueden no aparecer en el momento de la exposición. Los efectos inducidos pueden permanecer latentes durante años o hacerse patentes en la descendencia en lugar de en los individuos expuestos.
3. No existe un umbral de concentración preciso para el desarrollo del efecto toxicológico, o al menos, ese nivel de concentración es distinto al reconocido como límite de seguridad para otros aspectos toxicológicos distintos de la disrupción endocrina.
4. Es posible la acción combinada que los disruptores pueden adquirir al actuar conjuntamente y que se traduce en forma de efecto sinérgico, antagónico o simplemente aditivo.

La medida de la exposición crea grandes problemas de clasificación en los diseños epidemiológicos cuando se intentan categorizar los factores de riesgo relevantes. La necesidad de seleccionar uno o varios test de disrupción endocrina es una de las cuestiones más debatidas dentro de las organizaciones gubernamentales asociados a dichas sustancias y encargadas de proponer medidas de regulación. Una clasificación incorrecta limita la posibilidad de establecer una relación causa-efecto entre la exposición a compuestos químicos con actividad disruptora endocrina. La universalidad de los mecanismos de patogenia y la separación temporal entre exposición y presentación de la enfermedad acentúan las dificultades.

Ensayos útiles para evaluar la disrupción endocrina son: 1) el test uterotrónico en ratas inmaduras, 2) el bioensayo de Herberger de próstata; 3) el protocolo 407 ampliado para efectos transgeneracionales. Por otra parte, la Agencia Americana para la Protección del Medio Ambiente ha tratado de establecer una batería de tests *in vitro* para el pre-cribado de sustancias químicas con potencial estrogénico.

Los datos epidemiológicos parecen demostrar que los desórdenes de carácter reproductivo han incrementado durante los últimos cuarenta años. Una caída significativa, próxima al 50%, del conteo espermático en el hombre se ha descrito para el periodo 1940-1990. Las alteraciones en el desarrollo del sistema genitourinario, entre ellas el criptorquidismo, o no descenso testicular, frecuente en el hombre y asociado con el cáncer de testículo y con infertilidad, son cada vez más frecuentes. Se ha sugerido la hipótesis de que la exposición a disruptores endocrinos pudiera estar ligada al incremento de estas patologías (Skakkebaek, 2004).

Actualmente la infertilidad es un problema de salud para muchas personas y en los últimos años la problemática ha ido en aumento. En todo el mundo, entre el 8 y el 12% de las parejas tienen en algún momento de sus vidas dificultad para concebir un hijo. Las estadísticas sobre fertilidad nos indican que el 8-22% en hombres, 25-37% en mujeres y 21-38% en ambos miembros de la pareja son diagnosticados como infértiles y que entre 5 y 15% de las parejas diagnosticadas con este problema, incluso tras una completa evaluación, no se puede identificar sus causas (Fathalla, MF. 1991; Pant N *et al.*, 2004).

La infertilidad masculina se ha asociado con la exposición testicular al calor, pesticidas y otros productos químicos. A este respecto en países centro americanos, se ha encontrado hasta un 25% de infertilidad masculina por inhalación o manipulación de pesticidas (Program for Appropriate Technology in Health. 1998; Best, K 1998). Investigaciones conjuntas entre

Argentina y Francia, encontraron que la exposición a pesticidas (herbicidas, fungicidas, insecticidas y rodenticidas) y solventes (pinturas, barnices, lacas, diluyentes, desengrasantes y tintes) se asocia significativamente con valores umbrales espermáticos muy inferiores al límite de fertilidad masculina (Abell A. *et al.*, 2000).

Los efectos tóxicos para la reproducción del dibromuro de etileno, carbaril, clordecona y 1,2-dibromo-3 cloropropano (DBCP), están bien documentados en la literatura científica. Los primeros estudios que se hicieron sobre el nematocida DBCP, llevados a cabo por Torkelson en 1961, demostraron que dicho compuesto causaba atrofia testicular en ratas, conejos y cobayas. Whorton en 1977 confirmó y amplió estos resultados, encontrando casos de azoospermia y oligospermia en trabajadores californianos expuestos a DBCP. Uno de los casos más llamativos se presentó en Costa Rica en 1980, donde se diagnosticó esterilidad e infertilidad permanente a 1500 trabajadores expuestos al nematocida DBCP, compuesto que se había empezado a utilizar en 1970 en las bananeras y que se continuó utilizando en muchos países en vía de desarrollo después de “conocerse” esta información (Thrupp, 1991) y haber sido prohibido en Estados Unidos a finales de los años 70. Trabajos posteriores de Slutsky *et al.* (1999), con una población de 26.400 hombres, trabajadores en plantaciones de banano y piña en 12 países diferentes, también encontraron importantes alteraciones reproductivas asociadas al empleo de pesticidas.

Otros pesticidas se han asociado con los descensos de la fertilidad (Koifman *et al.*, 2002), reduciendo la fertilidad en mujeres (Abell *et al.*, 2000), al incremento en abortos espontáneos (Arbuckle y Sever, 1998) y las anomalías congénitas (Shaw *et al.*, 1999). Los efectos del desfoliante conocido como agente naranja utilizado en la guerra de Vietnam, persiste hoy día en forma del incremento de abortos, malformaciones, discapacidades y nacimientos prematuros entre la población expuesta (Le y Johansson., 2000).

En 1997, Pastore y colaboradores mostraron una clara asociación positiva entre la exposición ocupacional a pesticidas, especialmente durante las primeras etapas del embarazo y el riesgo de mortinatalidad en California Estados Unidos, Bell y colaboradores (2001) demostraron que el riesgo de muerte fetal debido a anomalías congénitas, aumenta cuando existe exposición materna a pesticidas entre la tercera y octava semana de embarazo.

Si difícil ha resultado encontrar una asociación entre la exposición a disruptores endocrinos, pesticidas organoclorados, por dificultades en la estimación correcta de exposición, mayor es esta dificultad cuando se trata de enfermedades multicausales con largos periodos de incubación, como es el caso del cáncer. Relacionar un pesticida con un proceso cancerígeno es un asunto demasiado complejo, dado que un individuo no solo está expuesto a este tipo de

compuestos. Sin embargo se han establecido algunas relaciones entre exposición, laboral o no, a pesticidas y algunos tipos de cáncer, que merece la pena ser comentados. Así, Leiss y Savit, en 1995 realizaron un estudio con madres que estuvieron en contacto con pesticidas los últimos meses de su embarazo, encontraron que sus hijos tenían un riesgo tres veces mayor de desarrollar leucemia en su niñez, mientras que los niños expuestos después de nacer, mostraban un riesgo dos veces mayor. Se ha evidenciado un incremento de leucemia y linfomas no Hodgkin en niños residentes en zonas de elevada utilización de pesticidas (Buckley *et al.*, 2000; Meinert *et al.*, 2000) y en adultos, trabajadores o no en el medio agrario, expuestos a diferentes pesticidas (Cullen *et al.*, 1990; Hardell *et al.*, 2001; McDuffie *et al.*, 2001). Las neoplasias de origen hematopoyético también se han relacionado con la exposición directa e indirecta a pesticidas (Contantini *et al.*, 2001). Otros cánceres como el pancreático se han asociado con la exposición a pesticidas (Ji *et al.*, 2001), cáncer de pulmón (Blair *et al.*, 1983; Safi, 2002), los cánceres de estómago, hígado y vejiga (Stubbs *et al.*, 1984; Safi., 2002), de vesícula biliar (Shukla *et al.*, 2001), mieloma múltiple (Brown *et al.*, 1990; Eriksson y Karlsson, 1992), sarcomas de tejido blando (Hardell y Erikson., 1988; Kogevinas *et al.*, 1995; Lynge., 1998); Wiklund y Holm en 1986, encontraron un elevado riesgo de padecer cáncer testicular en trabajadores agrícolas en Suecia. Por último cánceres de útero, mama, tiroides, colon, próstata, y cerebro (Safi., 2002), que en diversos grados se correlacionan con un incremento en la mortalidad (Koifman *et al.*, 2002).

Hay que tener en cuenta que en muchos de estos casos, no es solo la sustancia activa la encargada de generar la acción, sino los ingredientes utilizados en la formulación, para los que existen evidencias que relacionan este tipo de sustancias con el desencadenamiento de algún tipo de cáncer en los animales y el hombre (Lopez *et al.*, 1998). Entre los más estudiados se encuentran: benceno, cloroformo, tetracloruro de carbono y 2-nitropropano, entre otros.

1.4. DESCRIPCIÓN DE LOS PESTICIDAS ORGANOCOLORADOS CONSIDERADOS EN ESTE TRABAJO

Según la FAO/OMS, el término *pesticida* define las sustancias o mezcla de sustancias utilizadas para prevenir o controlar cualquier especie de plantas o animales perjudiciales para otras plantas, animales o el propio hombre; incluye también otras sustancias o mezclas de ellas utilizadas como reguladoras de crecimiento de las plantas, defoliantes y desecantes. Este término no se aplica a los antibióticos, ni a los fertilizantes, ni a otros productos químicos administrados a los animales con objetivos diferentes, como son el estímulo de su crecimiento y el comportamiento reproductivo. En términos concretos, *pesticida agrícola* es todo producto químico, natural o sintetizado, destinado a luchar contra los parásitos animales o vegetales que atacan los cultivos, excluyendo los productos de uso en veterinaria.

Entre los pesticidas organoclorados se engloban una gran diversidad de compuestos pertenecientes a las siguientes categorías: diclorodifeniletanos (DDT, DDD, DDE, dicofol, metoxicloro), ciclodienos (clordano, oxiclordano, heptacloro, aldrín, dieldrín, endrín y endosulfán), hexaclorobenceno, hexaclorociclohexanos y algunas estructuras químicas particulares como, por ejemplo, la vinclozolina o 3(3,5-diclorofenil)-5-metil-5-viniloxazolidin-2,4-diona, incluida desde el punto de vista químico dentro de las carboximidias o la de los herbicidas fenoxiácidos.

Debido a su diversidad estructural, los pesticidas se clasifican atendiendo a cualidades derivadas de su comportamiento frente a organismos vivos, su vida media o su patrón de degradación medio ambiental. Así, es frecuente que se agrupen en función de la persistencia en el medio ambiente, definida como el tiempo necesario para que un 75-100% del compuesto desaparezca del medio. Los pesticidas organoclorados se incluyen dentro de los compuestos químicos persistentes.

Como se ha comentado con anterioridad, debido a su naturaleza lipofílica los pesticidas se acumulan en la cadena alimentaría, de forma que los animales que se sitúan en la cima de la misma son susceptibles de máxima exposición (Toppari *et al*, 1996). Ello hace que pueda encontrarse en los medios naturales y por ende en individuos no expuestos de forma directa.

La característica toxicológica general de los plaguicidas organoclorados es la estimulación del sistema nervioso central, aunque algunos pueden producir un efecto antagónico. El mecanismo de actuación para ciclodienos, HCB y HCH se produce mediante la interferencia de los receptores GABA (ácido γ aminobutírico). El DDT y derivados actúan alterando el

transporte de Na^+ y K^+ e inhibiendo la actividad neuronal de las ATPasas y de la calmodulina (Ecobichon, 1996).

En el presente trabajo se ha seleccionado un grupo discreto de pesticidas para su estudio.

1.4.1. Hexaclorociclohexanos

El lindano es el pesticida organoclorado más utilizado dentro de este grupo. Es uno de los cinco isómeros del hexaclorociclohexano (HCH), concretamente el isómero gamma. Tiene actividad insecticida y constituye el 15% del total del HCH. Sigue en la historia al DDT dentro del grupo de los pesticidas organoclorados. Actualmente su uso está prohibido en los países occidentales o bien es muy restringido. Ha sido utilizado en agricultura y también en salud pública para el control de vectores y es uno de los pesticidas organoclorados más antiguos. A pesar de todo, el lindano se sigue vendiendo en las farmacias españolas para el tratamiento contra la sarna y se sigue utilizando en diversas zonas agrícolas.

El riesgo de exposición al HCH no ha desaparecido todavía debido al carácter persistente y estable en el ambiente de su molécula. Se acumula en los tejidos más grasos como la glándula mamaria, el sistema nervioso y el hígado y su vía de entrada al organismo es respiratoria, cutánea y gastrointestinal.

El HCH tiene propiedades estrogénicas claramente demostradas. Destacan entre ellas la proliferación de células de cáncer de mama en ensayos *in vitro* (Steinmetz *et al*, 1996) producida por el isómero β , y los efectos a nivel de epitelio uterino o vaginal en hembras ooforectomizadas en ratas, ratones y carneros expuestos a lindano o a β -HCH. En machos produce atrofia de los conductos seminíferos y células de Leydig y un comportamiento reproductivo atenuado (van Velsen *et al*, 1986; Chowdhury *et al*, 1987; Huang y Huang, 1987; Beard *et al*, 1999; Ulrich *et al*, 2001).

El efecto cancerígeno en el hombre no está demostrado aunque sí se ha observado este efecto en algunos modelos animales (IARC, 2003).

1.4.2. DDT y metabolitos

El DDT fue el primero de los insecticidas de segunda generación. Se trata de un hidrocarburo aromático clorado (2,2-bis-(p-clorofenil)-1,1,1-tricloroetano) introducido en el mercado como insecticida en la década de los 40. Su hallazgo supuso el Nobel al químico suizo Müller por el papel de dicha sustancia en la lucha contra las enfermedades transmitidas por vectores y

plagas. Tal es la importancia que el DDT supuso en sus primeros años de uso que además del gran beneficio en la protección de cosechas y en el aniquilamiento de insectos domésticos, se evitó la muerte de 5 millones de personas cada año. Un claro ejemplo de esta acción es el caso de la India, país en el que en 1952 hubo 75 millones de casos de malaria y en 1964, después de usar masivamente el DDT, tan solo 100.000 casos. La máxima producción del insecticida se alcanzó en 1970 y a partir de entonces se fue prohibiendo su uso. La razón de ello fueron los graves problemas que se detectaron con su utilización. Uno de los principales efectos como se ha comentado antes se puso de manifiesto en la reproducción de las aves, cuyos huevos tenían unas cáscaras extraordinariamente finas y frágiles y muchos se rompían durante la incubación. Ello hizo que las poblaciones de algunas especies de aves disminuyeran de forma alarmante (Colborn y Clement, 1992). Otro importante problema fue que muchos organismos desarrollaron resistencia y para luchar contra ellos había que emplear cantidades cada vez mayores del producto y con menor eficacia.

El DDT se acumula en la cadena trófica debido a su baja solubilidad en agua. Esta propiedad hace que no se elimine en orina, alcanzando los niveles más altos en el tejido adiposo.

Como se apuntó anteriormente todas las poblaciones humanas, en cualquier parte del mundo, están expuestas a DDT y presentan niveles tisulares y séricos apreciables (Zumbado *et al.*, 2005; Cerrillo *et al.*, 2005; Raaschov-Nielsen *et al.*, 2005; Cooper *et al.*, 2004; Ibarlucea *et al.*, 2004; Quintana *et al.*, 2004; Petreas *et al.*, 2004; Muscat *et al.*, 2003; Tsukino *et al.*, 2005; Sala *et al.*, 2001; Rivas *et al.*, 2001; Pawuwels *et al.*, 2000; Longnecker *et al.*, 1997; Porta *et al.*, 2002; Rivas *et al.*, 2001; Botella *et al.*, 2004; Cerrillo *et al.*, 2004).

Como se ha comentado con anterioridad, aunque su uso está prohibido actualmente en los países occidentales, todavía se utiliza para el control de la malaria en los países en vías de desarrollo. Por esta razón la producción mundial de DDT es mayor en la actualidad que en el pasado (Sharpe *et al.*, 1995). El DDT comercial está formado por aproximadamente un 77% de p,p'DDT, un 15% de o,p'DDT, un 4% de p,p'DDE y porcentajes menores de otros isómeros. El metabolito lipofílico más estable del p,p'DDT es el p,p'DDE, que es el resultado de la dehidrocloración en el medio ambiente y en el hombre. Su presencia en los seres humanos puede reflejar tanto una exposición temprana al DDT como la exposición directa al DDE medio ambiental. En general, los niveles de DDT/DDE representan un índice útil para evaluar el tiempo en que ocurrió la exposición. En comparación con otros países europeos, los niveles de DDT y DDE en la población española se encuentran en el rango medio-alto (Porta *et al.*, 2002; Botella *et al.*, 2004).

La posibilidad de una exposición actual al pesticida no degradado aún existe en España. La orden que prohibió el uso del DDT entró en vigor en 1977 pero no está documentado cuando terminó realmente su utilización, si es que ha terminado completamente. Esta duda obedece a varias razones. En primer lugar, a que el DDT se sigue usando para fabricar productos, como el herbicida dicofol, que en consecuencia contiene DDT (Van de Plassche *et al*, 2003). En segundo lugar, existen indicios de que cantidades menores de DDT podrían estar entrando ilegalmente en España procedentes de otros países. En tercer lugar, periódicamente se tiene noticia de usos ocasionales en explotaciones agrícolas y ganaderas. En cuarto lugar, hay información de que el Instituto de Toxicología recibe periódicamente notificaciones y consultas relacionadas con personas que sufren episodios de intoxicación aguda por DDT (Porta *et al*, 2002).

Recientemente, se ha descubierto que en países de Africa, Asia y Latinoamérica (con una más reciente exposición a DDT y DDE) tienen mayores niveles de estos compuestos en tejido adiposo que Europa y EEUU (Jaga *et al*, 2003). Numerosos estudios han intentado determinar la existencia de una asociación significativa entre exposición a DDT y/o sus metabolitos y un mayor riesgo de padecimiento de algunas enfermedades como el cáncer de mama aunque no se han obtenido resultados concluyentes (Krieger *et al*, 1994; Hunter *et al*, 1997; van't Veer *et al*, 1997; López-Carrillo *et al*, 1997; Olaya-Contreras *et al*, 1998). Por otro lado el p,p'DDE y el o,p'DDE se han identificado como estrógenos débiles y/o como antiandrógenos, sugiriéndose que podrían actuar contrarrestando el efecto inhibitor de los andrógenos en los tumores de mama (Soto *et al*, 1995; Sohoni y Sumper, 1998; Demers *et al*, 2000). El p,p'DDE actúa como ligando del receptor de andrógenos y antagoniza la actividad transcripcional *in vitro*. En estudios *in vivo*, la exposición a este compuesto causa malformaciones en el tracto reproductivo masculino en neonatos, incluyendo disminución del peso de la próstata, supresión de los genes regulados por andrógenos, reducción del pezón y disminución del tamaño de la próstata ventral (Gray *et al*, 1994, Kelce *et al*, 1997). De todos los derivados del DDT el o,p'DDT es el más estrogénico, si bien el p,p'DDT muestra también una leve actividad estrógenica. Recientemente, la IARC ha clasificado al DDT como posible cancerígeno para el hombre (2B) (IARC, 2003).

El DDT ha pasado de ser un benefactor a un enemigo de la humanidad en los años 1970-80. Tras su prohibición y su hipotético desuso, se ha producido la incorporación de nuevos productos de estructura química similar a la suya en la lucha contra plagas y enfermedades, pero con características mucho menos peligrosas.

Estudios realizados en EE.UU. reflejan que los niveles de DDT y sus derivados en tejido adiposo eran de 5 ppm a principios de los 50, aumentaron entre tres y cuatro veces a finales de esa década y descendieron progresivamente en las tres décadas posteriores. Una tendencia similar se ha observado en los niveles sanguíneos de estos organoclorados (Kutz *et al*, 1991; Levine, 1991). La evolución de los niveles poblacionales de DDT y sus metabolitos ha sido estudiada con detenimiento en muy diversas partes del planeta (Longnecker *et al*, 1997; Cooper *et al*, 2004)

1.4.3. Metoxicloro

El Metoxicloro es otro pesticida organoclorado de interés. Es, sin duda, el más conocido y empleado de los análogos del DDT. Tiene un espectro de toxicidad para los insectos más limitado que el DDT y presenta la ventaja de ser menos tóxico para los mamíferos. El metoxicloro ha demostrado ser útil para el control de las plagas domésticas, tales como mosquitos, moscas y polillas, las plagas del ganado como moscas y piojos, el escarabajo mejicano de las judías, y una gran variedad de insectos que atacan las frutas, verduras y cosechas de forraje. Una ventaja adicional del empleo del metoxicloro sobre otros pesticidas es su más rápido metabolismo y mayor biodegradabilidad en los organismos animales. En el caso concreto de los animales de sangre caliente, el metoxicloro se detoxifica por desmetilación. Ello parece contribuir a la reducción de los efectos crónicos inducidos por otros hidrocarburos clorados.

El metoxicloro presenta actividad proestrogénica, es decir, necesita ser activado *in vivo* o *in vitro* usando microsomas hepáticos (Stresser *et al*, 1998) para la génesis del metabolito activo. Su actividad hormonal estrogénica ha sido demostrada *in vivo* e *in vitro* (Bulger *et al*, 1978; Cummings y Metcalf, 1995 a,b; Cummings y Metcalf, 1994; Vom Saal *et al*, 1995). Cuando se administra *in vivo* produce efectos adversos sobre la fertilidad y sobre la actividad uterina en hembras (Ousterhout *et al*, 1981). También se han descrito efectos adversos en animales machos (alteración del comportamiento sexual) expuestos intraútero (Cummings, 1997). No está completamente determinado si los efectos en la función reproductora del metoxicloro son debidos a una acción agonista o antagonista hormonal. Hall y colaboradores (1997), estudiando los efectos de este pesticida sobre la implantación y el desarrollo del embrión en ratones, llegaron a la conclusión de que el metoxicloro actúa como agonista estrogénico a nivel del útero y oviducto pero presenta una acción antiestrogénica en el ovario. Por otra parte, parece que el metoxicloro altera la preimplantación normal.

En la conferencia de Estocolmo de 2001 sobre contaminantes orgánicos persistentes se concluyó que su producción y uso es aceptable en la lucha contra los vectores de ciertas enfermedades. Con el propósito de reducir y eliminar la utilización del DDT, la Conferencia alentó a los países que utilizan dicha sustancia, a que elaboren un plan de acción en el que se apliquen productos, métodos y estrategias alternativas.

1.4.4. Derivados del biciclohepteno

De entre los derivados del biciclohepteno, el insecticida endosulfán ha alcanzado gran importancia en la agricultura. Durante años ha sido el pesticida organoclorado más utilizado en plantaciones intensivas del sureste de España. El endosulfán es una mezcla de dos isómeros, I y II. El isómero I representa el 64-67% del producto técnico y el isómero II el resto. Aunque su uso en agricultura no está prohibido, se han rechazado partidas de alimentos animales y vegetales por su alto contenido en endosulfán. Su utilización en determinadas zonas como en el Delta del Ebro está hoy prohibida (DOGC núm. 1009, de 27 de junio de 1988).

De acuerdo con la información disponible, España ha sido el principal país consumidor de endosulfán dentro de la Unión Europea, seguido de Italia, Grecia y Francia. En algunos países, por ejemplo Francia, el uso de endosulfán disminuyó considerablemente entre 1996 y 1997.

El efecto hormonal de endosulfán se sospechó al observar atrofia testicular y una caída de los niveles de testosterona en ratas y ratones expuestos al mismo (Maier-Bode, 1968; Gupta y Gupta, 1979), pero hasta 1995 no se presentó el primer informe sobre la estrogenicidad del endosulfán en el que se demuestra el efecto proliferativo que ejerce dicho compuesto sobre células humanas de cáncer de mama mantenidas en cultivo.

Estos mismos investigadores han señalado también su afinidad por el receptor de estrógenos y su capacidad para inducir la síntesis y secreción de proteínas estrógeno-inducidas (Soto *et al*, 1995). Se ha demostrado, asimismo, que el endosulfán mimetiza el efecto estrogénico en muy diversos modelos *in vitro* e *in vivo* (Andersen *et al*, 1999). Otros estudios han atribuido al endosulfán actividades hormonales distintas de la estrogenicidad, al ser un buen competidor para el receptor de progesterona (Vonier *et al*, 1996). Algunos autores sugieren que la actividad hormonal de endosulfán es independiente del receptor (Jin *et al*, 1997). Otros, atribuyen al endosulfán un papel inmunológico (Banerjee *et al*, 1986).

Datos recientes indican que el endosulfán causa efectos de disrupción endocrina en especies tanto acuáticas como terrestres: alteraciones en el apareamiento de anfibios, reducción de la secreción de cortisol en peces, atrofia testicular y caída espermática en mamíferos (Gale *et al*, 2004; Otludil *et al*, 2004; Park *et al*, 2004; Gormley *et al*, 2003; Wirth *et al*, 2002). Existen informes que han confirmado los datos de estrogenicidad para endosulfán y endosulfán sulfato en células humanas sensibles a estrógenos (Soto *et al*, 1994), por lo que el endosulfán se clasifica hoy entre los pesticidas estrogénicos (Vonier *et al*, 1996; Jin *et al*, 1997; Andersen *et al*, 1999). Recientemente, se ha demostrado que algunos de sus metabolitos – endosulfán éter y endosulfán diol-- también inducen la proliferación celular estrógeno dependiente (Rivas *et al*, 2001).

El endosulfán es un compuesto liposoluble con una larga vida media ambiental que se almacena en tejido adiposo. En su metabolismo se producen diversidad de metabolitos que en buena medida son hidrosolubles, lo cual facilita su excreción (Smith, 1991). Entre todos sus metabolitos, el endosulfán sulfato es el más importante. Este puede ser transformado a endosulfán éter, que está en equilibrio con endosulfán diol. La persistencia media de endosulfán I y II es de 800 y 60 días, respectivamente (Doong *et al*, 1999).

Las grandes áreas de agricultura intensiva en Europa se encuentran en el sureste español, cerca de la costa mediterránea. Este tipo de agricultura requiere el uso de grandes cantidades de pesticidas (Olea *et al*, 1999b). Apoyándonos en este hecho nuestro grupo de trabajo ha llevado a cabo un estudio (Cerrillo *et al*, 2004) en mujeres y niños de la zona de Granada y Almería con objeto de analizar los niveles de endosulfán y metabolitos en los diferentes compartimentos corporales y su distribución corporal. Los resultados del mismo señalan que la mayor concentración del endosulfán comercial I y II se produce en el tejido adiposo, seguido de leche humana, hecho que apoya la idea de la eliminación de compuestos lipofílicos a través de la misma. Los metabolitos más hidrofílicos se encontraron en placenta y sangre de cordón umbilical en concentraciones elevadas (el endosulfán diol presentó un valor medio 13,23 ng/mL). En relación con ello es importante hacer notar que en la población infantil de Murcia y Granada se ha encontrado residuos de endosulfán y algunos metabolitos en el 40% y 30% de las muestras de grasa analizadas, respectivamente.

1.4.5. Derivados del dimetonaftaleno

Los denominados drines, son un grupo de pesticidas derivados de los dimetano-naftaleno muy homogéneos entre sí, que incluyen al aldrín y sus epóxidos, dieldrín y endrín.

El dieldrín es el principal metabolito del aldrín. Los tres compuestos tienen una toxicidad aguda mayor que otros pesticidas como los DDT, lo cual indica que son menos persistentes. El aldrín es un plaguicida ciclodieno ampliamente utilizado como insecticida en cultivos de maíz y algodón en las décadas de los 50 y 70, que se transforma rápidamente en dieldrín tanto en el medio ambiente como tras ser absorbido por el organismo. El aldrín ha sido usado en agricultura como insecticida en el cultivo del tabaco, manzana, algodón, caña de azúcar y grano, así como en el control de roedores y aves (ATSDR.ToxFAQs for Aldrin, 1997). El dieldrín es tanto un pesticida en sí mismo como un metabolito oxigenado del aldrín. El aldrín aunque muy similar en su estructura y función tiene algunas diferencias que lo distinguen del aldrín y dieldrín. El aldrín es el más volátil y se estima que su vida media en el suelo es de 1,5-5,2 años (Jorgerson, 2001). La exposición a aldrín y dieldrín ocurre mayoritariamente a través de la ingesta de comida contaminada (Van Ert y Sullivan, 1992), pero también tras inhalación y a nivel dérmico. Aldrín y dieldrín alcanzan concentraciones cada vez mayores en el cuerpo humano tras años de exposición y pueden afectar al sistema nervioso (ATSDR, 2002). En 1987, la EPA prohibió todos los usos de aldrín y dieldrín (ATSDR, 2002), debido a la preocupación sobre el daño al medioambiente y la salud humana.

El dieldrín se acumula en el tejido adiposo, mostrando una concentración en este compartimiento 100 veces superior a la encontrada en sangre. Una vez que el aldrín se transforma en dieldrín, éste se metaboliza en el hígado y se excreta en heces y orina. La leche materna también puede ser una vía de excreción importante. La medida de dieldrín en tejido adiposo y sangre se ha empleado para monitorizar la exposición a ambos compuestos.

Además del tejido adiposo, el dieldrín se concentra en el hígado, leche humana y semen. También se acumula en el cuerpo lúteo del ovario, placenta, glándula mamaria y en la médula espinal de la mujer (Murphy *et al*, 1983; Matsumura, 1985). A diferencia del DDT y otros organoclorados en los que la concentración en la médula ósea es menor que en el tejido adiposo, existen datos que demuestran que el dieldrín se concentra en la médula ósea 19 veces más que en el tejido adiposo (Scheele, 1998). Otros estudios han mostrado que el dieldrín pasa a través de la placenta y se acumula en el feto, particularmente en el hígado, grasa e intestino (Salama *et al*, 1993). A diferencia del DDT, los niveles de dieldrín que atraviesan la placenta no se incrementan con la edad de la madre. El dieldrín se encuentra en más del 99% de las muestras de leche humana analizadas en muchos países. A pesar de ello, la Organización Mundial de la Salud (WHO) considera que los residuos de dieldrín en la leche humana no implican riesgo para el niño (Weibrige, 1996).

La actividad estrogénica del dieldrín se ha demostrado en ensayos *in vitro* con células estrógeno-sensibles de cáncer de mama y su nivel de actividad es comparable con la del DDT (Soto *et al*, 1994). La exposición al mismo se sigue, en ocasiones, de alteraciones en la fertilidad masculina (Toppari *et al*, 1996).

Aunque algunos estudios han sugerido un mayor riesgo de cáncer de mama en pacientes con niveles elevados de dieldrín en sangre (Hoyer *et al*, 2001) y de aldrín en tejido adiposo (Ibarluzea *et al*, 2004), el poder carcinogénico de estos compuestos no se encuentra bien definido aún.

1.4.6. Derivados de pentaclorociclodecano.

Estos derivados ocupan una posición singular dentro de los insecticidas clorados, más por sus aspectos técnico-científicos y químico biológicos, que por su amplitud de aplicación actual, sujeta a graves reparos. Estos insecticidas se derivan de una estructura en forma de caja. Entre ellos se encuentra el mirex, cuyo uso secundario como retardador del fuego de plásticos, de pinturas, y de mercancías eléctricas se restringe actualmente y está prohibido en la mayoría de los países.

Mirex es altamente resistente a la biodegradación y tiene un período de hasta diez años en el sedimento. Mirex se conoce por ser uno de los pesticidas más estables y más persistentes, debido a que presenta un alto grado de cloración y dificultad de metabolización o eliminación lo cual facilita su acumulación. Por su alta lipofilia se acumula en el tejido adiposo y se excreta con mucha dificultad. Por lo tanto, se trata de otro insecticida que sufre biomagnificación y es concentrado miles de veces en la cadena alimentaria (Ahlborg *et al.*, 1995). Ha habido pocos estudios sobre exposición humana a mirex, y existen pocos datos sobre sus efectos en salud humana. Dosis de mirex similares a las ingeridas en la dieta han mostrado ser capaces de provocar reacciones adversas en animales (ATSDR, 2001).

1.4.7. Hexaclorobenceno

El Hexaclorobenceno (HCB) es un conocido disruptor endocrino (Gocmen *et al*, 1989; Smith *et al*, 1987) que se bioconcentra en la grasa de los organismos vivos (Ernst *et al*, 1986; Hayes y Laws, 1991). El HCB fue introducido en 1945 como fungicida para retardar la tasa de crecimiento de los hongos. El HCB puede persistir en el medioambiente durante años, con una vida media estimada en el suelo de 23 años. Ha sido usado como fungicida para proteger las cebollas, las semillas de trigo y otros granos. Su producción, con este fin, fue prohibida en

1971 en Norte América, pero todavía se sigue utilizando en la fabricación de solventes, compuestos que contienen cloro en su molécula y pesticidas [Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 1996]. La Agencia de Protección Medioambiental (EPA) ha revelado que se han encontrado niveles detectables de HCB en los tejidos del 95% de la población, aproximadamente (Robinson *et al*, 1990). Cientos de personas estuvieron expuestas a HCB en el Kurdistan (este de Turquía) entre 1955 y 1961. El HCB está presente en alimentos, por ejemplo, margarinas (Pozo Lora *et al*, 1983), leche humana (Conde *et al*, 1993), leche esterilizada (Garrido *et al*, 1994) y queso (Bentabol *et al*, 1994). Para medir la ingesta diaria de HCB en la población catalana, Falcó *et al* (2004) determinaron las concentraciones de HCB en muestras de comida en siete ciudades, entre junio y agosto del 2000. En general, los residuos de HCB resultaron ser bastante bajos excepto para los productos de consumo diario (0,869 ng/g de peso húmedo). En 1994, un estudio realizado en la población de Flix (Ribera del Ebro, Tarragona) puso en evidencia que sus habitantes presentaban unas concentraciones séricas muy elevadas de HCB debido a la proximidad a una empresa electroquímica (Sala *et al*, 1999). Asimismo se observó que los niños nacidos en dicha población entre 1997 y 1999 presentaban, en el momento de nacer, concentraciones muy elevadas de HCB, así como concentraciones detectables de PCB y p,p'DDE en sangre (Sala *et al*, 2001). Aunque los niveles de contaminación por HCB en esta población continúan siendo elevados, se ha comprobado que las mujeres de 18-40 años presentaron concentraciones en sangre venosa un 61% más bajas en 1997-1999 que en 1994 (4,1 ng/mL frente a 10,6 ng/mL). Las concentraciones de p,p'DDE y lindano también mostraron esta tendencia a la baja, aunque su disminución no fue estadísticamente significativa (Ribas-Fitó *et al*, 2003). Otros estudios han encontrado también niveles de HCB en la población española (Barcelona). Por ello, a pesar de que la exposición ha sido reducida, la población estudiada aún acumula cantidades significativas de este posible carcinógeno (To-Figueras *et al*, 1986; To-Figueras *et al*, 1995).

El HCB es muy persistente en el medio ambiente y sus efectos en animales de laboratorio resultan ser los siguientes: alteración de la función ovárica, disminución de la fertilidad y disminución del peso de ambas vesículas seminales y de la próstata ventral (Elissalde y Clark, 1979; Foster *et al*, 1996; Muller *et al*, 1978). La exposición en niños puede afectar el desarrollo reproductivo, físico y mental. Se ha demostrado que las muestras de tejido de niños con criptorquidismo presentaban elevados niveles de HCB en comparación con sus pacientes controles (Hosie *et al*, 2000). Otro estudio sugiere que, tanto *in vivo* como *in Vitro*, el HCB agoniza débilmente la acción de los andrógenos y, como consecuencia, bajos niveles de HCB

incrementan la acción de los andrógenos mientras que altos niveles la reducen (Ralph *et al*, 2003).

1.4.8. Vinclozolina

La vinclozolina es un fungicida sistémico del grupo de las dicarboximidias. Es efectiva en el control de enfermedades causadas por las especies *Botrytis cinerea*, *Sclerotinia sclerotiorum* y *Monilinia*. Su uso como fungicida ha estado registrado en EEUU desde 1981. Los fungicidas del grupo de las dicarboximidias han sido ampliamente usados en Europa para proteger uvas, frutas, vegetales, plantas ornamentales, lúpulo y césped del daño de los hongos (Rankin *et al*, 1989). La vinclozolina se aplica típicamente en forma de spray. Se estima que la exposición a vinclozolina es de 2 µg/kg/día a través de la ingesta, aunque la exposición ocupacional puede ser mayor (Flynn *et al*, 2003). La población general puede estar expuesta a vinclozolina y sus metabolitos a través de la dieta (EPA R.E.D. FACTS, October 2000). Por ejemplo, el vino tinto, los kiwis (0,47 mg/kg) y otros productos alimenticios contienen residuos de vinclozolina (Lehotay SJ., 2002; Oliva *et al*, 1999).

En el año 2000, Vanni y colaboradores propusieron al compuesto 3,5-dicloroanilina (3,5-DCA) como producto final de la degradación de los fungicidas dicarboximídicos. Su determinación aún no ha sido prevista por los políticos. Para evitar la reintroducción de sustancias potencialmente carcinogénicas en el ciclo productivo agrario, el análisis de residuos de fungicidas y sus metabolitos es importante ya que muchas veces su acción tóxica es superior a la del compuesto original (Vanni *et al*, 2000).

Actualmente, la EPA considera que el riesgo carcinogénico atribuible a la vinclozolina a través de la dieta se debe al compuesto 3,5-DCA, que es también un metabolito común de la degradación de otros dos fungicidas, iprodiona y procymidona. El anillo 2,4-oxazolidinediona de la vinclozolina sufre un proceso de hidrólisis (Clark, 1983) resultando dos productos, M1 y M2, identificados por Szeto *et al* en 1989 (Szeto *et al*, 1989 a,b,c). Aunque la conversión de vinclozolina a M1 es irreversible, la conversión a M2 no lo es. La vinclozolina y sus metabolitos son potencialmente muy móviles en el suelo y en el agua. La vida media del total de residuos (vinclozolina más metabolitos que contienen dicloroanilina) es de 179 hasta más de 1000 días. La persistencia del total de los residuos parece ser atribuible a la resistencia que presenta la 3,5-DCA a su degradación.

Los efectos de la exposición *in vivo* a vinclozolina están mediados por la formación de los metabolitos antiandrogénicos M1 y M2 debido a que la competición de la vinclozolina por el receptor de andrógenos es muy débil. En el caso de los metabolitos M1 y M2 ésta competencia es del orden de 10 a 100 veces más efectiva que la de la vinclozolina (Kelce *et*

al, 1994). Por tanto, cualquier medida del riesgo potencial de la vinclozolina en salud debe incluir el estudio, no sólo del compuesto parental sino también de sus productos de hidrólisis encontrados en la tierra, las plantas y los animales expuestos.

Los efectos más dramáticos que ejerce la vinclozolina ocurren durante las etapas de desarrollo de los animales (Gray *et al*, 2001) (etapa pre o neonatal). Destacan entre ellos: hipospadias, testículos ectópicos y agénesis de la próstata ventral. En las hembras, por el contrario, la descendencia resulta ser fenotípicamente normal (Gray *et al*, 1994). La exposición a 50 mg de vinclozolin/kg por día durante el desarrollo (día gestacional 14 a día postnatal) causa infertilidad y reduce la cantidad de espermatozoides eyaculados en la descendencia de machos adultos debido fundamentalmente a hipospadias severas. Sin embargo, la fertilidad no se ve afectada en ratas macho adultas tras una prolongada y alta exposición (100 mg/kg por día durante 25 semanas) (Fail *et al*, 1995). Estos resultados indican que el feto es particularmente sensible a disruptores endocrinos tipo vinclozolina. Por otra parte, la exposición peripuberal a vinclozolina en ratas retrasa la pubertad, inhibe el desarrollo de los tejidos dependientes de andrógenos y altera otras funciones dependientes de los andrógenos (Monosson *et al*, 1999). En peces se alteran también el desarrollo testicular y la gametogénesis (Kiparissis *et al*, 2003), además de causar desmasculinización (Baatrup *et al*, 2001), y en aves se modifica el comportamiento reproductivo y endocrinológico (McGary *et al*, 2001).

En ensayos *in Vitro* de estrogenicidad, androgenicidad y actividad aromatasa, la vinclozolina reacciona como un potente antagonista de receptor de andrógenos (Wong *et al*, 1995; Wilson, 1978; George *et al*, 1988; Mizokami *et al*, 1994; Lubahn *et al*, 1988a; Brown *et al*, 1989; Mahtani *et al*, 1991; Wilson *et al*, 1992; Quarmby *et al*, 1990; Jenster *et al*, 1991; Lubahn *et al*, 1988b; Chang *et al*, 1988; Trapman *et al*, 1988; Tilley *et al*, 1989; Lubahn *et al*, 1989; Bentvelsen *et al*, 1994; Kelce *et al*, 1994). Existe también evidencia de que la vinclozolina puede afectar el desarrollo de la función del sistema neuroendocrino ya que se ha demostrado en ratas que la exposición a vinclozolina durante la etapa neonatal podría afectar el comportamiento durante el juego (Hotchkiss *et al*, 2003).

En humanos, las disfunciones al nacimiento más comúnmente observadas son consecuencia de la inhibición del receptor de andrógenos y tienen como efecto alteraciones en el tracto reproductor masculino (Sweet *et al*, 1974). Hipospadias se ha ligado a exposición fetal de compuestos estrogénicos durante el primer trimestre (Henderson *et al*, 1976). Otro problema que los antiandrógenos ambientales como la vinclozolina pueden exacerbar es el aumento de la incidencia de cáncer de mama en mujeres (Kelce *et al*, 1997). Los andrógenos son

naturalmente antiestrogénicos en el tejido mamario y suprimen el crecimiento tanto de las células normales como cancerígenas en la mama. Los antiandrógenos naturales pueden interferir con esta acción. Además, la vinclozolina y/o sus metabolitos se han encontrado asociados con tumores testiculares (células de Leydig) (Yu *et al*, 2004). Por otra parte, varios grupos de investigadores han mostrado un descenso importante de la calidad espermática en adultos de poblaciones específicas, expuestas a sustancias con actividad estrogénica y un incremento en las anomalías del semen (Nelson *et al*, 1974; Leto *et al*, 1981; Bostofte *et al*, 1983; Carlsen *et al*, 1992; Skakkebaek *et al*, 1994; Auger *et al*, 1995). Ello sugiere para la vinclozolina un papel antiandrogénico.

2. OBJETIVOS

Aunque los pesticidas han beneficiado la producción agrícola siendo una gran solución en la lucha contra el hambre y el combate de enfermedades humanas y animales, el uso continuado y abusivo, unido a la pobreza de las normas de prevención, han determinado la aparición de problemas para la salud humana y la supervivencia de especies animales y vegetales. Por todo ello, se hace necesaria la adopción de programas de carácter preventivo y de control que disminuyan la exposición de las personas en riesgo y la contaminación ambiental debida a pesticidas. En este sentido, es importante el diseño e implementación de estrategias de información, sensibilización y capacitación profesional a los usuarios de dichos productos, así como la monitorización de estos individuos y las poblaciones que se incluyen.

Para poder estimar el riesgo real que los residuos de pesticidas suponen para la salud humana, es necesario poseer una serie de conocimientos referentes a los factores que determinan dicho riesgo. Estos conocimientos son básicamente de tres tipos: i) datos suficientes sobre la toxicología de la materia activa y sus metabolitos; ii) conocimiento de los contenidos reales en residuos de los productos alimenticios y proporción en la que los distintos alimentos tratados entran en la dieta alimenticia, para de esta manera, establecer el nivel de exposición de las personas; iii) información sobre el grado de exposición de la población de riesgo y la susceptibilidad particular de estos individuos.

El análisis de la exposición a pesticidas organoclorados mediante la cuantificación de los mismos y la identificación de las posibles causas que pudieran condicionar la exposición,

define el ámbito de conocimiento científico en el que se enmarca la investigación propuesta, cuya **hipótesis** principal recae en la influencia que los hábitos de vida, historial familiar, hábitat y actividad laboral, tienen sobre acumulo de pesticidas en el transcurso de la vida.

La presente tesis doctoral se ha planteado para con los siguientes objetivos:

1. Investigar el grado de exposición a pesticidas organoclorados de los hombres jóvenes del sureste peninsular, mas específicamente de la provincia en Almería, por ser ésta la zona de cultivos intensivos más extensa de Europa.
2. Analizar como las características sociodemográficas, historial de los padres y hábitos de vida pueden condicionar el grado de exposición.
3. Establecer cual de las dos formas de expresión de los niveles de pesticidas en muestras de suero utilizadas en la bibliografía científica (ng/mL de suero y ng/g de lípido) nos permite una mayor precisión en la expresión y comparación de los resultados.
4. Comparar los niveles de exposición referidas en publicaciones previas con los resultados obtenidos en esta investigación, con el fin de establecer la efectividad de las normas propuestas por las entidades reguladoras de sustancias químicas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Con objeto de responder a los objetivos planteados por este trabajo se procedió al reclutamiento de una población de hombres jóvenes de edad media 21 años en la provincia de Almería, durante el periodo octubre del 2002 a noviembre del 2003. Todos los sujetos reclutados fueron sometidos a una encuesta epidemiológica que recogía variables sobre historial de los padres, salud, estilo de vida y condiciones de trabajo; y se obtuvieron muestras de sangre a las que posteriormente se analizó el contenido de pesticidas organoclorados.

3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se reclutaron para el estudio un total de 280 jóvenes de la provincia de Almería que acudieron a la convocatoria de nuestro estudio, aunque por diversas razones, no fue posible la inclusión de todos ellos. Así, 19 participantes (6,8%) se descartaron porque los datos recogidos estaban incompletos. Otro 20% de las muestras no fueron analizadas por no cumplir con algunos de los criterios de recogida, transporte y almacenamiento. De modo que finalmente, el tamaño muestral de este trabajo ha sido de 224 participantes (80% del total reclutado) en los que se completaron los resultados del análisis químico y 261 jóvenes

(93,21% de los reclutados) de los que se obtuvo la encuesta epidemiológica en forma correcta.

La edad media de los participantes en este estudio corresponde a 20,75 años, con un rango de 18 a 23 años; todos ellos fueron previamente informados de los objetivos propuestos por nuestra investigación, consintiendo participar en el proyecto y firmando la hoja de consentimiento y participación. La confidencialidad de los datos se ha mantenido en todo momento separando la información recogida de los datos filiación de los participantes.

A cada uno de los jóvenes se les realizó la encuesta diseñada con el fin de recoger todas las variables de influencia sobre la bioacumulación de los compuestos organoclorados y se les tomó muestras de sangre y semen para su posterior análisis químico y morfológico, respectivamente.

3.2. ENCUESTA

La toma de datos sobre los factores de riesgo y exposición de cada participante se ha realizado mediante una encuesta llevada a cabo por un encuestador adiestrado durante las jornadas de reclutamiento. Cada encuesta lleva un código de identificación idéntico al asignado a las muestras de sangre y semen, dicho cuestionario está estructurado en distintas secciones (ver anexo I):

a) Sección / preguntas generales

Recoge las variables habituales de salud general al momento de nacer, fecha de nacimiento, tipos de residencia (rural / urbana) e historial de los padres.

b) Sección / condiciones de salud

Se recopilan datos sobre tratamientos médico-quirúrgicos, complicaciones genitourinarias y vida sexual.

c) Sección / estilo de vida y condiciones de trabajo

Aporta datos sobre hábitos de tabaquismo, consumo de alcohol y otras sustancias, incluyendo edad del comienzo y cantidades diarias / semanales; ocupación (clasificada según el grado de exposición a sustancias químicas) y nivel de escolaridad.

3.3. OBTENCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Las muestras de sangre y semen fueron obtenidas en las instalaciones de la Universidad de Almería, en un recinto especialmente acondicionado para este fin. Tras la recolección, las muestras de sangre fueron centrifugadas para la obtención del suero que posteriormente fue transvasado a viales de congelación codificados y mantenidos a -70°C hasta su análisis. El volumen aproximado de suero obtenido tras la centrifugación fue de 4 mL. A cada muestra se le asignó un número del 1 al 300 según la fecha del muestreo para codificar e identificar a los participantes.

3.4. EXPLORACIÓN FÍSICA

Todos los sujetos reclutados fueron sometidos a exploración física por un clínico experto. La exploración se centró en el aparato genitourinario, recogiendo información sobre el índice de Tanner, desarrollo peneano y testicular. El volumen testicular fue calculado con la ayuda de un orquidómetro.

También se recogió información sobre la longitud de los dedos de la mano derecha mediante el dibujo de croquis de la misma, sobre papel milimetrado

3.5. ANÁLISIS DEL RESIDUO DE PESTICIDAS EN SUERO HUMANO

El método más utilizado para el análisis de xenobióticos lipofílicos en suero humano es la extracción líquido-líquido en el que se separan por su polaridad los pesticidas organoclorados objeto de análisis. Para la extracción se ha utilizado una mezcla de disolventes compuesta por éter-etílico y hexano. En la técnica se pueden distinguir dos etapas. En la primera se realiza una extracción de los compuestos liposolubles acompañados de impurezas, en la etapa siguiente se purifica este extracto (Moreno Frías *et al*, 2001).

3.4.1 Extracción

1. Se toman 4 mL de la muestra de suero humano y se coloca en un tubo de ensayo con tapón de teflón.
2. Se añaden 2 mL de metanol, para precipitar las proteínas, se agita y se centrifuga durante 10 minutos a 3000 rpm.
3. Al sobrenadante, se añaden 5 mL de éter etílico-hexano 1:1 y se agita con fuerza. La operación de extracción se repite tres veces.
4. Se separan las fases orgánicas reduciendo a 2 ó 3 mL en corriente de nitrógeno.
5. Al residuo obtenido se le añade 0,5 mL de H₂SO₄ de alta pureza. Se agita fuertemente y se centrifuga 10 minutos a 3000 rpm separando la fase orgánica.
6. La fase acuosa se extrae dos veces más con 1 mL de hexano.
7. Se toman las fases orgánicas y se desecan en corriente de nitrógeno.

3.5.2. Purificación

La purificación se realiza mediante cromatografía en columna utilizando cartuchos sep-pack (Waters®) rellenos de sílice. El extracto orgánico obtenido se redisuelve en 5 mL de hexano, se pasa por los cartuchos y se eluye primero con 10 mL de hexano y luego con 10 mL de la mezcla constituida por hexano:metanol:isopropanol en proporción 45:40:15. Una vez eluido todo el disolvente, se reduce hasta sequedad en corriente de nitrógeno. De esta forma se obtiene un residuo, que contendrá los pesticidas organoclorados contaminantes del suero ya preparado para ser analizado por GC/DCE.

Con la fase móvil constituida por la mezcla anteriormente dicha se obtienen unas recuperaciones mucho mayores para endosulfán que si se eluye sólo con hexano, mientras que los demás organoclorados se mantienen en porcentajes de recuperación próximos al 90% utilizando como eluyente hexano (Crespo, 2001). Las recuperaciones obtenidas, para los isómeros del endosulfán y sus metabolitos, con la mezcla y con hexano se representan a continuación.

Pesticidas	Recuperación(%)	
	Hexano	Hexano:metano:isopropanol
Endosulfán-I	36,51	93,30
Endosulfán-II	7,24	85,15
Endosulfán-éter	15,15	81,98
Endosulfán-lactona	86,45	88,71
Endosulfán-diol	78,92	65,36
Endosulfán-sulfato	4,80	93,20

Porcentajes de recuperación para isómeros del endosulfán

3.5.3 Metodología cromatográfica

El método utilizado para determinar el residuo de pesticidas organoclorados es la cromatografía de gases con detector de captura de electrones (DCE). Ello se debe a que las moléculas de los mismos contienen en su estructura átomos de cloro que responden muy bien a dicho detector. Se ha trabajado con un cromatógrafo de gases Varian-3350 (EE.UU) con detector de captura de electrones (^{63}Ni) y el sistema Millennium Chromatography Manager como software, siguiendo las condiciones de trabajo que se describen a continuación:

Detector: captura de electrones, T de 300° C.

Inyector: T de 250° C.

Gas portador: Nitrógeno, flujo de 40 mL/minuto.

Volumen de inyección: 1 μl .

Programa:

T inicial 130° C (1 min)

Rampa de 20° C/min. hasta 150° C

Rampa de 10° C/min. hasta 200° C

Rampa de 20° C/min. hasta 260° C (20 min)

Para la técnica cromatográfica se ha empleado una columna de referencia comercial: CP-Sil 8 CB LB/MS # CP5860; de metil silicona, para cromatografía de gases de longitud 30m, diámetro exterior 0.25mm y diámetro interior 0.25 μm de Varian.

3.5.4. Análisis cuantitativo

3.5.4.1. Método del patrón interno

Con objeto de que el análisis cromatográfico fuese cuantitativo se siguió el método del patrón interno. Para ello, se seleccionó un compuesto químico con características analíticas y comportamiento similar al de los pesticidas organoclorados, con un tiempo de retención situado en el punto intermedio del cromatograma realizado con las sustancias problema, con una elevada calidad analítica y un grado de pureza superior al 99 %. La sustancia elegida como patrón interno para realizar los análisis de las muestras es la p,p'-diclorobenzofenona, debido a que cumple todos los requisitos anteriormente enunciados. La disolución patrón se preparó a una concentración de 10 µg/mL en hexano y a partir de aquí, se procedió a realizar las diluciones correspondientes, hasta una concentración de 1µg/mL. Se inyectó en el cromatógrafo de gases 1 µl y se obtuvo un tiempo de retención medio de $10.062 \pm 0,0226$ min.

3.5.4.2. Comportamiento analítico del patrón interno

Se inyectó 1 µl de la disolución en hexano de la p,p'-diclorobenzofenona (concentración 1 µg/mL), en diez ensayos consecutivos para comprobar la reproducibilidad de los resultados obtenidos en las condiciones cromatográficas establecidas. El área media obtenida y su correspondiente desviación estándar fue de $7.456.239 \pm 33.398$

3.5.4.2.1. Cálculo de la curva de calibrado

Para la determinación de la curva de calibrado de la p,p'-diclorobenzofenona se prepararon disoluciones de concentración comprendidas entre 0,2 µg /mL -1,5 µg /mL en hexano.

El valor medio de las áreas deducidas a partir de 10 medidas concordantes para cada concentración, así como su tratamiento estadístico se recoge en la siguiente tabla. La figura 3.1 muestra la recta de calibrado de la p,p'-diclorobenzofenona, así como la ecuación de la recta.

Calibración para *p,p'*-diclorobenzofenona

Concentración $\mu\text{g/mL}$	Área	Desviación estándar
0.2	2856234	136659.1
0.5	4789514	203927.9
0.7	5765319	237871.3
1.0	7456239	266178
1.5	10256423	320562.4

N=10

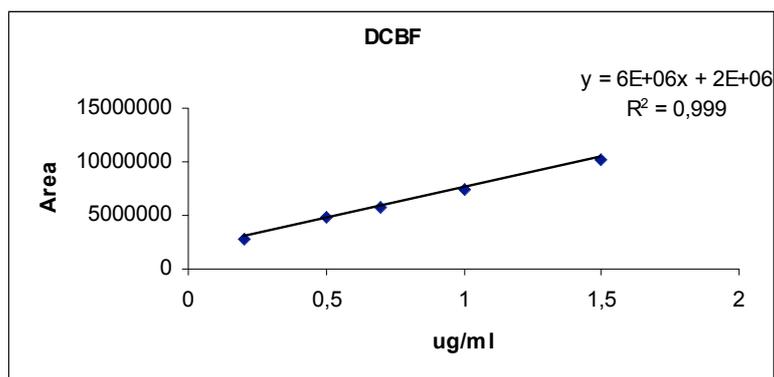


Fig 3.1: Curva de calibrado para *p,p'*-diclorobenzofenona

3.5.4.2.2. Cálculo de los tiempos de retención

Partiendo de disoluciones del orden de $0,01 \mu\text{g/mL}$ se determinaron los tiempos de retención medios de cada uno de los productos. El volumen de inyección $1\mu\text{l}$. Las siguientes tablas muestran la media de los tiempos de retención (TR) de 10 medidas para cada producto junto con la desviación estándar, para un patrón interno con tiempo de retención $10,062 \pm 0,0245$.

Producto	TR \pm DE
HCB	7.7014 ± 0.0198
Lindano	8.2317 ± 0.0182
Vinclozolina	9.1433 ± 0.0218
Aldrín	9.9643 ± 0.0223
Dieldrín	11.6035 ± 0.0261
Endrín	12.0240 ± 0.0269
Metoxicloro	14.3061 ± 0.0315
Mirex	16.3728 ± 0.0355

Tiempos de retención (min)

Producto	TR±DE
p,p'DDE	11.3821 ± 0.0257
o,p'DDD	11.5089 ± 0.0263
o,p'DDT	12.2374 ± 0.0276
p,p'DDT	12.9648 ± 0.0288

Tiempos de retención (min.)

Producto	TR±DE
E. éter	9.0105 ± 0.0202
E. lactona	10.4946 ± 0.0232
E. diol	10.8327 ± 0.0239
Endosulfán I	11.1336 ± 0.0252
Endosulfán II	12.2072 ± 0.0283
E. sulfato	12.9860 ± 0.0355

Tiempos de retención (min.)

3.5.4.2.3. Reproducibilidad del método cromatográfico

Con objeto de definir la reproducibilidad del método cromatográfico propuesto, se procesaron muestras de sueros en las condiciones antes descritas, de forma repetida, efectuándose diez medidas de cada muestra y calculándose las concentraciones medias y otros parámetros representativos de la reproducibilidad del método cromatográfico. Los valores obtenidos se representan a continuación.

Pesticida	C (ng/g grasa) ± D.E.	C.V. (%)	E.E.	E.R. (%)	C±E.E.
Lindano	40,37 ± 0,68	0,15	0,25	0,11	40,37 ± 0,25
E-diol	5,77 ± 0,83	0,14	0,31	0,10	5,77 ± 0,31
Endo-éter	0,44 ± 0,10	0,23	0,03	0,16	0,44 ± 0,03
p,p' DDE	801,17 ± 26,32	0,03	8,32	0,02	801,1 ± 8,32
Aldrín	18,72 ± 2,12	0,11	0,86	0,09	18,72 ± 0,86
Dieldrín	9,69 ± 1,43	0,14	0,54	0,10	9,69 ± 0,54

C.V: coeficiente de variación; E.E: error estándar; E.R: error relativo.

3.5.5. Límite de detección y límite de cuantificación

Con objeto de fijar una base para obtener uniformidad en la adquisición y evaluación de datos analíticos en la determinación de contaminantes medio ambientales Mac Dougall *et al.* (1980) propusieron dar respuesta a dos conceptos analíticos diferenciados, denominados límite de detección y límite de cuantificación. El límite de detección se define como un número expresado en unidades de concentración (o cantidad) que describe el más bajo nivel de concentración (o cantidad) de un elemento que se puede determinar analíticamente (Long *et al.*, 1983). Para la determinación de dicho límite deben realizarse, de modo general, medidas en blanco con objeto de definir las diferencias estadísticas pertinentes en estas condiciones, la media del valor de la respuesta del blanco, X_B , se puede calcular de acuerdo con la expresión:

$$X_B = \frac{\sum_{j=1}^{n_B} X_{Bj}}{n_B}$$

Siendo n_B el número de medidas en blanco.

Desviación estándar expresada como:

$$\sigma = \frac{\sum (X_{Bj} - X_B)^2}{(n_B - 1)}$$

Un valor n_B de igual a 20 se considera según los autores citados y la IUPAC como adecuado para validar la desviación estándar.

Finalmente, para definir el límite de detección en concentraciones cualesquiera (C_L), la IUPAC ha considerado que:

$$X_L = X_B + K \sigma_B$$

Si se hace $K=3$, el nivel de confianza definido estadísticamente es del orden del 99,86%. Este valor ($K=3$) ha sido, por ello, utilizado para el cálculo de los límites de detección en nuestro trabajo.

Por otra parte, el límite de cuantificación debe establecerse según un criterio estricto que nos lleva a situar la región de cuantificación claramente por encima del límite de detección.

De acuerdo con su definición, el límite de cuantificación está localizado por encima de la media del blanco de acuerdo con la expresión:

$$St - Sb \geq Kq \cdot \sigma$$

Relación en la que Sb es la medida en blanco. Como quiera, por último, que el valor mínimo de la constante Kq se recomienda que sea igual a 10, parece claro que St (sea apreciable) será:

$$St \geq (Sb + 10)$$

La tabla siguiente representa, a este respecto, las regiones de medida analítica relacionados con σ .

<u>Señal del analito (Sx)</u>	
$< 3 \sigma$	analito no detectado
3σ a 10σ	región de detección
$> 10 \sigma$	región de cuantificación

Regiones de medida analítica

Pues bien, de acuerdo con los anteriores criterios se han determinado para cada uno de los pesticidas organoclorados analizados los límites de detección y cuantificación en las condiciones de trabajo establecidas de acuerdo con la realización de 20 medidas concordantes.

Las siguientes tablas recogen los límites de detección para las diferentes familias de pesticidas organoclorados.

Compuesto químico	Límite detección ng/mL
HCB	0.5
Lindano	0.5
Vinclozolina	0.5
Metoxicloro	0.5
Mirex	0.5

Compuesto químico	Límite detección ng/mL
Aldrín	0.5
Endrín	1.5
Dieldrín	0.5

Compuesto químico	Limite detección ng/mL
p,p'DDE	0.5
o,p'DDD	0.5
o,p'DDT	0.5
p,p'DDT	0.5

Compuesto químico	Limite detección ng/mL
E. éter	0.05
E. lactona	0.05
E. diol	0.25
Endosulfán I	0.25
Endosulfán II	1.0
E. sulfato	0.25

E: endosulfán

Las siguientes tablas recogen los límites de cuantificación para las diferentes familias de pesticidas organoclorados.

Compuesto químico	Limite cuantificación ng/mL
HCB	1.0
Lindano	1.0
Vinclozolina	1.0
Metoxicloro	1.0
Mirex	1.0

Compuesto químico	Limite cuantificación ng/mL
Aldrín	1.0
Endrín	3.0
Dieldrín	1.0

Compuesto químico	Limite cuantificación ng/mL
p,p'DDE	1.0
o,p'DDD	1.0
o,p'DDT	1.0
p,p'DDT	1.0

Compuesto químico	Limite cuantificación ng/mL
E. éter	0.1
E. lactona	0.1
E. diol	0.5
Endosulfán I	0.5
Endosulfán II	2.0
E. sulfato	0.5

E: endosulfán

3.5.5. Curvas de calibrado de los pesticidas organoclorados

A partir de una disolución 1 $\mu\text{g/mL}$ de patrón interno en hexano se prepararon disoluciones de cada uno de los pesticidas organoclorados en concentraciones conocidas. Se inyectó 1 μL de cada una de ellas en el cromatógrafo de gases y se realizaron las curvas de calibrado a partir de diez ensayos por concentración. Los valores medios, así como el tratamiento estadístico correspondiente para cada uno de los pesticidas, se recoge en las siguientes tablas. Las curvas de calibrado al igual que las ecuaciones de la recta se recogen en las figuras 3.2. a 3.19. (C1= concentración del pesticida, C0= concentración del patrón interno, A1= área del pesticida y A0= área del patrón interno).

Calibración para hexaclorobenceno

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.01	0.1515	0.0075
0.02	0.2954	0.0125
0.05	0.6012	0.0240
0.07	0.8414	0.0335

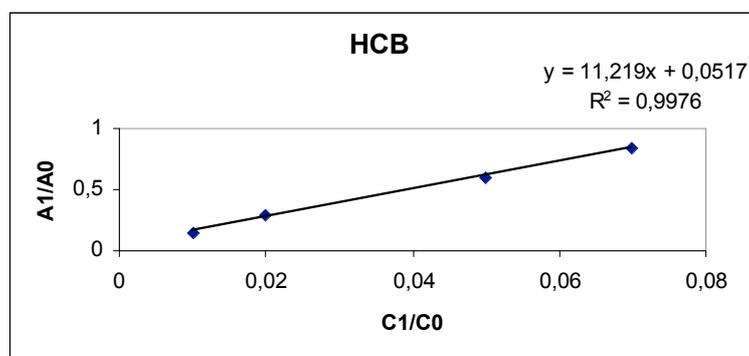
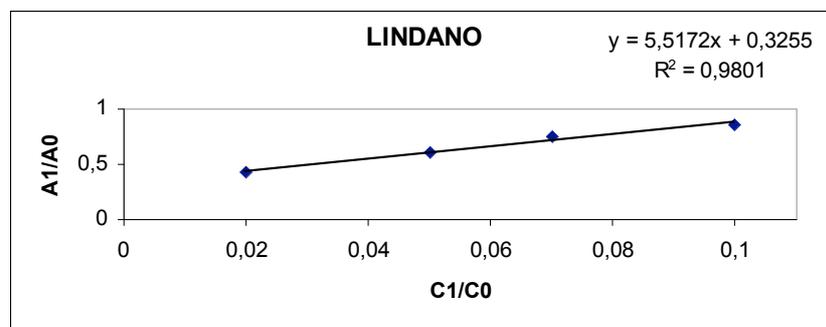


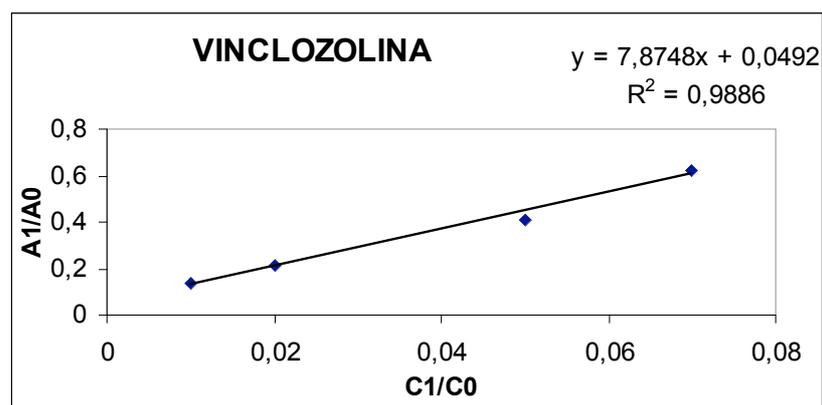
Fig 3.2. Curva de calibrado para hexaclorobenceno

Calibración para lindano

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.02	0.4215	0.0209
0.05	0.6021	0.0255
0.07	0.7485	0.0317
0.1	0.8539	0.0423

**Fig 3.3.** Curva de calibrado para lindano*Calibración para vinclozolina*

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.01	0.1336	0.0066
0.02	0.2132	0.0090
0.05	0.4097	0.0163
0.07	0.6215	0.0247

**Fig 3.4.** Curva de calibrado para vinclozolina

Calibración para metoxicloro

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.001	0.0870	0.0039
0.01	0.1023	0.0042
0.05	0.2135	0.0079
0.1	0.3212	0.0011

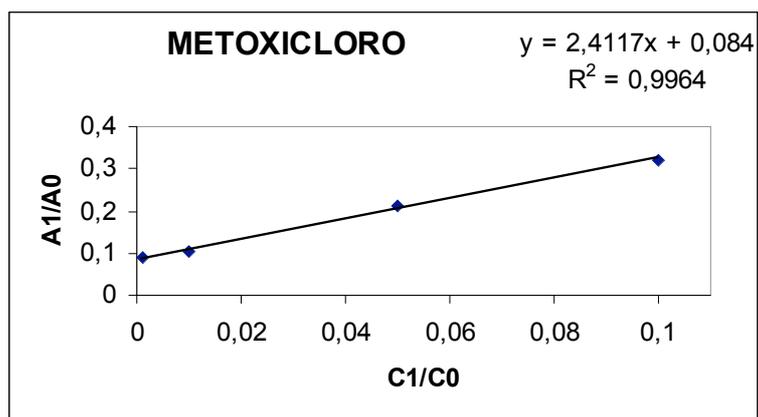


Fig 3.5. Curva de calibrado para metoxicloro

Calibración para mirex

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.001	0.1575	0.0075
0.01	0.1681	0.0076
0.05	0.3512	0.0144
0.1	0.5634	0.0217

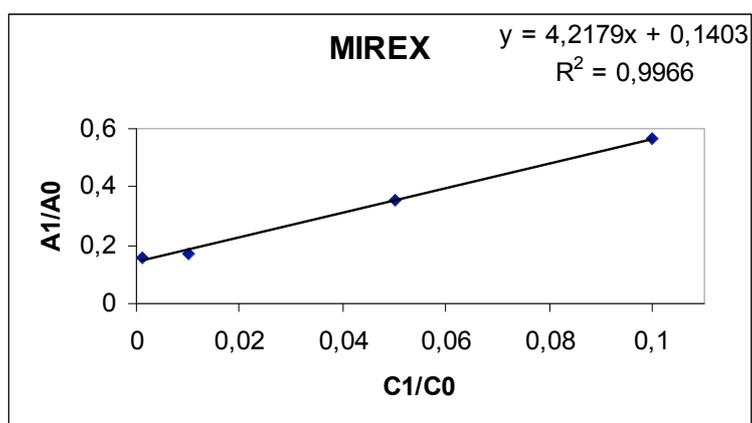


Fig 3.6. Curva de calibrado para mirex

Calibración para aldrín

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.01	0.1402	0.0069
0.02	0.3162	0.0130
0.05	0.5191	0.0206
0.07	0.7524	0.0299

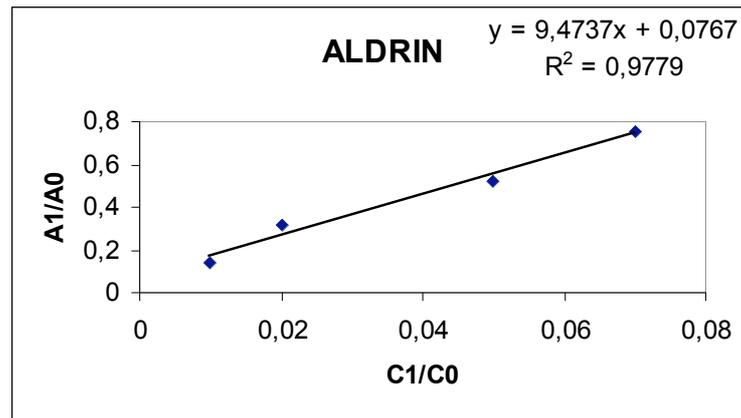


Fig 3.7. Curva de calibrado para aldrín

Calibración para endrín

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.01	0.18	0.0124
0.02	0.3379	0.0155
0.05	0.5736	0.0236
0.07	0.7952	0.0345

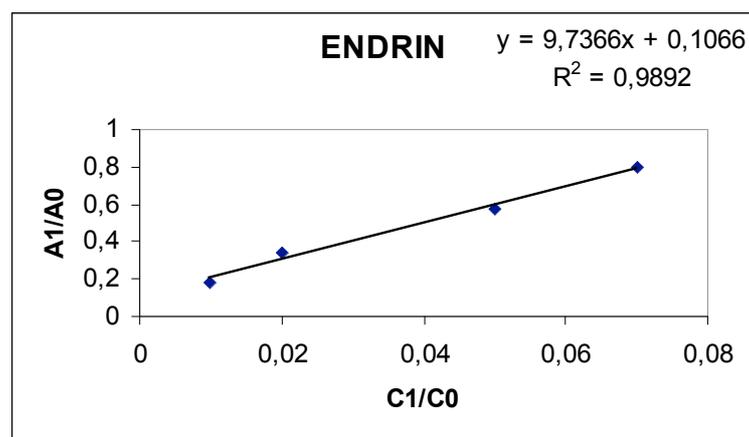
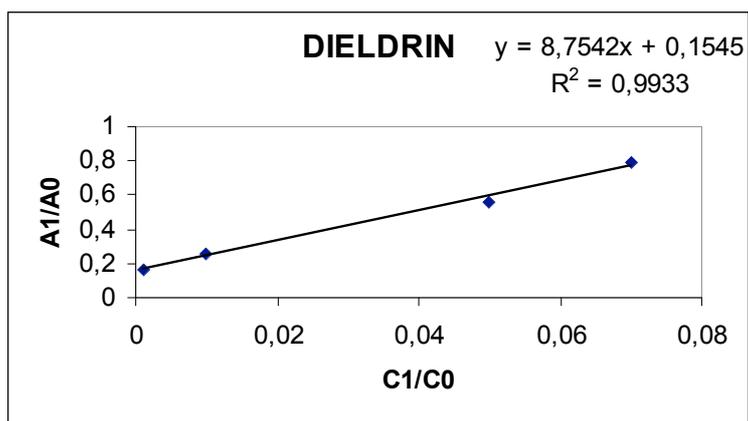


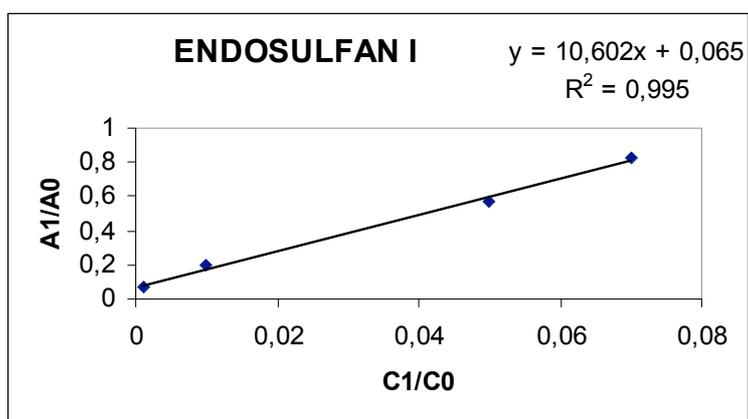
Fig 3.8. Curva de calibrado para endrín

Calibración para dieldrín

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.001	0.1657	0.0082
0.01	0.2501	0.0105
0.05	0.5591	0.0222
0.07	0.7896	0.0314

**Fig 3.9.** Curva de calibrado para dieldrín*Calibración para endosulfán I*

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.001	0.0642	0.0031
0.01	0.1937	0.0081
0.05	0.5660	0.0225
0.07	0.8247	0.0328

**Fig 3.10.** Curva de calibrado para endosulfán I

Calibración para endosulfán II

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.001	0.2596	0.0117
0.01	0.3393	0.0161
0.05	0.5736	0.0245
0.1	0.9154	0.0337

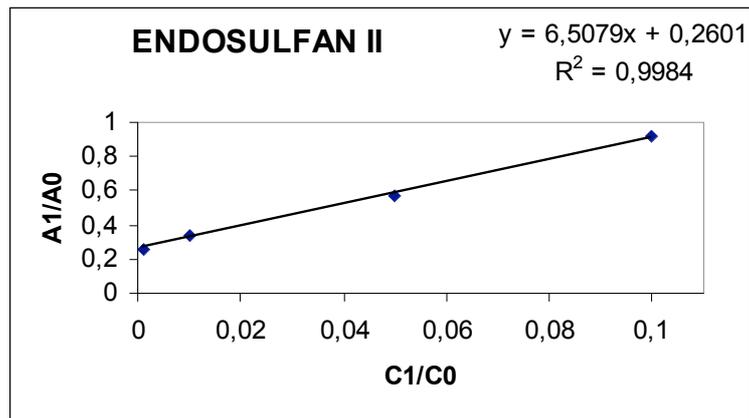


Fig 3.11. Curva de calibrado para Endosulfán II

Calibración para endosulfán diol

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.01	0.0560	0.0028
0.02	0.3015	0.0128
0.05	0.5993	0.0239
0.07	0.8945	0.0321

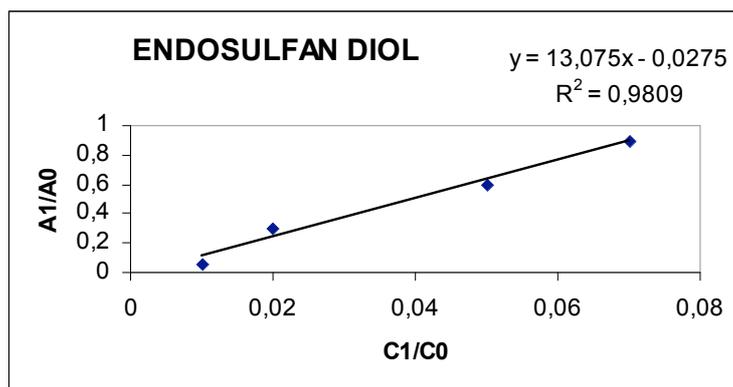


Fig 3.12. Curva de calibrado para endosulfán diol

Calibración para endosulfán lactona

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.01	0.3763	0.0186
0.05	0.6002	0.0254
0.07	0.7122	0.0283
0.1	0.8049	0.0321

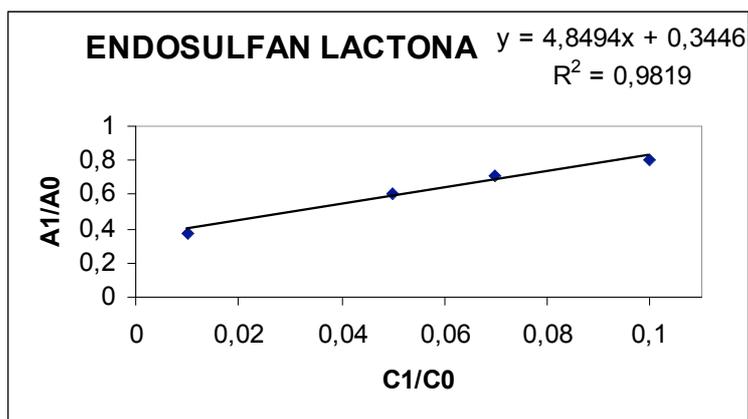


Fig 3.13. Curva de calibrado para endosulfán lactona

Calibración para endosulfán eter

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.01	0.5489	0.0272
0.05	0.6654	0.0281
0.07	0.7451	0.0296
0.1	0.8016	0.0319

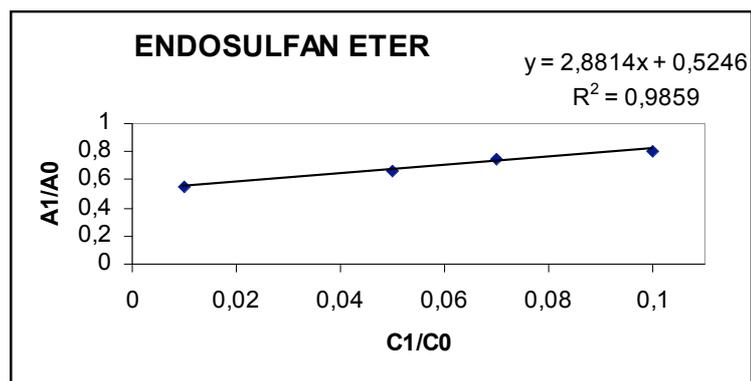


Fig 3.14. Curva de calibrado para endosulfán eter

Calibración para endosulfán sulfato

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.001	0.0992	0.047
0.01	0.1633	0.074
0.05	0.4857	0.02
0.1	0.7997	0.0285

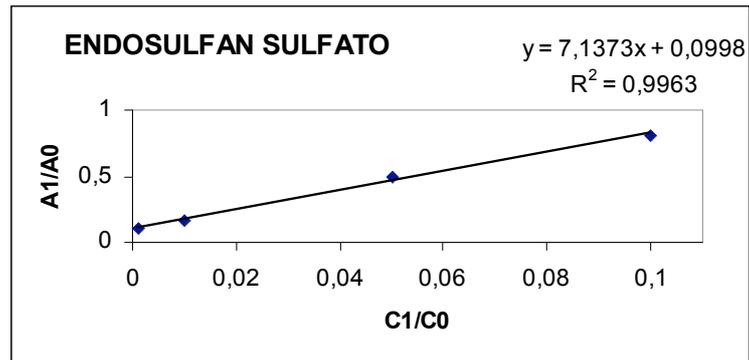


Fig 3.15. Curva de calibrado para endosulfán sulfato

Calibración para p,p' DDT

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.02	0.0992	0.047
0.05	0.1633	0.074
0.1	0.4857	0.02
0.15	0.7997	0.0285

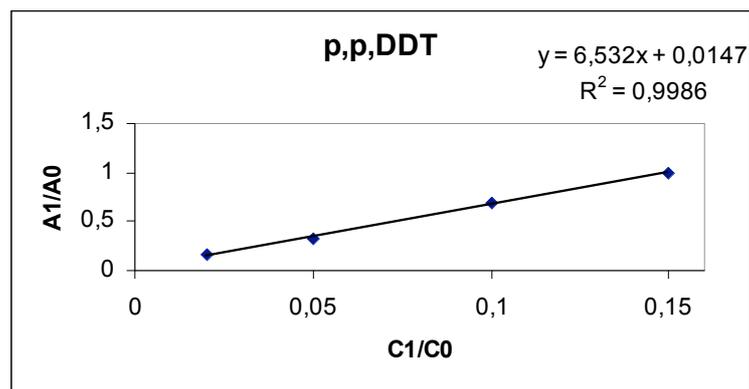


Fig 3.16. Curva de calibrado para p,p' DDT

Calibración para o,p'DDT

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.001	0.0584	0.0117
0.01	0.1358	0.0161
0.05	0.4124	0.0245
0.1	0.8424	0.0337

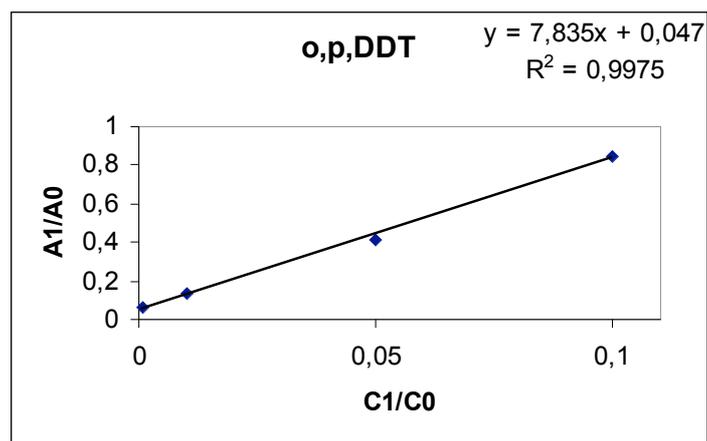


Fig 3.17. Curva de calibrado para o,p'DDT

Calibración para p,p'DDE

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.02	0.3126	0.0154
0.05	0.5769	0.0244
0.07	0.7896	0.0314
0.1	0.9485	0.0378

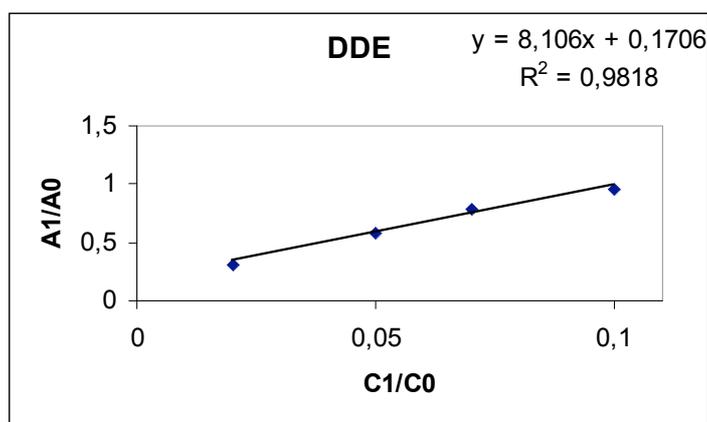


Fig3.18. Curva de calibrado para p,p'DDE

Calibración para o,p'DDD

C1/C0	A1/A0	Desviación estándar
0.01	0.1811	0.0082
0.1	0.5221	0.0234
0.15	0.6745	0.0276
0.2	0.8374	0.0331

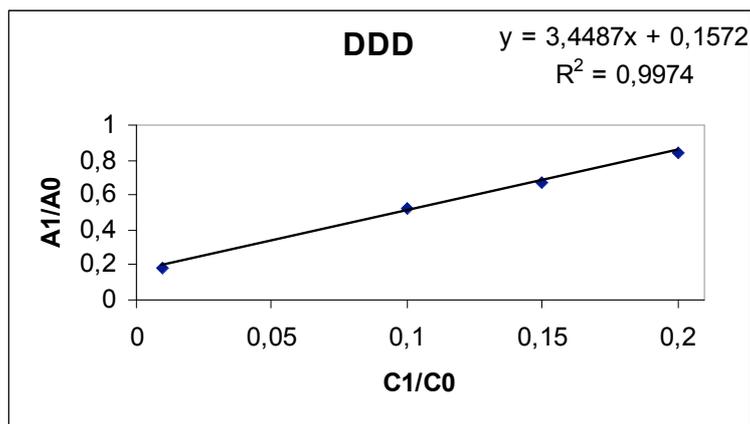


Fig 3.19. Curva de calibrado para o,p'DDD

3.5.6. Cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG/EM)

Todas las determinaciones cromatográficas basadas en la técnica de cromatografía de gases con detector de captura de electrones fueron confirmadas mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas. Las condiciones de trabajo del CG fueron:

Temperatura del horno: 50°C (2min), 30°C/min hasta 185°C (1 min), 2°C/min hasta 250°C y a 30°C/min hasta 300°C (5 min)

Temperatura del inyector: 250°C

flujo del inyector: 1mL/min

Temperatura de la trampa de iones del espectrómetro de masas 200°C

Temperatura del colector 50°C

Temperatura de la línea de transferencia 280°C

Voltaje de modulación axial 3.8 volts

gas portador helio (pureza 99,999%)

volumen de inyección 2 µL.

A continuación se presentan los tiempos de retención de cada uno de los pesticidas confirmados por cromatografía de gases-espectrometría de masas.

Pesticida	Tiempos de retención (min)
HCB	10.892
Lindano	11.741
Metoxicloro	31.482
Mirex	34.633

Pesticida	Tiempos de retención (min)
p,p'DDE	21.504
o,p'DDD	21.925
o,p'DDT	24.433
p,p'DDT	26.996

Pesticida	Tiempos de retención (min)
Aldrín	15.999
Endrín	23.102
Dieldrín	21.755

Pesticida	Tiempos de retención (min)
Endosulfán I	20.084
Endosulfán II	23.880
E. éter	
E. lactona	
E. diol	
E. sulfato	

E: Endosulfán

3.6 DETERMINACIÓN DE LÍPIDOS TOTALES EN MUESTRAS DE SUERO

Una alícuota de la muestra de suero obtenido fue analizada en su contenido de colesterol y triglicéridos, siguiendo la técnica de rutina del servicio de Biotecnología del Hospital de Poniente de Almería. Para expresar los valores de la concentración de residuo químico en función del contenido lipídico de las muestras se ha aplicado el siguiente algoritmo (Hoyer *et al*, 2001; Philips *et al*, 1989):

$$\text{Lípidos totales en suero (mg/mL)} = 2.27 \times \text{colesterol total (mg/mL)} + \text{triglicéridos (mg/mL)} + 0.623$$

Esta relación permite determinar un denominador para expresar la concentración de residuo en función de los lípidos del suero.

$$\text{Concentración de pesticida (ng/g lípido)} = \frac{10^3 \times \text{Concentrac. de pesticida (ng/mL suero)}}{\text{Lípidos totales en suero (mg/mL suero)}}$$

3.7. ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO Y ESTADÍSTICO

Para el tratamiento estadístico descriptivo, así como para el análisis bivalente se ha empleado el programa SPSS versión 12.

3.7.1. Variables del análisis químico

Concentración de cada uno de los 18 pesticidas analizados en suero: variable cuantitativa continua expresada en ng/mL de suero (ng/mL) y en ng/gramo de lípido, para esta última se ha calculado la cantidad de lípidos totales para cada muestra de suero (mg/dl de suero), según lo descrito en el apartado 3.4.5. Los pesticidas analizados fueron: o,p'DDT, p,p'DDT, o,p'DDD, p,p'DDE, metoxicloro, mirex, lindano, hexaclorobenceno (HCB), vinclozolina, aldrín, endrín, dieldrín, endosulfán-I, endosulfán-II, endosulfán-éter, endosulfán-lactona, endosulfán-diol y endosulfán-sulfato. En el caso del DDT se calculó la suma de las concentraciones del compuesto y sus metabolitos halladas en la muestra y referidas al p,p'DDE, expresándose como ΣDDTs en los resultados. De igual manera se ha procedido con el endosulfán y metabolitos, expresando la suma como Σ endosulfánes.

Cada una de las variables de concentración de pesticidas se ha expresado mediante el cálculo de la media, mediana, desviación estándar aritmética y los valores de mínimos y máximos. Los cálculos de los valores medios de los pesticidas se han hecho: i) considerando solo aquellos valores situados por encima del límite de cuantificación y expresando los resultados en ng/mL de suero y ng/g de lípidos y ii) considerando la totalidad de las muestras y asignando el valor de cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación y expresando los resultados en ng/mL de suero y ng/g de lípidos.

3.7.2. Variables de la encuesta epidemiológica

- **Edad:** variable cuantitativa continua calculada como años cumplidos hasta la fecha de la toma de las muestras.
- **Índice de masa corporal (IMC):** variable cuantitativa continua, se utilizó el índice de masa corporal $(IMC) = (\text{Peso en kg} / \text{altura en metros al cuadrado, kg/m}^2)$.
- **Salud general:** variable cualitativa policotómica, categorizada como: muy buena, buena y mala.
- **Tiempo de su gestación:** variable cualitativa policotómica con las categorías: pretérmino (< 36 semanas), a término (36 semanas) y postérmino (>36 semanas).
- **Residencia actual:** variable cualitativa dicotómica para la que se establecieron dos categorías: rural (poblaciones con un número inferior a 100.000 habitantes) y urbana (poblaciones con mas de 100.000 habitantes).
- **Enfermedades crónicas en algún periodo de la vida:** variable cualitativa dicotómica tipo SI/NO
- **Enfermedad relacionada con el tracto urinario:** variable cualitativa dicotómica tipo SI/NO.
- **Consumo de medicamentos en los últimos tres meses:** variable cualitativa dicotómica tipo SI/NO.
- **Consumo de alcohol:** variable cualitativa dicotómica tipo SI/NO.
- **Consumo de tabaco:** variable cualitativa dicotómica tipo SI/NO.
- **Número de cigarrillos al día:** variable cuantitativa, calculada como el número de cigarrillos fumados al día por los participantes que tenían el hábito.
- **Años de fumador:** variable cuantitativa, calculada como el número de años que el participante ha tenido el hábito de fumar.

- **Consumo de hachis:** variable cualitativa dicotómica tipo SI/NO.
- **Número de cigarrillos de hachis al día:** variable cuantitativa, calculada como el número de cigarrillos de hachis fumados al día.
- **Grado de escolaridad:** variable cualitativa policotómica, categorizada en estudios primarios, instituto y estudiante universitario.
- **percepción de exposición a sustancias químicas:** variable cualitativa policotómica, categorizada en: baja, media y alta.
- **Lugar de nacimiento del padre:** variable cualitativa dicotómica, para la que se establecieron dos categorías: rural (poblaciones con un número inferior a 100.000 habitantes) y urbana (poblaciones con más de 100.000 habitantes).
- **Lugar de nacimiento de la madre:** variable cualitativa dicotómica, para la que se establecieron dos categorías: rural (poblaciones con un número inferior a 100.000 habitantes) y urbana (poblaciones con mas de 100.000 habitantes).
- **Residencia de la madre en el embarazo:** variable cualitativa dicotómica, para la que se establecieron dos categorías: rural (poblaciones con un número inferior a 100.000 habitantes) y urbana (poblaciones con mas de 100.000 habitantes).
- **Madre fumadora en el embarazo:** variable cualitativa dicotómica tipo SI/NO.
- **Madre trabajadora en el embarazo:** variable cualitativa dicotómica tipo SI/NO.
- **Trabajo que desempeño la madre durante el embarazo:** variable cualitativa, policotómica, caracterizada como: ninguno, intelectual, manual y agrícola.

En las variables cualitativas, se calculó la frecuencia y el porcentaje de frecuencia para cada una de las categorías de la variable y en los casos de variables cuantitativas se consignan: la desviación típica, medias, medianas, máximos, mínimos.

3.7.3. Análisis bivariante

Los pesticidas analizados: o,p'DDT, p,p'DDT, o,p'DDD, p,p'DDE, metoxicloro, mirex, lindano, hexaclorobenceno (HCB), vinclozolina, aldrín, endrín, dieldrín, endosulfán-I, endosulfán-II, endosulfán-éter, endosulfán-lactona, endosulfán-diol y endosulfán-sulfato, así como Σ DDTs y Σ endosulfánes; se relacionaron con las variables de la historia y encuesta epidemiológica de la siguiente manera :

- **Edad, Número de cigarrillos al día, Años de fumador y Número de cigarrillos de hachis al día:** para su correlación con las diferentes medias de los pesticidas

organoclorados, teniendo en cuenta que estas variables son cuantitativa e independiente se utilizo la regresión lineal.

- *Índice de masa corporal (IMC), Tiempo de su gestación, Residencia actual, Enfermedades crónicas en algún periodo de la vida, Consumo de medicamentos en los últimos tres meses, Lugar de nacimiento del padre, Lugar de nacimiento de la madre, Madre fumadora en el embarazo y Madre trabajadora en el embarazo:* como el comportamiento de estas variables es normal, y tienen homogeneidad de varianzas; para analizar la relación existente entre estas variables y los niveles de pesticidas, se ha utilizado la prueba t de Student.

- *Salud general, Grado de escolaridad, Grado de exposición a sustancias químicas y Trabajo que desempeño la madre durante el embarazo:* para analizar su relación con el contenido medio de pesticidas organoclorados se utilizó la prueba de Kruskal Wallis.

- *Enfermedad relacionada con el tracto urinario, Consumo de alcohol, Consumo de tabaco, Consumo de hachis y Residencia de la madre en el embarazo:* como el comportamiento de esta variable es normal y tiene homogeneidad de varianzas, para analizar su relación con el contenido medio de pesticidas organoclorados se utilizó la prueba t de Student, en el apartado en que se recogen los resultados en ng/g lípidos se utilizó la prueba de Mann Whitney.

3.8. INSTRUMENTACIÓN

3.8.1. Cámara fría y congeladores.

Para el almacenamiento de reactivos y tampones se han utilizado una cámara frigorífica (Pedro y López S.A.) con temperatura regulada a 4°C, además de frigoríficos y congeladores convencionales.

Para el almacenamiento de muestras se ha utilizado un congelador, marca Forma Scientific, con temperatura fijada a -70°C

3.8.2. Centrífugas

Se ha empleado de modo general una centrífuga Heraeus modelo Universal Junior IS y una centrífuga refrigerada convencional Beckman TJ/6 (Beckman Instruments Inc.),

dotada con una unidad adicional de refrigeración que permite centrifugar muestras a baja temperatura (4°C-6°C). Esta última unidad posee un rotor con cuatro soportes intercambiables para la centrifugación simultánea de un número de muestras variable (de 4 a 120).

3.8.3. Pipetas automáticas

Para manipular los reactivos se han utilizado pipetas con succión y expulsión automática de fluido de la marca Tecnomar (Suiza), modelo R301. Para la realización de los ensayos químicos y bioquímicos se emplearon pipetas de volumen variable de 0-10 µl y 20-100 µl, modelo Microtransferpettor Digital Brand. Para la preparación de las muestras se utilizó una micropipeta, marca Socorex Isba S.A. (Suiza), de volumen variable comprendido entre 0 y 100 µl.

3.8.4. Rotavapor

Para la desecación de las muestras a presión reducida y temperatura controlada se ha empleado un rotavapor Büchi R-3007 (Büchi, Italia).

3.8.5. Balanzas

Se ha utilizado una balanza de precisión Mettler 300 y H 35-AR, con capacidad de medición hasta la centésima y décima de miligramo respectivamente.

3.8.6. Cartuchos de sílice

Para la purificación de los sueros se ha utilizado un sep-pack® Wat051900 de Water Millipore.

3.8.9. Cromatógrafo de gases

Se ha trabajado con un cromatógrafo de gases: Varian-3350 (EE.UU) con detector de captura de electrones (^{63}Ni) y el sistema Millennium Chromatography Manager como software.

3.8.10. Cromatógrafo de gases masa (GC/MS)

Se ha trabajado con un cromatógrafo de gases/masas: Saturn Varian 2100T GC/MS Walnut Creek,CA (EE.UU) con inyector Varian 1177.

3.8.11. Otro material

Se han utilizado, por último, diversos equipos de laboratorio entre los que cabe destacar: pipetas de vidrio de diferente volumen, tubos de ensayo, embudos de vidrio, agitadores mecánicos y otros.

3.9. REACTIVOS

3.9.1. Disolventes

Se han utilizado n-hexano, metanol, 2-isopropanol, eter etilico, cloroformo, ácido sulfurico y etanol suministrados por Merck .

3.9.2. Compuestos químicos patrones

Como compuestos químicos patrones hemos utilizado: lindano, aldrín, dieldrín, endrín, mirex, o,p'-DDT, p,p'-DDT, HCB, metoxicloro, endosulfán I y endosulfán II suministrados por Sulpeco (EE.UU.); o,p'-DDD, vinclozolina y p,p'-diclorobenzofenona del Lab. Dr. Ehrenstorfer (Alemania); p,p'-DDE, Endosulfán-éter, endosulfán-lactona, endosulfán-diol , endosulfán-sulfato y p,p diclobenzofenona de Chem Service (EE.UU).

4. RESULTADOS

4.1. POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO

La población de estudio fue reclutada en la provincia de Almería entre los jóvenes que acudieron a nuestra convocatoria; el reclutamiento se efectuó en un periodo de un año (octubre del 2002 a noviembre del 2003); las muestras fueron tomadas en las instalaciones de la universidad de Almería en un recinto preparado especialmente para este fin, entre lo criterios de inclusión, se consideraron la edad, comprendida entre los 18 y 23 años, y la residencia en la provincia de Almería.

Se reclutaron para el estudio un total de 280 jóvenes. Por diversas razones, no fue posible la inclusión de todos ellos en este estudio: i) 19 participantes (6,8%) se eliminaron porque los datos recogidos estaban incompletos. ii) el (20%) de las muestras biológicas no fueron analizadas, por no cumplir con los criterios de recogida, transporte y almacenamiento. De modo que, finalmente, el tamaño muestral de este trabajo ha sido de 224 participantes (80%) en los que se completaron los resultados del análisis químico y 261 jóvenes (93,21) de los que se obtuvo la encuesta epidemiológica, en forma correcta.

Además, en 133 muestras no fue posible realizar el análisis de lípidos debido a que no había la cantidad de muestra necesaria; por esta razón los apartados en que se expresa las concentraciones de pesticidas de los sueros en ng/g lípidos solo cuenta con 147 muestras (52,5%).

Todos los participantes fueron informados de las características de nuestro estudio, de la colección de muestras biológicas y dieron su consentimiento firmando la hoja de consentimiento y participación; la confidencialidad de los datos se ha mantenido en todo momento, separando la información recogida, de los datos de identificación de los participantes. Los jóvenes realizaron una encuesta, con el fin de recoger todas las variables de influencia en la bioacumulación de los compuestos organoclorados y se les tomó muestras de sangre y semen.

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se analiza, primero la información obtenida en las encuestas sobre los factores de mayor relevancia en la concentración de pesticidas en la sangre de los participantes de este estudio. Los apartados 4.2.1 a 4.2.13, recogen las tablas y gráficos del análisis estadístico descriptivo, para cada una de las características epidemiológicas de la población en estudio. En las variables cualitativas, se calcula el número (N) y el porcentaje de frecuencias para cada una de las categorías de la variable.

En los casos de variables cuantitativas se consignan desviación típica, medias, medianas, máximos y mínimos.

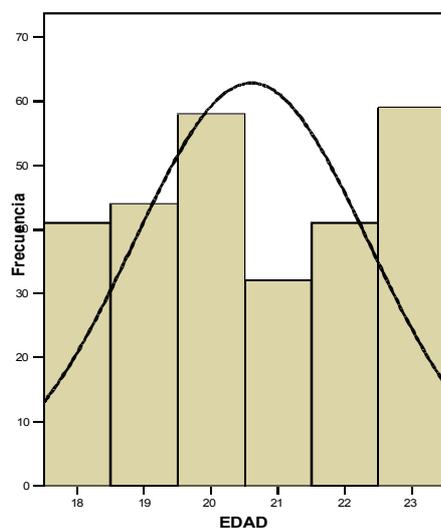
4.2.1. Edad

Se muestra a continuación los parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de su edad. Esta variable se ha calculado como el número de años cumplidos hasta la fecha de la toma de las muestras,

	Edad (años)
Media	20,75
Desv. típ.	2,0
Mínimo	18
Máximo	23

n= 261; Desv. Típ. = desviación típica

La edad media de los participantes en este estudio corresponde a 20,75 años, con un rango de los 18 a los 23 años. Esta variable puede considerarse, como una condicionante de los resultados obtenidos en el análisis de las muestras.



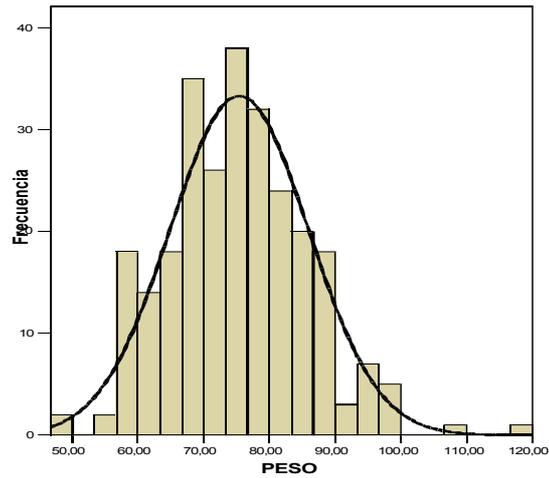
4.2.2. Peso

Se muestra a continuación los parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de su peso en Kg.

	Peso (Kg)
Media	75,39
Desv. tip.	10,54
mínimo	48,00
máximo	120,00

n= 261 Desv. Tip. = desviación típica;

El peso medio de los participantes del estudio en el momento de la toma de muestras se situó en torno a los 75 Kg. ($75,39 \pm 10,54$) con un rango entre 48 a 120Kg.



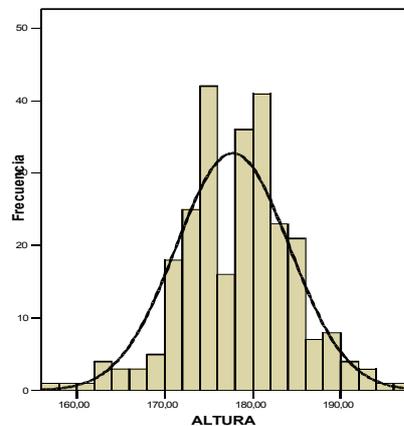
4.2.3. Talla

Se muestra a continuación los parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función a su altura en cm.

Altura (cm)	
Media	177,74
Desv. tip.	6,43
Mínimo	156,00
Máximo	197,00

n=261; Desv. Tip. = desviación típica

Como se observa en la tabla anterior, la altura media de los participantes alcanzó un valor de 177,74 cm, con un rango de 156 a 197cms.



4.2.4. Índice de masa corporal (IMC)

Se muestra a continuación los parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de su índice de masa corporal (IMC). Se utilizó el índice de Quetelet (IQ) = (Peso en kg/altura en metros al cuadrado -kg/m²-).

IMC	
Media*	23,85
Desv. tip.	3,01
Mínimo*	16,59
Máximo*	39,64

IMC Índice de Masa Corporal; * (Kg/m²); n=261;
Desv. Tip. = desviación típica

El índice de masa corporal representa, en cierto modo, el contenido en grasa corporal de los participantes. La media del IMC fue 23,85, este valor medio esta dentro de la normalidad para individuos jóvenes según la OMS. (18,5-24,99 Kg/m²).

En la tabla siguiente se muestra la distribución de los participantes según la clasificación de la OMS en función del IMC.

	IMC*según OMS	IMC participantes (%)
Normal	18,5-24,99	67,60
Sobrepeso	25-29,99	24,50
Obesidad clase I	30-34,99	7,10
Obesidad clase II	35-39,99	0,40
Obesidad clase III	≥40	0,40

*Kg/m²; n=261

4.2.5. Tiempo de gestación

Se muestra a continuación la distribución de frecuencias de la población de estudio en función de su tiempo de gestación. Se establecieron tres categorías: pretérmino (< 36 semanas), a término (36 semanas) y postérmino (> a 36 semanas).

Tiempo de gestación	N	%
A término	226	86,6
Pretérmino	21	8,0
Postérmino	14	5,4
n=261		

La mayoría (86,6%) de los participantes de nuestro estudio tubo una gestación normal, es decir que su nacimiento ocurrió a las 36 semanas de embarazo, sin embargo un 8% de las participantes nació antes de las 36 semanas reglamentarias y un 5,4% de ellos su nacimiento tubo lugar pasado el margen de las 36 semanas.

4.2.6. Salud general.

Para la distribución de frecuencias de la población de estudio en función de su criterio de estado de salud. Se establecieron tres categorías: muy buena, buena y mala.

Salud general	N	%
Muy buena	92	35,2
Buena	165	63,2
Mala	4	1,5
n=261		

Observamos que en general la mayoría de los participantes considera que goza de buena salud, ya que un 35,2 % se identifico con el ítem “muy buena”, un 63,2 % de los participante con “buena” y solo el 1,5 % con muy mala.

4.2.7. Enfermedad crónica en algún periodo de la vida

Distribución de frecuencias de la población en función a su estado de salud, centrándonos principalmente en el padecimiento de alguna enfermedad crónica en el

transcurso de su vida hasta su inclusión en este estudio. Se establecieron tres categorías: i) No, para los individuos que solo han padecido enfermedades irrelevantes; ii) eventual: para aquellos participantes que han padecido alguna enfermedad sin mayor trascendencia en su salud y iii) crónica, para aquellos jóvenes que en algún periodo de su vida han padecido enfermedades de trascendencia en su posterior estado de salud.

Enfermedad crónica en algún periodo de la vida	N	%
No	234	89,7
Crónica	17	6,5
Eventual	10	3,8

n=261

En su gran mayoría, los participantes de este estudio no han padecido enfermedades crónicas en el transcurso de su vida; así el 89,7% de los jóvenes nunca las ha padecido, solo un 6,5% la ha padecido y un 3,8 de ellos refieren haber padecido enfermedades eventuales.

4.2.8. Consumo de medicamentos en los últimos tres meses

Distribución de frecuencias de la población de estudio en función al consumo de medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras. Variable cualitativa tipo SI/NO.

Medicamento últimos tres meses	N	%
No	170	65,13
Si	91	34,87

n=261

Este parámetro mide el consumo de: antibióticos, antivirales, hormonas, anticancerígenos y demás medicamentos utilizados para combatir infecciones bacterianas, virales y otras enfermedades. El 65,13% de los participantes no consumió medicamentos en los tres meses previos al estudio.

4.2.9. Residencia actual

Distribución de frecuencias de la población de estudio en función al lugar en que reside en la actualidad. Este parámetro se ha calculado mediante la estimación del número de habitantes del lugar de residencia actual de los participantes en el estudio, categorizando la variable según el número de habitantes de la población en cuestión: rural <100.000 habitantes y urbana \geq 100.000 habitantes.

Residencia actual	N	%
Rural	38	14,56
Urbana	223	85,44

n=261

La mayoría (85,44%) vive en sectores urbanos y solo un 14,56% de los jóvenes habita núcleos rurales.

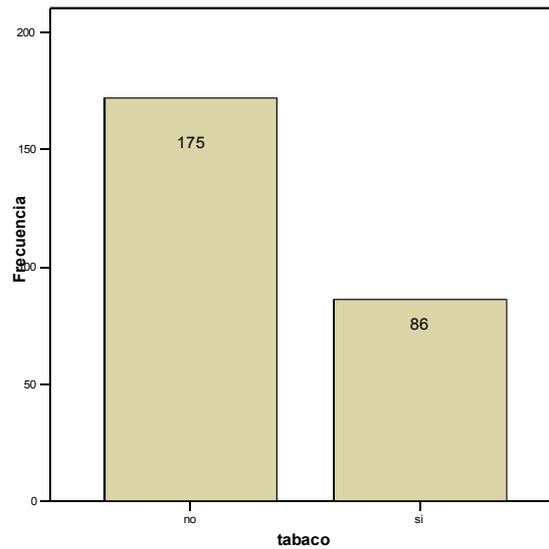
4.2.10. Hábitos de consumo de tabaco y hachis

Distribución de frecuencias de la población de estudio en función a sus hábitos de consumo de tabaco. Variables cualitativas tipo SI/NO.

Consumo de tabaco	N	%
No	175	67,05
SI	86	32,95

n=261

El 32,95% de los participantes tienen el hábito de fumar, frente a un 67,05% que declara no fumar.

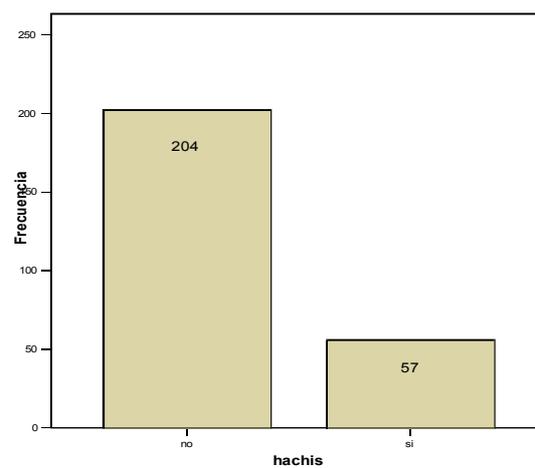


Se muestra a continuación la distribución de frecuencias de la población de estudio en función a sus hábitos de consumo de hachis.

Consumo de hachis	N	%
No	204	78,16
Si	57	21,84

n=261

El 78,16% de los participantes en este estudio no consume *cannabis sativa* o algunos de sus derivados, frente a un 21,84% que tienen como hábito de vida su consumo.



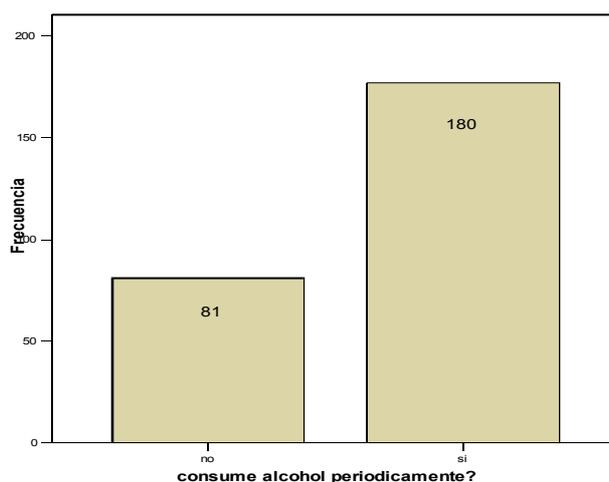
4.2.11. Hábitos de consumo de alcohol

Distribución de frecuencias de la población de estudio en función a sus hábitos de consumo de alcohol. Variable cualitativa tipo SI/NO.

Consumo de alcohol	N	%
No	81	31,03
Si	180	68,97

n=261

Analizados los resultados, encontramos que el 31,03% de los participantes reconoce no consumir bebidas alcohólicas periódicamente, frente a un 68,97 % que consumen alcohol habitualmente.



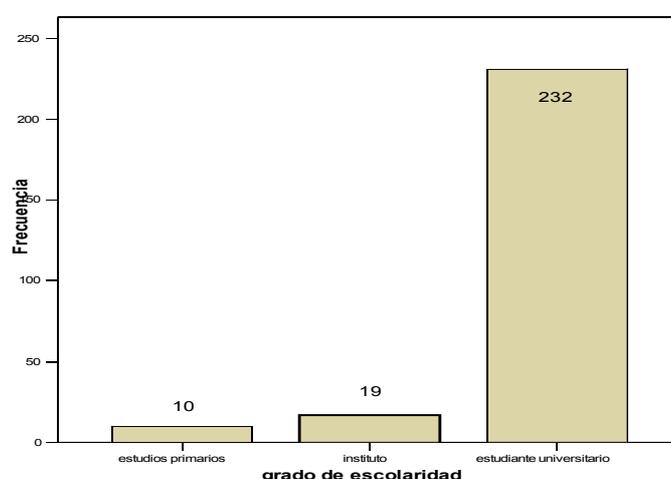
4.2.12. Grado de escolaridad

Distribución de frecuencias de la población de estudio en función a su nivel educativo. Esta variable se categorizó en estudios primarios, instituto y estudiante universitario; según fuese el grado de formación académica de los participantes

Grado de escolaridad	N	%
Estudios primarios	10	3,83
Instituto	19	7,28
Estudiantes universitarios	232	88,89

n=261

La población de estudio puede considerarse con un nivel avanzado de escolaridad, si tenemos en cuenta que el 88,89% de los participantes son estudiantes universitarios y solo un 3,83% de los participantes no superó los estudios primarios.



4.2.13. Percepción de exposición a sustancias químicas

Distribución de frecuencias de la población de estudio en función a su criterio de exposición a sustancias químicas. Esta variable se categorizó en: baja, media y alta, teniendo en cuenta el grado de exposición y las sustancias a las que ha estado expuesto.

Percepción de exposición a sustancias químicas	N	%
Baja	235	90,04
Media	16	6,13
Alta	10	3,83

n=261

Los datos obtenidos de esta población muestran que el 90,04% de los participantes considera haber estado en contactos con sustancias químicas en un nivel bajo, mientras

que un 3,83% de los jóvenes creen haber estado en un alto contacto con sustancias químicas.

4.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PADRES

Se analiza, la información obtenida en las encuestas sobre las características de los padres de los participantes, que pudieran ser de interés para la caracterización de la exposición. Los apartados 4.3.1 a 4.3.6, recogen las tablas y gráficos del análisis estadístico descriptivo, para cada una de estas características. Para las variables cualitativas, se calculo el número (N) y el porcentaje de frecuencia para cada una de las categorías de las variables.

4.3.1. Lugar de nacimiento del padre.

Distribución de frecuencias de los padres de los participantes de este estudio en función a su lugar de nacimiento, este parámetro se ha calculado mediante el número de habitantes del lugar de nacimiento así: rural <100.000 habitantes y urbana \geq 100.000 habitantes.

Lugar de nacimiento del padre	N	%
Rural	70	26,82
Urbana	191	73,18

n=261

La mayoría (73,18%) de los progenitores de los participantes en nuestro estudio vieron la luz por primera vez en centros urbanos y solo un 26,82% de ellos nacieron en núcleos rurales.

4.3.2. Lugar de nacimiento de la madre

Distribución de frecuencias de las madres de los participantes de este estudio en función a su lugar de nacimiento, este parámetro se calculó mediante el número de habitantes del lugar de nacimiento (rural <100.000 habitantes y urbana \geq 100.000 habitantes).

Lugar de nacimiento de la madre	N	%
Rural	77	29,5
Urbana	184	70,5

n=261

La mayoría (70,5%) de las progenitoras de los participantes en nuestro estudio vieron la luz por primera vez en centros urbanos y solo un 29,5% de ellas nacieron en núcleos rurales, mostrando un comportamiento similar al de los padres.

4.3.3. Residencia de la madre en el embarazo

Distribución de frecuencias de las madres de los participantes de este estudio en función al lugar en donde se desarrollo su periodo de gestación, este parámetro se calculado mediante el número de habitantes del lugar de nacimiento (rural <100.000 habitantes y urbana \geq 100.000 habitantes) de la madre.

Residencia de la madre en el embarazo	N	%
Rural	51	19,54
Urbana	210	80,46

n=261

En la mayoría de los participantes (80,46%) su gestación se llevó a cabo en centros urbanos y sólo en un 19,54 % de ellos sus madres llevaron su embarazo en núcleos rurales.

4.3.4. Madre fumadora durante el embarazo

Distribución de frecuencias de las madres de los participantes de este estudio en función a sus hábitos de consumo de tabaco. Variable cualitativa dicotómica tipo SI/NO.

Madre fumadora en embarazo	N	%
No	246	94,3
Si	15	5,7

n=261

El estudio muestra una tendencia muy débil (5,7%) de madres fumadoras ante el 94,3% de las madres de los participantes que no fumaron durante su embarazo.

4.3.5. Madre trabajadora durante el embarazo

Distribución de frecuencias de las madres de los participantes de este estudio en función a las actividades que desarrollaron en el transcurso de su embarazo. Variable cualitativa dicotómica tipo SI/NO.

Madre trabajadora durante el embarazo	N	%
No	204	78,16
Si	57	21,84
n=261		

Un porcentaje elevado (78,16%) de las madres de los jóvenes en estudio no trabajaron durante su embarazo y un 21,84% de las madres desempeñaron algún trabajo distinto al de su hogar.

4.3.6. Trabajo que desempeño la madre durante el embarazo

Distribución de frecuencias de las madres de los participantes de este estudio en función al trabajo que desarrollaron en el transcurso de la gestación. Variable cualitativa, policotómica, caracterizada como: ninguno, intelectual, manual y agrícola, según fuese la actividad desempeñada.

Trabajo que desempeño la madre durante el embarazo	N	%
Ninguno	204	78,16
Intelectual	14	5,36
Manual	35	13,41
Agrícola	8	3,07
n=261		

Con esta pregunta intentamos identificar el tipo de trabajo que desempeño la madre durante su embarazo; en su mayoría (78,16%) no desempeñaron trabajo distinto al de su hogar, sin embargo, un 13,41% de las madres desarrollaron trabajos manuales durante

su periodo de embarazo, un 5,36% desempeñaron trabajos de implicación intelectual y tan solo un 3,07% de ellas declara haber desarrollado actividades agrícolas.

4.4. EXPOSICIÓN A PESTICIDAS ORGANOCORADOS MEDIANTE LA CUANTIFICACIÓN DE LOS NIVELES EN SANGRE DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

A continuación se presentan los datos estadísticos de frecuencia y los niveles de pesticidas organoclorados encontrados en la sangre de los participantes.

El apartado 4.4.1. recoge los valores de las desviaciones típicas, medias, medianas los valores mínimos y máximos del colesterol y triglicéridos, indispensables para expresar los niveles de pesticidas en ng/g lípidos; en los apartados 4.4.2. a 4.4.9. se recogen la frecuencia de detección de los diferentes grupos de pesticidas en las muestras de suero sanguíneo, así como el valor medio de dichos niveles con sus desviaciones típicas, medianas, los valores mínimos y máximos de las determinaciones de los compuestos estudiados.

Los cálculos de los valores medios de los pesticidas se han realizado considerando: i) solo aquellos valores situados por encima del límite de cuantificación y expresando los resultados en ng/mL de suero y ng/g de lípidos y ii) considerando la totalidad de las muestras y asignando el valor de cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación y expresando los resultados en ng/mL de suero y ng/g de lípidos.

4.4.1. Determinación de colesterol y triglicéridos en suero sanguíneo.

Se muestran a continuación los parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de su determinación de colesterol y triglicéridos, en sangre.

	Media	Des. Tip.	mediana	Mínimo	Máximo
Colesterol	169,14	29,63	162	130	279
Triglicéridos	115,86	42,87	97	70	253

n=147; Desv. Tip. = desviación típica * (mg/dl)

El valor de la media de colesterol para jóvenes participantes es de 169,14 y de 115,86 para los triglicéridos, según la clasificación de la OMS las medias del análisis de lípidos

de las muestras de sangre de los participantes se encuentran dentro de lo normal, para los jóvenes de las edades comprendidas en este estudio.

4.4.2. Exposición a aldrín, endrín y dieldrín

4.4.2.1. Distribución de frecuencias de la población de estudio en función a la determinación de aldrín, dieldrín y endrín en suero sanguíneo.

Compuesto	N	%
Aldrín	177	79,00
Endrín	136	60,71
Dieldrín	107	47,76

N=224

4.4.2.2. Se muestran los parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de las determinaciones de aldrín, dieldrín y endrín en las muestras de suero, considerando solo aquellos valores situados por encima del límite de cuantificación y expresando los resultados en ng/mL de suero y ng/g de lípidos.

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Aldrín	3,75	4,32	2,62	0,50	33,76
Endrín	5,04	9,23	1,50	0,32	64,04
Dieldrín	1,85	2,74	0,50	0,46	29,42

Des. Tip: desviación típica; *ng/mL suero

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Aldrín	611,26	436,39	494,00	145,41	2997,72
Endrín	1237,80	2256,27	359,68	71,79	13733,94
Dieldrín	526,48	489,96	390,24	82,31	3651,85

Des. Tip: desviación típica; *ng/g lípidos

Como se muestra en este primer apartado correspondiente a los ciclodienos, el aldrín es el compuesto más frecuentemente detectado en las muestras de suero (79%). Sin embargo, es más abundante dentro de este grupo el endrín, pues se obtuvo un nivel medio de este compuesto en el suero de 5,04 ng/mL suero y 1.237,80 ng/g lípidos, correspondiendo al valor más alto dentro de los componentes de este grupo.

4.4.2.3. Parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de las determinaciones de aldrín, dieldrín y endrín en sangre, considerando la totalidad de las muestras y asignando el valor cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación y expresando los resultados en ng/mL de suero y ng/g de lípidos.

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Máximo*
Aldrín	3,63	4,40	2,62	33,76
Endrín	4,46	9,47	1,22	64,04
Diieldrín	1,59	2,87	0	29,42

Des. Tip: desviación típica; *ng/mL suero; (N=224)

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Máximo*
Aldrín	482,12	461,11	395,62	2997,72
Endrín	671,20	1768,32	137,35	13733,94
Diieldrín	263,24	434,70	41,15	3651,85

Des. Tip: desviación típica; *ng/g lípidos; (N=147)

4.4.3. Exposición a endosulfán, isómeros y metabolitos.

4.4.3.1. Distribución de frecuencias de la población de estudio en función a la determinación de endosulfán I, endosulfán II y sus metabolitos en suero sanguíneo.

Compuesto	N	%
Endosulfán-I	180	80,40
Endosulfán-II	77	34,40
Endosulfán-éter	89	39,70
Endosulfán-lactona	183	81,70
Endosulfán-diol	206	92,00
Endosulfán-sulfato	101	45,10
∑ Endosulfánes	224	100,00

N=(224)

4.4.3.2. Parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de las determinaciones de endosulfán I, endosulfán II y sus metabolitos en las muestras de suero, considerando solo aquellos valores situados por encima del límite de cuantificación y expresando los resultados en ng/mL de suero y ng/g de lípidos.

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Endosulfán-I	2,10	2,81	1,47	0,25	19,39
Endosulfán-II	1,31	0,88	1,00	0,78	6,85
Endosulfán-éter	0,52	1,02	0,05	0,05	7,93
Endosulfán-lactona	2,01	2,17	1,68	0,05	16,16
Endosulfán-diol	15,39	14,87	9,56	0,25	76,86
Endosulfán-sulfato	2,17	5,92	0,50	0,20	53,32
Σ Endosulfánes	25,76	21,79	18,66	2,50	145,55

Des. Tip: desviación típica; *ng/mL suero

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Endosulfán-I	474,95	612,15	301,02	83,65	3793,98
Endosulfán-II	267,95	205,43	200,87	83,28	1210,90
Endosulfán-éter	205,98	252,80	129,11	58,14	1587,24
Endosulfán-lactona	441,21	352,11	365,41	75,45	2238,19
Endosulfán-diol	2511,73	2298,70	1658,76	307,86	12673,79
Endosulfán-sulfato	460,61	1130,38	144,75	33,05	7258,41
Σ Endosulfánes	4029,55	3443,11	3017,13	411,06	21621,57

Des. Tip: desviación típica; *ng/g lípidos

Las tablas anteriores muestran los datos estadísticos descriptivos de los niveles de endosulfán-I, endosulfán-II y sus metabolitos en las muestras de suero. El compuesto detectado con mayor frecuencia es el endosulfán-diol con una presencia del 92%; este compuesto es a su vez el tercero en presencia entre los 18 pesticidas analizados, además es el pesticida con mayor valor medio (15,39 ng/mL suero y 2.511,73 ng/g lípidos) de todos los compuestos analizados. Es de notar que la suma de los endosulfánes muestra un 100% de presencia de estos compuestos en suero y con una media de 25,76ng/mL suero o su equivalente 4.029,55ng/g lípidos.

4.4.3.3. Se muestran los parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de las determinaciones de endosulfán-I, endosulfán-II y sus metabolitos en sangre, considerando la totalidad de las muestras y asignando el valor cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación y expresando los resultados en ng/mL de suero y ng/g de lípidos.

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Máximo*
Endosulfán-I	2,05	2,84	1,47	19,39
Endosulfán-II	0,65	1,18	0	6,85
Endosulfán-éter	0,49	1,03	0	7,93
Endosulfán-lactona	2,00	2,18	1,68	16,16
Endosulfán-diol	15,37	14,89	9,56	76,86
Endosulfán-sulfato	2,08	5,94	0,50	53,32
Σ Endosulfánes	22,66	20,17	16,33	136,56

Des. Tip: desviación típica; *ng/mL suero; (N=224)

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Máximo*
Endosulfán-I	354,54	567,49	263,02	3793,98
Endosulfán-II	90,57	173,91	0	1210,90
Endosulfán-éter	87,03	192,78	0	1587,24
Endosulfán-lactona	366,64	361,13	327,14	2238,19
Endosulfán-diol	2281,78	2307,65	1574,12	12673,79
Endosulfán-sulfato	347,08	1000,13	100,45	7258,41
Σ Endosulfánes	4029,55	3443,11	3017,13	21621,57

Des. Tip: desviación típica; *ng/g lípidos; (N=147)

4.4.4. Exposición a DDT, isómeros y metabolitos

4.4.4.1. Distribución de frecuencias de la población de estudio en función a la determinación de o,p' DDT, p,p' DDT y sus metabolitos en suero sanguíneo.

Compuesto	N	%
o,p' DDT	43	19,2
p,p' DDT	129	57,6
o,p' DDD	147	65,60
p,p' DDE	215	96,00
Σ DDTs	222	99,10

N=224

4.4.4.2. Parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de las determinaciones de o,p' DDT, p,p' DDT y sus metabolitos en las muestras de suero, considerando solo aquellos valores que superan el umbral del límite de cuantificación y expresando los resultados en ng/mL de suero y ng/g lípidos.

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
o,p' DDT	0,71	0,70	0,50	0,38	6,26
p,p' DDT	3,64	4,91	1,85	0,37	40,96
o,p' DDD	3,24	4,14	2,06	0,43	36,58
p,p' DDE	5,18	4,07	4,15	0,25	25,88
Σ DDTs	12,77	8,55	10,77	1,36	52,34

Des. Tip: desviación típica; *ng/mL suero

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
o,p' DDT	192,33	81,94	186,07	66,64	381,31
p,p' DDT	925,87	818,05	769,70	69,40	6524,27
o,p' DDD	660,09	512,59	511,35	92,06	3236,74
p,p' DDE	817,05	668,54	612,99	49,93	5237,08
Σ DDTs	1925,07	1184,79	1647,53	231,09	7642,44

Des. Tip: desviación típica; *ng/g lípidos

Las tablas anteriores muestran los resultados estadísticos, para los niveles de DDT y sus metabolitos tanto en ng/mL suero como en ng/g lípidos. El pesticida encontrado con mayor frecuencia entre todos los compuestos analizados es el p,p'DDE con un 96% de frecuencia en las muestras y con un valor medio de 5,18ng/mL suero o 817,05ng/g lípidos, situándolo como el tercer pesticida con mayor concentración en suero de nuestro estudio. La sumatoria de los DDTs nos muestra un porcentaje de presencia del 99,10% con un valor medio de 12,77 ng/mL suero o su equivalente 1.925,07 ng/g lípidos.

4.4.4.3. Parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de las determinaciones de o,p'DDT, p,p'DDT y sus metabolitos en suero, considerando la totalidad de las muestras y asignando el valor de cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación y expresando los resultados en ng/mL de suero y ng/g de lípidos.

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Máximo*
o,p' DDT	0,31	0,83	0	6,26
p,p' DDT	3,41	5,04	1,85	40,96
o,p' DDD	3,07	4,25	2,06	36,58
p,p'DDE	5,17	4,08	4,15	25,88
∑ DDTs	11,98	8,65	10,04	51,34

Des. Tip: desviación típica; *ng/mL suero; (N=224)

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Máximo*
o,p' DDT	36,57	83,51	0	381,31
p,p' DDT	599,86	793,00	459,00	6524,27
o,p' DDD	404,42	514,19	262,07	3236,74
p,p'DDE	794,04	672,81	604,53	5237,08
∑ DDTs	1889,09	1179,54	1619,54	7642,44

Des. Tip: desviación típica; *ng/g lípidos; (N=147)

4.4.5. Exposición a lindano, metoxicloro, mirex, hexaclorobenceno y vinclozolina

4.4.5.1. Distribución de frecuencias de la población de estudio en función a la determinación de lindano, metoxicloro, mirex, hexaclorobenceno y vinclozolina en suero sanguíneo.

Compuesto	N	%
Lindano	145	64,70
Metoxicloro	136	60,70
Mirex	78	34,80
Hexaclorobenceno	179	79,9
Vinclozolina	214	95,5

N=224

4.4.5.2. Parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de las determinaciones de lindano, metoxicloro, mirex, hexaclorobenceno y vinclozolina en las muestras de suero, considerando solo aquellos valores situados por encima del límite de cuantificación y expresando los resultados en ng/mL de suero y ng/g de lípidos.

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Lindano	1,84	2,27	1,19	0,37	17,72
Metoxicloro	2,84	5,09	1,47	0,50	53,80
Mirex	1,19	2,35	0,50	0,35	26,64
Hexaclorobenceno	3,88	4,50	2,31	0,37	30,29
Vinclozolina	9,79	7,38	8,80	0,50	43,74

Des. Tip: desviación típica; *ng/mL suero

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Lindano	348,90	376,17	238,90	66,09	2822,51
Metoxicloro	645,56	1189,52	352,90	84,10	10562,69
Mirex	369,77	669,21	236,24	98,48	5230,30
Hexaclorobenceno	639,90	594,72	416,68	74,40	4070,35
Vinclozolina	1630,74	979,02	1443,94	160,10	6423,01

Des. Tip: desviación típica; *ng/g lípidos

Las tablas anteriores muestran los resultados estadísticos, para los niveles de los pesticidas restantes, la vinclozolina es el compuesto más frecuentemente encontrado de este grupo con un 95,50% de presencia en las muestras, ocupando el segundo lugar en presencia después del p,p'DDE, además su valor medio de 9,79ng/mL suero o en su equivalente 1.630,74 ng/g lípidos lo sitúa en el segundo lugar en cuanto al valor medio de concentración se refiere en el grupo de los 18 pesticidas analizados.

4.4.5.3. Parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de las determinaciones de lindano, metoxicloro, mirex, hexaclorobenceno y vinclozolina en sangre, considerando la totalidad de las muestras y asignando el valor cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación y expresando los resultados en ng/mL de suero y ng/g de lípidos.

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Máximo*
Lindano	1,66	2,38	1,19	17,72
Metoxicloro	2,64	5,18	1,47	53,8
Mirex	0,86	2,45	0	26,64
Hexaclorobenceno	3,78	4,57	2,31	30,29
Vinclozolina	9,76	7,40	8,80	43,74

Des. Tip: desviación típica; *ng/mL suero; (N=224)

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Máximo*
Lindano	203,83	334,71	157,88	2822,51
Metoxicloro	386,43	971,50	201,37	10562,69
Mirex	148,43	459,30	0	5230,30
Hexaclorobenceno	504,71	589,20	322,52	4070,35
Vinclozolina	1550,35	1018,04	1407,07	6423,01

Des. Tip: desviación típica; *ng/g lípidos; (N=147)

4.4.6. Exposición a pesticidas organoclorados excluido el 5% de individuos con niveles más elevados.

Se muestran los parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de las determinaciones de todos los compuestos de estudio en suero, considerando solo el 95% de las muestras y asignando el valor cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación y expresando los resultados en ng/mL de suero.

Compuesto	N	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Máximo*
Aldrín	167	2,93	2,60	2,47	11,19
Endrín	126	2,78	5,20	1,12	24,66
Dieldrín	97	1,17	1,57	0	5,56
Endosulfán-I	170	1,53	1,28	1,41	7,60
Endosulfán-II	67	0,45	0,73	0	2,77
Endosulfán-éter	79	0,31	0,49	0	2,15
Endo-lactona	173	1,63	1,29	1,59	6,40
Endosulfán-diol	196	13,19	11,18	9,13	44,14
Endo-sulfato	91	0,99	1,20	0,50	5,15
∑ Endosulfánes	214	22,32	14,96	17,66	69,53
O,p' DDT	33	0,17	0,43	0	2,03
P,p' DDT	119	2,61	3,05	1,64	12,70
O,p' DDD	137	2,37	2,40	1,74	9,76
P,p'DDE	205	4,50	2,67	3,95	12,67
∑ DDTs	212	11,11	5,82	10,12	28,92
Lindano	135	1,26	1,35	1,10	5,69
Metoxicloro	126	1,81	2,14	1,22	9,93
Mirex	68	0,48	0,78	0	3,31
Hexaclorobenceno	169	2,99	2,80	2,15	12,21
Vinclozolina	204	8,51	4,76	8,42	25,21

La tabla anterior muestra los resultados estadísticos, para los niveles de los pesticidas en estudio (percentil 95), el endosulfán diol es el compuesto que se encontró en mayor concentración, mostrando una media de 13,19 ng/mL suero, la vinclozolina ocupa el segundo lugar con una media de 8,51 ng/mL suero y en tercer lugar encontramos el p,p'DDE con un valor medio de 4,50 ng /mL suero.

Se muestra a continuación los parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de las determinaciones de todos los compuestos de estudio en suero, considerando el 95% de las muestras y asignando el valor de cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación y expresando los resultados en ng/g lípidos.

Compuesto	N	\bar{x} *	Des. Tip.	ana*	mo*
Aldrín	86	409,39	319,62	388,67	1413,18
Endrín	64	335,80	695,67	119,34	3496,23
Dieldrín	49	194,64	254,38	0	1001,14
Endosulfán-I	111	247,16	209,30	257,56	1361,06
Endosulfán-II	44	61,05	99,88	0	362,87
Endosulfán-éter	51	52,20	72,96	0	243,37
Endo-lactona	113	303,52	205,34	305,82	842,65
Endosulfán-diol	128	1897,47	1553,28	1461,72	7022,00
Endo-sulfato	59	162,44	175,72	99,37	701,51
∑ Endosulfánes	140	3431,42	2169,31	2930,55	11260,90
O,p' DDT	21	23,43	60,94	0	246,03
P,p' DDT	78	476,81	491,19	352,85	1973,22
O,p' DDD	89	324,41	354,65	232,15	1200,83
P,p'DDE	134	679,95	397,58	596,07	2040,86
∑ DDTs	139	1759,29	867,47	1599,21	4087,26
Lindano	88	147,34	158,16	125,05	597,41
Metoxicloro	82	244,20	298,17	181,96	1390,68
Mirex	44	91,96	132,28	0	432,93
Hexaclorobenceno	110	406,84	372,26	312,99	1542,33
Vinclozolina	133	1413,65	790,67	1281,06	3038,67

Des. Tip: desviación típica; *ng/g lípidos; (N=140)

La tabla anterior muestra los resultados estadísticos, para los niveles de los pesticidas en estudio (percentil 95), el endosulfán diol es el compuesto que se encontró en mayor concentración, mostrando una media de 1.897,47 ng/g lípidos, la vinclozolina ocupa el segundo lugar con una media de 1.413,65 ng/g lípidos y en tercer lugar encontramos el p,p'DDE con un valor medio de 679,95 ng /g lípidos.

4.4.7. Exposición a pesticidas organoclorados en el 5% de individuos con niveles más elevados.

Se muestran los parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de las determinaciones de todos los compuestos de estudio en suero, considerando solo las muestras discriminadas (5%) en ng/mL de suero.

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	no*	mo*
Aldrín	18,13	7,91	15,18	11,35	33,76
Endrín	38,93	11,60	35,25	25,01	64,04
Dieldrín	10,11	7,48	6,80	5,62	29,42
Endosulfán-I	12,69	4,87	10,25	7,83	19,36
Endosulfán-II	4,71	1,46	4,74	2,83	6,85
Endosulfán-éter	4,12	2,16	3,01	2,17	7,93
Endosulfán-lactona	9,55	2,90	9,33	6,55	16,16
Endosulfán-diol	59,95	10,95	57,48	46,32	76,86
Endo-sulfato	24,49	14,82	26,54	5,53	53,00
∑ Endosulfánes	96,20	20,97	91,50	76,44	145,55
o,p' DDT	3,40	1,59	2,56	2,18	6,26
p,p' DDT	20,20	8,09	17,12	12,86	40,96
o,p' DDD	17,44	7,68	15,39	11,04	36,58
p,p'DDE	18,73	4,55	17,35	12,73	25,88
∑ DDTs	38,40	6,52	37,47	30,50	47,98
Lindano	9,80	4,01	8,35	6,25	17,72
Metoxicloro	19,60	14,11	13,70	9,95	53,80
Mirex	8,67	7,65	5,22	3,41	26,64
Hexaclorobenceno	18,91	6,67	16,48	12,59	30,29
Vinclozolina	35,31	5,30	35,05	26,45	43,74

Des. Tip: desviación típica; *ng/mL suero; (N=10)

Como se puede observar en la tabla anterior, el endosulfán diol es el compuesto que se encontró en mayor concentración, dentro de las muestras discriminadas, mostrando una media de 59,95 ng/mL, el endrín ocupa el segundo lugar con una media de 38,93 ng/mL y en tercer lugar encontramos la vinclozolina con un valor medio de 35,31 ng/mL.

Se muestra a continuación los parámetros de tendencia central de la distribución de los sujetos de estudio en función de las determinaciones de todos los compuestos de estudio en suero, considerando solo el 5% de las muestras (discriminadas) en ng/g lípidos.

Compuesto	Media*	Des. Tip.	Mediana*	no*	mo*
Aldrín	1884,74	548,56	1631,04	1497,6	2997,7
Endrín	7139,69	3365,89	5676,83	4286,4	13733
Dieldrín	1586,15	920,90	1260,72	1068,6	3651,8
Endosulfán-I	2425,37	1152,07	1622,34	1379,9	3793,9
Endosulfán-II	659,94	300,27	521,07	402,67	1210,9
Endosulfán-éter	757,52	449,02	699,72	307,59	1587,2
Endosulfán-lactona	1583,92	551,98	1347,14	868,03	2238,1
Endosulfán-diol	9693,55	1961,35	9876,54	7325,8	12673
Endo-sulfato	3907,96	2693,78	4830,58	776,1	7258,4
∑ Endosulfánes	15564,89	3194,30	14591,96	12644	21621
o,p' DDT	289,87	47,05	262,86	251,1	381,3
p,p' DDT	2972,95	1574,45	2432,39	2074,9	6524,2
o,p' DDD	1947,95	694,51	1796,98	1224,9	3236,7
p,p'DDE	2994,22	1080,40	2580,63	2173,4	5237,1
∑ DDTs	5572,21	1434,85	4815,41	4404,7	7642,4
Lindano	1293,12	786,19	1268,79	602,0	2422,5
Metoxicloro	3129,31	3310,82	2072,43	1400,6	10562
Mirex	1237,34	1763,98	547,15	438,7	5230,3
Hexaclorobenceno	2392,19	831,56	2058,80	1629,1	4070,3
Vinclozolina	4186,85	1365,06	3423,23	3060,2	6423,1

Des. Tip: desviación típica; *ng/g lípidos; (N=7)

La tabla anterior muestra los resultados estadísticos, para los niveles de los pesticidas en estudio en las muestras discriminadas (5%), el endosulfán diol es el compuesto que se encontró en mayor concentración, mostrando una media de 9.693,55 ng/g lípidos, el endrín ocupa el segundo lugar con una media de 7.139,69 ng/g lípidos y en tercer lugar encontramos la vinclozolina con un valor medio de 4.186,85 ng /g lípidos.

4.4.8. Número de residuos cuantificados por individuo

En este apartado se muestra la estadística descriptiva, para la variable número de pesticidas detectados en las muestras séricas.

	Media	Des. Tip.	Mediana	Mínimo	Máximo
Número de pesticidas	11,29	2,33	11	1	17

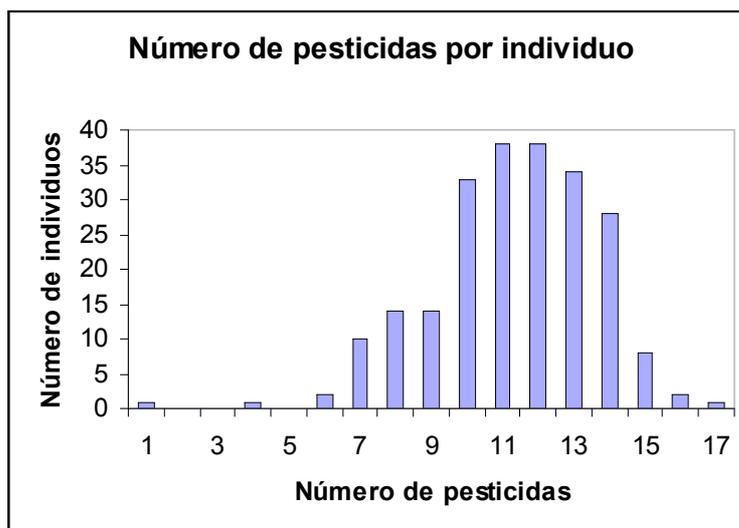
N=224

La totalidad de las muestras contenía al menos un pesticida, en cantidad cuantificable.

La media del número de pesticidas encontrados en los sueros sanguíneos de los participantes en este estudio fue de 11,29, con un rango comprendido entre 1 y 17.

Distribución de frecuencias de la población de estudio en función a la cantidad de pesticidas organoclorados cuantificados en las muestras de suero sanguíneo.

N de pesticidas	N	%
0	0	0
1	1	0,40
2	0	0
3	0	0
4	1	0,40
5	0	0
6	2	0,90
7	10	4,40
8	14	6,25
9	14	6,25
10	33	14,73
11	38	16,96
12	38	16,96
13	34	15,17
14	28	12,05
15	8	3,57
16	2	0,90
17	1	0,40



4.4.9. Relación entre los diferentes residuos de pesticidas detectados en suero.

Se analiza a continuación, las correlaciones entre las diferentes concentraciones de los pesticidas, expresadas en ng/mL de suero y ng/g de lípidos utilizando el test estadístico de correlación de Spearman. En las tablas se incluyen los valores de los diferentes coeficientes de correlación.

4.4.9.1. Correlación de los pesticidas organoclorados en relación a los residuos de aldrín, endrín y dieldrín.

La tabla muestra la relación para los niveles de aldrín, dieldrín y endrín detectados en el suero sanguíneo, expresando los resultados en ng/mL suero (N=224).

	Aldrín	Endrín	Dieldrín
Aldrín		0,061	0,098
Endrín			0,343**
Dieldrín			

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

Se muestra la relación para los niveles de aldrín, dieldrín y endrín detectados en el suero sanguíneo y asociados al endosulfán I, endosulfán II, sus metabolitos y Σ endosulfánes, expresando los resultados en ng/mL suero (N=224).

	E-eter	E-lactona	E-diol	E-I	E-II	E-sulfato	Σ Endosulfánes
Aldrín	-0,064	0,184**	0,376**	0,366**	0,217**	0,228**	0,430**
Endrín	0,065	-0,049	0,068	0,194**	0,198**	0,034	0,135**
Dieldrín	0,149*	0,059	0,111	0,185**	0,152*	0,072	0,173*

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

Relación para los niveles de aldrín, dieldrín y endrín detectados en el suero sanguíneo y asociados al o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs expresando los resultados en ng/mL suero (N=224).

	p,p'DDE	O,p'DDD	o,p'DDT	p,p'DDT	Σ DDT
Aldrín	0,325	0,305**	0,080	-0,066	0,290**
Endrín	0,362**	0,239**	-0,069	-0,052	0,003**
Dieldrín	0,303**	-0,187**	0,050	0,128	0,151*

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

Relación para los niveles de aldrín, dieldrín y endrín detectados en el suero sanguíneo y asociados al lindano, vinclozolina, metoxicloro, mirex y hexaclorobenceno, expresando los resultados en ng/mL suero (N=224).

	HCB	Lindano	Vinclozolina	Metoxicloro	Mirex
Aldrín	0,030	0,404**	0,232**	0,103	0,022
Endrín	0,390**	0,098	-0,110	0,277**	0,029
Dieldrín	0,176**	0,062	-0,074	0,218**	0,019

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

Relación para los niveles de aldrín, dieldrín y endrín detectados en el suero sanguíneo, expresando los resultados en ng/g lípidos (N=147).

	Aldrín	Endrín	Dieldrín
Aldrín		0,546**	0,446**
Endrín			0,695**
Dieldrín			

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

Relación para los niveles de aldrín, dieldrín y endrín detectados en el suero sanguíneo y asociados al endosulfán I, endosulfán II, sus metabolitos y Σ endosulfánes, expresando los resultados en ng/g lípidos (N=147).

	E-eter	E-lactona	E-diol	E-I	E-II	E-sulfato	Σ Endosulfánes
Aldrín	0,383**	0,416**	0,532**	0,551**	0,518**	0,423**	0,567**
Endrín	0,562**	0,381**	0,082	0,603**	0,600**	0,459**	0,231*
Dieldrín	0,445**	0,372**	0,316**	0,373**	0,490**	0,454**	0,261**

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

Relación para los niveles de aldrín, dieldrín y endrín detectados en el suero sanguíneo y asociados al o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs expresando los resultados en ng/g lípidos (N=147).

	p,p'DDE	O,p'DDD	o,p'DDT	p,p'DDT	Σ DDT
Aldrín	0,578**	0,571**	0,291	0,127	0,420**
Endrín	0,565**	0,524**	0,341	0,280	0,518**
Dieldrín	0,547**	0,445**	0,088	0,272	0,399**

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

Relación para los niveles de aldrín, dieldrín y endrín detectados en el suero sanguíneo y asociados al lindano, vinclozolina, metoxicloro, mires y hexaclorobenceno, expresando los resultados en ng/g lípidos (N=147).

	HCB	Lindano	Vinclozolina	Metoxicloro	Mirex
Aldrín	0,474**	0,397**	0,063	0,263*	0,594**
Endrín	0,548**	0,368**	-0,012	0,619**	0,319
Dieldrín	0,374**	0,123	0,141	0,407**	0,464*

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

4.4.9.2. Correlación de los pesticidas organoclorados en relación a los residuos de endosulfánes, isómeros y metabolitos.

La información de la relación de los residuos de la familia de los endosulfánes y el aldrín, endrín y dieldrín, no se consigna en este apartado ya que estos resultados fueron apuntados en el apartado anterior.

La tabla muestra la relación para los niveles de endosulfán eter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes detectados en el suero sanguíneo, expresando los resultados en ng/mL suero (N=224).

	E-eter	E-lacton	E-diol	E- I	E- II	E-sulfato	Σ Endos
E-eter		0,105	0,011	0,086	0,090	0,145	0,095
E-lactona			0,133	0,223**	-0,045	0,111	0,28**
E-diol				0,378**	0,071	0,302**	0,936**
E- I					0,116	0,122	0,478**
E- II						0,017	0,109
E- sulfato							0,366**
Σ Endos							

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

Relación para los niveles de endosulfán eter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes detectados en el suero sanguíneo y asociados al o,p' DDT, p,p' DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, expresando los resultados en ng/mL suero (N=224).

	p,p'DDE	o,p'DDD	o,p'DDT	p,p'DDT	Σ DDT
E-eter	0,053	-0,032	0,011	0,029	0,014
E-lactona	0,078	0,049	0,062	0,078	0,107
E-diol	0,304**	0,273**	-0,070	-0,187**	0,247**
E- I	0,361**	0,151*	0,203**	0,072	0,322**
E- II	0,274**	0,041	-0,109	0,095	0,199**
E- sulfato	0,147*	0,171*	0,050	-0,477**	-0,046
Σ Endos	0,337**	0,296**	-0,077	-0,204**	0,276**

Relación para los niveles de endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes detectados en el suero sanguíneo y asociados al lindano, vinclozolina, metoxicloro, mirex y hexaclorobenceno, expresando los resultados en ng/mL suero (N=224).

	HCB	Lindano	Vinclozolina	Metoxicloro	Mirex
E-eter	0,099	0,041	0,032	0,024	0,098
E-lactona	-0,119	0,056	0,084	0,036	0,185**
E-diol	0,107	0,380**	0,176**	-0,052	0,090
E- I	0,063	0,194**	0,204**	0,216**	0,191**
E- II	0,122	0,238**	0,041	0,186**	0,066
E- sulfato	-0,168**	0,151*	0,054	0,105	0,164*
Σ Endos	0,145*	0,402**	0,179**	0,018	0,145*

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

La tabla muestra la relación para los niveles de endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes detectados en el suero sanguíneo, expresando los resultados en ng/g lípidos (N=147).

	E-ete r	E-lacto n	E-diol	E- I	E- II	E-sulfa to	Σ Endos
E-eter	0,073	0,182	0,393**	0,548**	0,545**	0,278*	
E-lactona		0,192*	0,400**	0,213	0,160	0,361**	
E-diol			0,509**	0,180	0,399**	0,959**	
E-I				0,436**	0,515**	0,618**	
E-II					0,546**	0,322*	
E- sulfato						0,497**	
Σ Endos							

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

Relación para los niveles de endosulfán eter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes detectados en el suero sanguíneo y asociados al o,p' DDT, p,p' DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, expresando los resultados en ng/g lípidos (N=147).

	p,p'DDE	O,p'DDD	o,p'DDT	p,p'DDT	Σ DDT
E-eter	0,304*	0,263	-0,046	0,016	0,245
E-lactona	0,536**	0,389**	0,435*	0,231*	0,363**
E-diol	0,413**	0,407**	-0,283	0,324**	0,335**
E- I	0,619**	0,463**	0,466**	0,411**	0,452**
E- II	0,563**	0,396*	0,073	0,496**	0,420**
E- sulfato	0,558**	0,352*	-0,014	0,264	0,439**
Σ Endos	0,501**	0,472**	-0,229	0,209*	0,335**

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

Relación para los niveles de endosulfán eter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes detectados en el suero sanguíneo y asociados al lindano, vinclozolina, metoxicloro, mirex y hexaclorobenceno, expresando los resultados en ng/g lípidos (N=147).

	HCB	Lindano	Vinclozolina	Metoxicloro	Mirex
E-éter	0,447**	0,556**	0,380**	0,372*	0,217
E-lactona	0,336**	0,292*	0,225*	0,289*	0,355**
E-diol	0,295**	0,395**	-0,015	-0,038	0,374**
E-I	0,299**	0,417**	0,064	0,352**	0,543**
E-II	0,363*	0,484**	0,193	0,699**	0,519*
E- sulfato	0,439**	0,482**	0,265*	0,454**	0,608**
Σ Endos	0,280**	0,405**	0,070	0,114	0,353**

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

4.4.9.3. Correlación de los pesticidas organoclorados en relación a los residuos de p,p' DDT, isómeros y metabolitos.

La información de la relación de los residuos del p,p' DDT, isómeros y metabolitos y el aldrín, endrín, diodrín, los endosulfánes, sus isómeros y metabolitos no se consigna en este apartado ya que estos resultados fueron apuntados en los apartados anteriores.

La tabla muestra la relación para los niveles de o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs detectados en el suero sanguíneo, expresando los resultados en ng/mL suero (N=224).

	p,p'DDE	o,p'DDD	o,p'DDT	p,p'DDT	Σ DDT
p,p'DDE		0,186**	0,095	0,111	0,729**
o,p'DDD			0,109	-0,164*	0,506**
o,p'DDT				0,128	0,227**
p,p'DDT					-0,204**
Σ DDT					

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

Relación para los niveles de o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs detectados en el suero sanguíneo y asociados al lindano, vinclozolina, metoxicloro, mirex y hexaclorobenceno, expresando los resultados en ng/mL suero (N=224).

	HCB	Lindano	Vinclozolina	Metoxicloro	Mirex
p,p'DDE	0,303**	0,366**	0,143*	0,356**	0,091
o,p'DDD	0,197**	0,251**	0,195**	0,084	0,084
o,p'DDT	0,040	0,116	0,108	0,146*	0,088
p,p'DDT	0,098	0,027	0,054	0,008	0,070
Σ DDT	0,377**	0,334**	0,208**	0,302**	0,149*

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

La tabla siguiente muestra la relación para los niveles de o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs detectados en el suero sanguíneo, expresando los resultados en ng/g lípidos (N=147).

	p,p'DDE	o,p'DDD	o,p'DDT	p,p'DDT	Σ DDT
p,p'DDE		0,535**	0,234	0,484**	0,671**
o,p'DDD			0,416	0,138	0,637**
o,p'DDT				0,551**	0,605**
p,p'DDT					0,800**
Σ DDT					

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

Relación para los niveles de o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs detectados en el suero sanguíneo y asociados al lindano, vinclozolina, metoxicloro, mirex y hexaclorobenceno, expresando los resultados en ng/g lípidos (N=147).

	HCB	Lindano	Vinclozolina	Metoxicloro	Mirex
P,p'DDE	0,349**	0,472**	0,190*	0,454**	0,451**
O,p'DDD	0,504**	0,380**	0,172	0,298*	0,442**
O,p'DDT	0,410*	0,527*	0,227	0,606**	0,522
P,p'DDT	0,361**	0,406**	0,142	0,299*	0,328*
Σ DDT	0,379**	0,469**	0,157	0,381**	0,394**

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

4.4.9.4. Correlación de los pesticidas organoclorados en relación a los residuos de hexaclorobenceno, lindano, vinclozolina, metoxicloro y mirex.

La información de la relación de los residuos del hexaclorobenceno, lindano, vinclozolina, metoxicloro y mirex con los residuos del p,p'DDT, isómeros y metabolitos, el aldrín, endrín, dieldrín, los endosulfanes, sus isómeros y metabolitos no se consigna en este apartado ya que estos resultados fueron apuntados en los apartados anteriores.

La tabla muestra la relación para los niveles de hexaclorobenceno, lindano, vinclozolina, metoxicloro y mirex detectados en el suero sanguíneo, expresando los resultados en ng/mL suero (N=224).

	HCB	Lindano	Vinclozolina	Metoxicloro	Mirex
HCB		0,304**	0,013	0,264**	0,002
Lindano			0,257**	0,093	0,022
Vinclozolina				0,100	0,112
Metoxicloro					0,180**
Mirex					

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

La tabla muestra la relación para los niveles de hexaclorobenceno, lindano, vinclozolina, metoxicloro y mirex detectados en el suero sanguíneo, expresando los resultados en ng/g lípidos (N=147).

	HCB	Lindano	Vinclozolina	Metoxicloro	Mirex
HCB		0,568**	0,058	0,357**	0,328*
Lindano			0,203*	0,288*	0,431**
Vinclozolina				0,181	0,022
Metoxicloro					0,637**
Mirex					

Destaca de forma significativa la asociación encontrada entre los pesticidas y sus metabolitos, las asociaciones de las medias que se relata a continuación, corresponde a los apartados en que se expresa las concentraciones de los pesticidas en ng/g lípidos, ya que sus correlaciones abarcan las que se encuentran cuando los resultados son expresados en ng/mL de sueros y además se encuentran algunas más.

De esta manera es posible observar como existe una relación significativa entre el aldrín, el endrín y dieldrín ($p < 0,01$).

En lo que respecta a la familia de los endosulfanes encontramos que en el caso del endosulfán α , denominado en este trabajo como endosulfán I, hay de nuevo una relación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con el endosulfán II, los restantes metabolitos y la sumatorias de los endosulfanes; en el caso del endosulfán β , denominado en esta trabajo como endosulfán II, hay relación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con: endosulfán I, endosulfán éter y endosulfán sulfato, y una relación significativa ($p < 0,05$) con la sumatoria de los endosulfanes, de tal manera que los joven expuesto al endosulfán I, también lo están a sus metabolitos.

En el caso de el DDT y sus metabolitos, encontramos una relación significativa ($p < 0,01$) entre el DDE y DDD, p,p' DDT y la sumatoria de los metabolitos de esta familia, el o'p' DDD a su vez muestra una relación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con el DDE y la suma de los metabolitos; el p,p' DDT tiene una relación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con el DDE, o,p' DDT y la sumatoria de los metabolitos; por ultimo el o,p' DDT posee una relación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con el p,p' DDT y la sumatoria de DDTs.

El hexaclorobenceno, denominado en esta trabajo como HCB tiene una relación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con el lindano, metoxicloro y una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con el mirex.

El lindano a su vez muestra una relación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con el HCB y el mirex y una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con el metoxicloro y la vinclozolina.

4.5. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES DEL CUESTIONARIO Y LA EXPOSICIÓN A PESTICIDAS ORGANOCOLORADOS.

De forma sucesiva se presentan los resultados del estudio de las variables que pueden condicionar la exposición a pesticidas. Se analizó si existían diferencias en las concentraciones de pesticidas, según las variables de interés. Para las variables independientes cualitativas con comportamiento normal y homogeneidad de varianza se utilizó la prueba de t de Student. Para las demás variables se utilizó la prueba U de Mann Whitney o de Kruskal Wallis, según se trate de variables dicotómicas o policotómicas. Para las variables independientes cuantitativas se utilizó regresión lineal simple. En todos los casos, se ha dado el valor de la mitad del límite de detección a todos aquellos valores inferiores al umbral de cuantificación.

4.5.1. Variables relativas al individuo expuesto.

4.5.1.1. Edad.

La edad se ha considerado en diversas publicaciones como uno de los principales determinantes de la concentración de pesticidas bioacumulables en los tejidos corporales, ya sea porque la exposición a pesticidas liposolubles y de baja degradabilidad se incrementa con el tiempo, o porque algunos de estos productos prohibidos en la actualidad han estado en mayor contacto con las personas de mas edad (Deutch y Hansen, 2000). Para la correlación de esta variable con las diferentes medias de los pesticidas organoclorados, teniendo en cuenta que esta variable es cuantitativa se utilizó la regresión lineal.

La tabla muestra las relaciones entre la edad y las medias expresadas en ng/mLsuero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Edad		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
Aldrín	0,060	0,08*
Endrín	-0,021	0,521
Dieldrín	0,049	0,115

* p≤0,1

La tabla muestra las relaciones entre la edad y las medias de las concentraciones expresadas en ng/mL suero del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo. (N=224)

Edad		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
Endosulfán-I	0,002	0,946
Endosulfán-II	0,016	0,208
E-éter	0,066	0,187
E-lactona	0,020	0,708
E-diol	0,022	0,624
E-sulfato	-0,047	0,238
Σ Endos	0,027	0,302

La tabla siguiente muestra las relaciones entre la edad y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Edad		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
p,p'DDE	0,018	0,481
o,p'DDD	-0,034	0,349
o,p'DDT	-0,027	0,082*
p,p'DDT	0,099	0,016**
Σ DDT	0,022	0,273

** p≤0,05; * p≤0,1

La tabla muestra las relaciones entre la edad y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del hexaclorobenceno, lindano, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Edad		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
HCB	0,048	0,174
Lindano	0,078	0,006**
Vinclozolina	0,018	0,540
Metoxicloro	-0,051	0,157
Mirex	-0,016	0,504

** $p \leq 0,05$

Las concentraciones medias del p,p' DDT y lindano, mostraron una asociación estadísticamente significativa con la edad ($p \leq 0,05$), es decir que a mayor edad, mayor concentración de estos pesticidas en la sangre; además, se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) con el aldrín y el o,p' DDT, de tal manera que a mayor edad, mayor será la concentración de aldrín en el suero, mientras el o,p' DDT muestra una tendencia a disminuir con la edad, asociación que podría explicarse por la metabolización de este compuestos en el organismo.

La tabla muestra las relaciones entre la edad y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Edad		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
Aldrín	6,666	0,821
Endrín	-279,237	0,305
Dieldrín	-20,155	0,636

La tabla muestra las relaciones entre la edad y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Edad		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
Endosulfán-I	12,000	0,768
Endosulfán-II	2,542	0,909
E-éter	2,869	0,900
E-lactona	15,187	0,451
E-diol	144,98	0,245
E-sulfato	34,710	0,759
Σ Endos	285,376	0,126

La tabla siguiente muestra las relaciones entre la edad y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Edad		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
p,p'DDE	-42,612	0,487
o,p'DDD	-8,090	0,836
o,p'DDT	-7,160	0,519
p,p'DDT	69,012	0,175
Σ DDT	-16,489	0,843

La tabla muestra las relaciones entre la edad y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del hexaclorobenceno, lindano, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Edad		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
HCB	2,511	0,956
Lindano	53,113	0,039**
Vinclozolina	112,402	0,064*
Metoxicloro	-51,299	0,519
Mirex	-13,707	0,798

** p≤0,05; * p≤0,1

Sólo se han obtenido asociación estadísticamente significativa y entre la edad y los residuos de lindano (p≤0,05) y la vinclozolina (p≤0,1). De tal manera que a medida que se aumenta la edad se aumentan los niveles de estos pesticidas.

4.5.1.2. Índice de masa corporal (IMC)

La estimación del índice de masa corporal (IMC) es una forma apropiada para el estudio del contenido de grasa en un individuo y puede ser un condicionante del contenido de pesticidas en sangre, ya que estos compuestos poseen una alta liposolubilidad y se fijan a los compartimientos con mayores contenidos de grasa. Desde allí migran al torrente sanguíneo, en donde debido a su difícil eliminación presentan una larga vida media (Olea *et al*, 2002; Martí *et al*, 2000; Turusov *et al*, 2002; Hansen *et al*, 1998; EPA, 2002; Physicians for Social Responsibility, 2002).

Se ha utilizado la prueba t de Student, para analizar la relación existente entre el IMC y los niveles de pesticidas. Se clasifican los individuos en dos grupos en función de su IMC, $< 30 \text{ kg/m}^2$ para los individuos que se incluyen en la normalidad, hasta un ligero sobrepeso y $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ para aquellos con obesidad. Se ha tomado el valor de 30 kg/m^2 porque se encuentra en la frontera entre un ligero sobre peso y la obesidad para los individuos con las edades comprendidas en este estudio según la OMS.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el índice de masa corporal (IMC) y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	IMC				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	<30	≥ 30	<30	≥ 30	
Aldrín	3,76	4,50	4,41	3,01	0,55
Endrín	5,16	2,24	9,44	1,39	<0,001**
Dieldrín	1,88	1,22	2,82	1,52	0,31

** $p \leq 0,05$

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el índice de masa corporal (IMC) y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

IMC					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	<30	≥30	<30	≥30	
Endosulfán-I	2,15	1,36	2,90	0,83	0,06*
E-lactona	1,94	2,22	2,12	2,32	0,76
E-diol	15,20	18,02	15,06	14,89	0,64
E-sulfato	2,24	1,11	6,11	0,88	0,04**
Σ Endos	25,62	26,57	22,21	19,23	0,90

** p≤0,05; * p≤0,1

En los casos del endosulfán II y el endosulfán éter no se realizó análisis para esta variable por que todos los casos en que se midió estos pesticidas, los jóvenes tenían un valor de IMC <30.

La tabla muestra las relaciones entre el índice de masa corporal (IMC) y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

IMC					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	<30	≥30	<30	≥30	
p,p'DDE	5,15	5,13	4,13	3,22	0,99
o,p'DDD	3,24	4,66	4,24	1,48	0,05**
o,p'DDT	0,73	0,52	0,72	0,07	<0,001**
p,p'DDT	3,68	2,99	4,98	4,07	0,68
Σ DDT	12,79	13,30	8,67	7,74	0,87

** p≤0,05

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el índice de masa corporal (IMC) y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del hexaclorobenceno, lindano, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

IMC					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	<30	≥30	<30	≥30	
HCB	3,93	3,01	4,61	2,03	0,30
Lindano	1,80	2,40	2,26	2,64	0,57
Vinclozolina	9,92	9,78	7,55	3,75	0,93
Metoxicloro	2,94	1,24	5,24	1,14	0,01**
Mirex	1,23	0,64	2,43	0,38	0,01**

** p≤0,05

El IMC tiene asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) con los niveles de o,p'DDD y significación estadística inversa con los residuos del endrín, endosulfán sulfato, o,p'DDT, metoxicloro y mirex, ya que los niveles medios de estos compuestos es mas elevado en aquellos individuos con menor IMC, así mismo ocurre con el endosulfán I, pero con significación ($p \leq 0,1$).

La tabla muestra las relaciones entre el índice de masa corporal (IMC) y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	IMC				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	<30	≥ 30	<30	≥ 30	
Aldrín	737,22	586,58	580,85	218,11	0,93
Endrín	1949,44	327,35	4697,31	118,79	0,45
Dieldrín	659,70	958,73	677,75	-	0,27

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el índice de masa corporal (IMC) y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	IMC				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	<30	≥ 30	<30	≥ 30	
Endosulfán-I	588,07	254,86	779,16	67,97	0,09*
E-lactona	514,07	364,03	405,17	211,08	0,50
E-diol	2945,90	3912,71	2736,34	1649,17	0,15
E-sulfato	912,84	318,79	1746,46	170,58	0,44
Σ Endos	4545,07	4143,36	4226,68	2768,72	0,83

* $p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones entre el índice de masa corporal (IMC) y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

IMC					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	<30	\geq 30	<30	\geq 30	
p,p'DDE	1049,66	714,74	1351,45	228,09	0,78
o,p'DDD	795,65	958,51	702,45	300,45	0,17
o,p'DDT	232,61	115,76	95,28	18,01	0,13
p,p'DDT	1080,10	558,54	949,33	102,75	0,23
Σ DDT	2149,62	1968,46	1879,60	410,31	0,55

En la tabla que se muestra a continuación se ven los resultados de las relaciones entre el índice de masa corporal (IMC) y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del hexaclorobenceno, lindano, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

IMC					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	<30	\geq 30	<30	\geq 30	
HCB	835,39	503,65	940,33	264,46	0,52
Lindano	402,03	236,21	418,40	-	0,45
Vinclozolina	2011,36	1788,60	1239,38	952,69	0,88
Metoxicloro	826,94	247,93	1486,67	100,95	0,68
Mirex	451,76	301,93	778,36	-	0,83

El IMC muestra una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) con los niveles de endosulfán alfa; en el caso del endrín, endosulfán sulfato, p,p' DDT y metoxicloro, muestran unas diferencias considerables de medias, pero no alcanzan la significación estadística.

4.5.1.3. Salud general

El problema de la exposición humana a los pesticidas organoclorados y las consecuencias sobre salud puede ser investigado desde diferentes aspectos y con propósitos muy distintos. Resaltan, entre estas diferentes aproximaciones, los estudios

clínico-epidemiológicos que tratan de establecer relaciones entre exposición a estos compuestos y la frecuencia de presentación de una determinada enfermedad. Este proceso parece sencillo, pero requiere la definición de instrumentos para la medida de la exposición y de las variables que una vez cuantificadas permitan clasificar a los pacientes de acuerdo a su grado de exposición. En este trabajo tan solo se ha aceptado la asociación entre la concentración de pesticidas organoclorados en suero y la percepción subjetiva del estado de salud general según el joven, para ello se utilizó la prueba de Kruskal Wallis, ya que esta es una variable policotómica.

La tabla que se muestra a continuación indica los valores de las relaciones entre el criterio subjetivo de estado de salud general según los participantes de este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Salud general							
Pesticida	Medias			Desv. típica.			Valor p
	Muy buena	Buena	Mala	Muy buena	Buena	Mala	
Aldrín	3,47	3,91	5,35	4,41	4,50	3,51	0,34
Endrín	5,21	5,17	5,73	9,01	9,77	7,57	0,49
Dieldrín	1,98	1,87	3,02	1,94	3,18	1,95	0,16

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el criterio subjetivo de estado de salud general de los participantes de este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Salud general							
Pesticida	Medias			Desv. típica.			Valor p
	Muy buena	Buena	Mala	Muy buena	Buena	Mala	
Endosulfán-I	1,95	2,25	1,50	2,41	3,08	1,54	0,84
Endosulfán-II	1,38	1,30	1,15	1,01	0,88	0,31	0,54
E-éter	0,40	0,55	0,71	0,50	1,13	0,91	0,74
E-lactona	1,91	2,06	1,24	1,84	2,31	1,13	0,82
E-diol	15,73	15,24	8,03	14,49	15,28	10,91	0,39
E-sulfato	1,83	2,30	0,84	4,15	6,52	1,02	0,32
Σ Endos	25,47	25,93	14,76	18,90	22,97	11,45	0,43

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el criterio subjetivo de estado de salud general de los participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Salud general							
Pesticida	Medias			Desv. típica.			Valor p
	Muy buena	Buena	Mala	Muy buena	Buena	Mala	
p,p'DDE	5,71	4,99	4,96	3,79	4,31	1,76	0,19
o,p'DDD	3,21	3,38	2,01	3,45	4,66	1,33	0,92
o,p'DDT	0,79	0,70	0,60	0,90	0,64	0,20	0,80
p,p'DDT	3,10	3,79	10,55	3,54	5,38	9,23	0,16
Σ DDT	12,80	12,87	18,12	7,38	9,33	10,08	0,33

La tabla muestra las correlaciones entre el criterio subjetivo de estado de salud general de los participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del hexaclorobenceno, lindano, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Salud general							
Pesticida	Medias			Desv. típica.			Valor p
	Muy buena	Buena	Mala	Muy buena	Buena	Mala	
HCB	3,95	3,72	11,20	4,38	4,16	13,59	0,51
Lindano	1,88	1,81	1,73	2,28	2,31	2,47	0,39
Vinclozolina	9,21	10,31	12,77	6,78	7,98	3,51	0,22
Metoxicloro	3,46	2,72	1,99	4,98	5,44	1,89	0,04**
Mirex	1,88	1,81	1,73	2,28	2,31	2,47	0,44

** $p \leq 0,05$

Sólo se encontró una asociación significativa ($p \leq 0,05$) entre el metoxicloro, y el criterio subjetivo de estado de salud general. Reacuérdesse que el metoxicloro se encontró en el 60,70% de las muestras de estudio.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el criterio de estado de salud general de los participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Salud general							
Pesticida	Medias			Desv. típica.			Valor p
	Muy buena	Buena	Mala	Muy buena	Buena	Mala	
Aldrín	688,72	739,13	978,91	496,55	626,93	809,22	0,66
Endrín	1508,14	2331,52	2145,36	2203,42	5960,88	2397,70	0,44
Dieldrín	690,38	683,44	856,97	524,82	792,28	234,83	0,21

La tabla muestra las relaciones entre el criterio subjetivo de estado de salud general de los participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Salud general							
Pesticida	Medias			Desv. típica.			Valor p
	Muy buena	Buena	Mala	Muy buena	Buena	Mala	
Endosulfán-I	543,08	595,37	584,83	776,27	795,57	343,90	0,58
Endosulfán-II	408,77	292,23	314,58	363,77	276,18	298,15	0,06*
E-éter	162,15	328,28	177,95	67,08	414,86	-	0,82
E-lactona	545,70	519,75	375,26	442,31	397,42	235,05	0,84
E-diol	3242,58	2621,30	3432,82	3178,99	2374,00	2099,93	0,54
E-sulfato	835,79	839,65	496,18	1787,98	1618,23	-	0,80
Σ Endos	5133,19	4117,18	3626,34	4597,87	3796,11	2404,59	0,58

* $p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones entre el criterio subjetivo de estado de salud general de los participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Salud general							
Pesticida	Medias			Desv. típica.			Valor p
	Muy buena	Buena	Mala	Muy buena	Buena	Mala	

	buena			buena			
p,p'DDE	1081,61	1071,10	1119,03	778,75	1626,12	492,97	0,12
o,p'DDD	919,97	783,24	481,02	785,62	688,33	247,42	0,41
o,p'DDT	201,75	244,08	157,09	95,75	99,40	76,47	0,36
p,p'DDT	1141	1056,84	2235,46	708,90	1057,82	879,73	0,10*
Σ DDT	2232,91	2151,89	2865,34	1455,56	2133,36	1371,82	0,32

*p≤0,1

La tabla muestra las relaciones entre el criterio subjetivo de estado de salud general de los participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del hexaclorobenceno, lindano, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Salud general							
Pesticida	Medias			Desv. típica.			Valor p
	Muy buena	Buena	Mala	Muy buena	Buena	Mala	
HCB	837,19	813,17	1084,68	1006,34	920,22	1317,25	0,95
Lindano	407,59	399,08	415,75	287,65	499,54	-	0,24
Vinclozolina	1990,90	2055,49	2484,31	1195,89	1322,75	234,91	0,56
Metoxicloro	671,66	898,77	595,53	639,36	187,34	-	0,73
Mirex	359,05	522,04	287,09	215,18	993,68	-	0,99

En resumen, se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre el criterio subjetivo del estado de salud de los participantes en este estudio y los residuos de el p,p'DDT, de tal manera que una percepción de un peor estado de salud se ve acompañada de niveles mas altos de este pesticida

4.5.1.4. Tiempo de gestación.

El paso de sustancias toxicas de la madre al feto, es un claro ejemplo de detoxificación de la madre. Al analizar el tejido graso de la población infantil de España se ha puesto de manifiesto la presencia de endosulfán y de valores apreciables de organoclorados como aldrín, dieldrín, DDT, DDE y lindano en la mayor parte de las muestras analizadas (Molina Carrasco, 1994; Olea *et al*, 1996a); en este trabajo, al tratarse de jóvenes con edades comprendidas entre los 18 y 23 años, se hace realmente difícil identificar la contaminación de pesticidas procedente de la madre.

Se analizaron si existían diferencias en las concentraciones de los pesticidas organoclorados de los jóvenes que habían nacido antes de los nueve meses de embarazo

y los que lo habían hecho pasado este periodo. Como las variables de este punto de la encuesta son cualitativas, con comportamiento normal y homogeneidad de varianzas, se utilizó la prueba t de Student. Se establecieron dos categorías: pretérmino (≤ 36 semanas) y postérmino (> 36 semanas).

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el tiempo de gestación y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Tiempo de gestación				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Postérmino	Pretérmino	Postérmino	Pretérmino	
Aldrín	3,65	6,18	3,98	9,00	0,35
Endrín	5,24	4,59	9,62	6,73	0,76
Dieldrín	1,89	2,44	2,73	4,20	0,67

La tabla muestra las relaciones entre el tiempo de gestación y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Tiempo de gestación				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Postérmino	Pretérmino	Postérmino	Pretérmino	
Endosulfán-I	2,17	1,71	2,90	2,07	0,48
Endosulfán-II	1,34	1,06	0,94	0,25	0,01**
E-éter	0,50	0,55	0,98	0,74	0,83
E-lactona	2,06	0,91	2,19	1,12	0,01**
E-diol	15,31	14,35	15,05	13,56	0,82
E-sulfato	2,04	3,38	5,66	7,86	0,57
Σ Endos	25,67	23,88	21,54	23,12	0,80

** $p \leq 0,05$

La tabla muestra las relaciones entre el tiempo de gestación y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p' DDT, p,p' DDT, sus metabolitos y Σ DDTs determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Tiempo de gestación		Valor p
	Medias	Desv. típica.	

	Postérmino	Pretérmino	Postérmino	Pretérmino	
p,p'DDE	5,10	6,99	3,92	6,44	0,34
o,p'DDD	3,21	4,75	4,25	4,30	0,25
o,p'DDT	0,74	0,54	0,75	0,14	<0,001**
p,p'DDT	3,76	2,88	5,16	2,47	0,29
Σ DDT	12,81	15,16	8,61	11,13	0,48

** $p \leq 0,05$

La tabla muestra las relaciones entre el tiempo de gestación y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del hexaclorobenceno, lindano, vinclozolina, metoxicloro y mirex determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Tiempo de gestación					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Postérmino	Pretérmino	Postérmino	Pretérmino	
HCB	3,98	3,40	4,69	3,49	0,60
Lindano	1,83	1,76	2,32	2,00	0,91
Vinclozolina	9,78	13,57	7,08	12,98	0,34
Metoxicloro	2,80	5,13	4,78	10,21	0,45
Mirex	1,15	2,28	2,22	4,68	0,42

Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) con el endosulfán II, endosulfán lactona y el o,p'DDT, de tal manera que entre mayor fue el tiempo de gestación mayor son los niveles de estos compuestos en el suero del individuo.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el tiempo de gestación y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Tiempo de gestación					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Postérmino	Pretérmino	Postérmino	Pretérmino	
Aldrín	730,50	685,31	591,82	500,11	0,89
Endrín	2087,08	449,01	4885,61	137,25	0,84
Dieldrín	705,27	324,54	684,90	51,90	0,31

La tabla muestra las relaciones entre el tiempo de gestación y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Tiempo de gestación					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Postérmino	Pretérmino	Postérmino	Pretérmino	
Endosulfán-I	588,19	323,27	791,46	245,51	0,33
Endosulfán-II	340,60	153,70	315,25	-	0,21
E-éter	274,31	179,51	351,33	79,27	0,79
E-lactona	527,58	382,11	411,76	134,59	0,60
E-diol	2890,38	1923,10	2721,25	1009,89	0,66
E-sulfato	842,86	231,31	1669,51	-	0,43
Σ Endos	4527,92	2369,71	4111,50	1803,18	0,16

La tabla muestra las correlaciones entre el tiempo de gestación y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Tiempo de gestación					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Postérmino	Pretérmino	Postérmino	Pretérmino	
p,p'DDE	1087,10	798,66	1392,06	569,70	0,43
o,p'DDD	832,98	609,91	732,57	210,87	0,72
o,p'DDT	226,97	218,53	99,65	-	0,90
p,p'DDT	1128,39	744,25	986,73	298,27	0,40
Σ DDT	2203,32	1976,43	1944,34	854,78	0,76

La tabla muestra las correlaciones entre el tiempo de gestación y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del hexaclorobenceno, lindano, vinclozolina, metoxicloro y mirex determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Tiempo de gestación					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Postérmino	Pretérmino	Postérmino	Pretérmino	
HCB	845,65	398,77	965,03	92,76	0,42
Lindano	403,02	370,13	438,60	168,93	0,74
Vinclozolina	2033,18	2306,30	1273,74	1039,36	0,41
Metoxicloro	822,82	425,50	1514,48	119,36	0,90
Mirex	467,26	342,71	821,31	22,62	0,44

No se encontró ninguna asociación significativa entre el tiempo de gestación y los residuos de pesticidas expresados en ng/g lípidos.

4.5.1.5. Residencia actual

Además de los alimentos, la exposición a pesticidas organoclorados de la población general puede ocurrir también a través de la contaminación existente en aire (Beard *et al.*, 1995), agua (superficial y subterránea), agua de bebida, suelo, flora y fauna, que es superior en las zonas de cultivo y aledañas. Se ha evidenciado un incremento de leucemia y linfomas no Hodgkin en niños residentes en zonas de elevada utilización de pesticidas (Buckley *et al.*, 2000; Meinert *et al.*, 2000) y en adultos, trabajadores o no en el medio agrario, expuestos a diferentes pesticidas (Cullen *et al.*, 1990; Hardell *et al.*, 2001; McDuffie *et al.*, 2001; Kheng *et al.*, 2001). Las neoplasias de origen hematopoyético también se han relacionado con la exposición directa e indirecta a pesticidas (Contantini *et al.*, 2001).

Como las variables de este punto de la encuesta son cualitativas, con comportamiento normal y homogeneidad de varianzas, se utilizó la prueba t de Student.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre la variable residencia actual de los participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Residencia actual				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Aldrín	2,66	3,99	2,48	4,67	0,03**
Endrín	7,16	4,88	9,65	9,42	0,25
Dieldrín	2,26	1,87	2,64	2,86	0,48

** $p \leq 0,05$

La tabla muestra las relaciones entre la variable residencia actual de los participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero (N=224).

Pesticida	Residencia actual				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Endosulfán-I	2,17	2,14	3,56	2,74	0,96
Endosulfán-II	1,06	1,37	0,25	0,97	0,10*
E-éter	0,46	0,51	0,61	1,02	0,70
E-lactona	1,96	2,00	2,39	2,12	0,94
E-diol	13,65	15,51	15,62	14,86	0,56
E-sulfato	3,19	1,95	9,91	4,84	0,52
Σ Endos	24,47	25,74	27,91	20,46	0,82

* p<0,1

La tabla muestra las relaciones entre la variable residencia actual de los participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Residencia actual				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
p,p'DDE	4,65	5,31	3,98	4,14	0,42
o,p'DDD	2,88	3,37	3,24	4,41	0,48
o,p'DDT	0,70	0,73	0,62	0,74	0,85
p,p'DDT	2,93	3,84	3,53	5,24	0,25
Σ DDT	11,16	13,25	7,10	8,99	0,17

La tabla muestra las relaciones entre la variable residencia actual de los participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Residencia actual				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
HCB	2,74	4,14	2,63	4,85	0,14
Lindano	1,13	1,94	0,71	2,44	0,08*
Vinclozolina	7,13	10,48	4,42	7,87	<0,001**
Metoxicloro	2,88	2,94	6,44	5,05	0,96
Mirex	0,76	1,29	0,42	2,61	0,01**

** p<0,05; * p<0,1

Se encontró asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre la residencia en centros urbanos y las medias del aldrín, vinclozolina y mirex; además, encontramos asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre la residencia en centros urbanos y las medias del endosulfán II y el lindano. De tal manera que los participantes en este estudio que habitan en núcleos urbanos muestran niveles más elevados de estos pesticidas.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre la variable residencia actual de los participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Residencia actual				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Aldrín	696,08	734,62	519,35	600,25	0,67
Endrín	2383,53	1938,46	2631,31	5142,79	0,01**
Dieldrín	772,16	681,76	490,20	704,86	0,37

La tabla muestra las relaciones entre la variable residencia actual de los participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Residencia actual				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Endosulfán-I	724,09	551,02	1140,08	698,32	0,91
Endosulfán-II	203,49	354,85	67,40	329,54	0,23
E-éter	183,7	283,48	91,69	366,97	0,89
E-lactona	553,70	519,77	608,66	365,54	0,42
E-diol	2421,17	2949,63	1950,80	2814,46	0,35
E-sulfato	509,62	909,26	270,51	1834,95	0,38
Σ Endos	3816,15	4578,19	3245,15	4217,32	0,32

La tabla muestra las relaciones entre la variable residencia actual de los participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Residencia actual					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
p,p'DDE	957,61	1099,04	693,29	1467,09	0,72
o,p'DDD	570,73	877,01	425,23	755,04	0,06*
o,p'DDT	88,13	231,99	-	95,58	0,16
p,p'DDT	834,20	1160,17	482,24	1026,13	0,33
Σ DDT	1745,27	2283,88	1015,03	2036,77	0,41

* $p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones entre la variable residencia actual de los participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Residencia actual					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
HCB	593,69	873,69	412,86	1016,95	0,65
Lindano	313,89	417,31	165,23	463,04	0,82
Vinclozolina	1579,23	2140,27	901,84	1308,57	0,06*
Metoxicloro	493,46	862,83	280,79	1603,46	0,85
Mirex	269,51	493,53	65,24	861,53	0,44

* $p \leq 0,1$

Se encontró asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre la residencia en núcleos rurales y las medias del endrín; es decir que los participantes de este estudio y que en su momento habitaban núcleos rurales tienen mayores concentraciones de este compuesto. Además, asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre la residencia en núcleos urbanos con el o,p'DDD y la vinclozolina, es decir que los participantes de este estudio y que en su momento habitaban núcleos urbanos tienen mayores concentraciones de estos compuestos en su suero sanguíneo.

4.5.1.6. Enfermedades crónicas en algún periodo de la vida.

Igualmente se analizó si existían diferencias en las concentraciones de los pesticidas organoclorados entre los jóvenes que en algún periodo de su vida han padecido determinadas enfermedades crónicas y los que han gozado de una buena salud. Como las variables de este punto de la encuesta son cualitativas, con comportamiento normal y homogeneidad de varianzas, se utilizó la prueba t de Student.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre los jóvenes que en algún periodo de su vida han padecido determinadas enfermedades crónicas y los que han gozado de una buena salud y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Enfermedad crónica en algún periodo de la vida					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Aldrín	3,84	3,51	4,42	4,72	0,76
Endrín	5,19	5,24	9,66	7,89	0,98
Dieldrín	1,91	2,03	2,93	1,83	0,78

La tabla muestra las relaciones entre los jóvenes que en algún periodo de su vida han padecido determinadas enfermedades crónicas y los que han gozado de una buena salud y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Enfermedad crónica en algún periodo de la vida					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	2,21	1,59	3,00	1,18	0,06*
Endosulfán-II	1,32	1,32	0,92	0,92	0,99
E-éter	0,53	0,33	1,01	0,58	0,18
E-lactona	2,05	1,59	2,17	2,05	0,33
E-diolo	15,33	14,64	15,23	13,95	0,83
E-sulfato	2,29	0,79	6,13	1,05	<0,001**
Σ Endos	25,98	22,38	22,00	18,09	0,39

** p<0,05; * p<0,1

La tabla muestra las relaciones entre los jóvenes que en algún periodo de su vida han padecido determinadas enfermedades crónicas y los que han gozado de una buena salud y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p' DDT, p,p' DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Enfermedad crónica en algún periodo de la vida					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
p,p'DDE	5,28	4,72	4,26	2,84	0,41
o,p'DDD	3,43	2,33	4,42	2,59	0,09*
o,p'DDT	0,74	0,60	0,76	0,28	0,08*
p,p'DDT	3,76	3,33	5,22	3,45	0,60
Σ DDT	13,21	10,97	8,99	6,54	0,15

* p≤0,1

La tabla muestra las relaciones entre los jóvenes que en algún periodo de su vida han padecido determinadas enfermedades crónicas y los que han gozado de una buena salud y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo. (N=224)

Enfermedad crónica en algún periodo de la vida					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	4,01	3,39	4,79	3,09	0,40
Lindano	1,84	1,71	2,35	1,80	0,74
Vinclozolina	9,97	10,33	7,77	5,89	0,79
Metoxicloro	3,07	1,87	5,50	2,33	0,06*
Mirex	1,29	0,65	2,57	0,44	<0,001**

** p≤0,05; * p≤0,1

Según los resultados se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre los jóvenes que han padecido alguna enfermedad crónica y los niveles de endosulfán sulfato y mirex; además, se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre los jóvenes que han padecido alguna enfermedad crónica y los niveles de endosulfán I, o,p'DDD, o,p'DDT y metoxicloro. De tal manera que los participantes en este estudio que han padecido enfermedades crónicas muestran niveles más bajos de estos pesticidas.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre los jóvenes que en algún periodo de su vida han padecido determinadas enfermedades crónicas y los que han gozado de una buena salud y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Enfermedad crónica en algún periodo de la vida					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Aldrín	734,39	649,66	590,45	565,70	0,47
Endrín	2037,48	1739,14	4951,92	1868,58	0,36
Dieldrín	689,81	735,54	707,46	229,80	0,09*

* p≤0,1

La tabla muestra las relaciones entre los jóvenes que en algún periodo de su vida han padecido determinadas enfermedades crónicas y los que han gozado de una buena salud y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Enfermedad crónica en algún periodo de la vida					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	603,20	342,59	813,38	200,10	0,18
Endosulfán-II	338,37	289,59	320,25	106,04	0,76
E-éter	274,75	120,19	347,74	40,73	0,38
E-lactona	542,62	364,43	423,72	167,89	0,14
E-diolo	2886,91	2542,35	2745,62	1978,57	0,93
E-sulfato	849,17	363,75	1684,22	187,29	0,90
Σ Endos	4609,40	2939,41	4177,88	2447,72	0,09*

p≤0,1

La tabla muestra las relaciones entre los jóvenes que en algún periodo de su vida han padecido determinadas enfermedades crónicas y los que han gozado de una buena salud y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p' DDT, p,p' DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Enfermedad crónica en algún periodo de la vida					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
P,p'DDE	1099,69	864,77	1428,07	644,08	0,41
O,p'DDD	848,21	461,68	732,52	158,12	0,14
O,p'DDT	229,62	189,73	97,96	122,62	0,71
P,p'DDT	1093,48	1252,48	989,49	797,22	0,46
Σ DDT	2229,04	1878,63	1968,42	1315,82	0,52

La tabla muestra las relaciones entre los jóvenes que en algún periodo de su vida han padecido determinadas enfermedades crónicas y los que han gozado de una buena salud

y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo. (N=147)

Enfermedad crónica en algún periodo de la vida					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	834,88	776,10	973,38	758,85	0,96
Lindano	395,01	501,95	429,00	531,29	0,90
Vinclozolina	2018,14	2271,27	1286,04	1053,60	0,19
Metoxicloro	841,70	388,22	1541,52	147,52	0,49
Mirex	470,84	329,04	828,07	180,88	0,84

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre los jóvenes que han padecido alguna enfermedad crónica y los niveles de dieldrín; además, se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre los jóvenes que no han padecido alguna enfermedad crónica y los niveles de Σ endosulfánes. De tal manera que los participantes en este estudio que han padecido enfermedades crónicas muestran niveles más altos de Σ endosulfánes, pero más bajos de dieldrín.

4.5.1.7 Enfermedad relacionada con el tracto urinario.

Esta variable es de gran interés si tenemos en cuenta que los pesticidas organoclorados desestabilizan la homeostasis hormonal normal del organismo.

Como las variables de este punto de la encuesta son cualitativas, con comportamiento normal y homogeneidad de varianzas, se utilizó la prueba t de Student, en el apartado en que enuncian los resultados en ng/g lípidos se utilizó la prueba de Mann Whitney.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre padecido enfermedades en el tracto urinario y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224.)

Enfermedad relacionada con el tracto urinario					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Aldrín	3,85	2,41	4,50	1,89	0,10*
Endrín	5,15	6,54	9,56	6,37	0,60
Dieldrín	1,92	1,97	2,86	1,87	0,95

* p≤0,1

La tabla muestra las relaciones entre haber padecido enfermedades en el tracto urinario y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Enfermedad relacionada con el tracto urinario					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	2,18	1,04	2,90	0,57	<0,001**
Endosulfán-II	1,31	1,55	0,90	1,36	0,66
E-éter	0,51	0,35	0,98	0,79	0,62
E-lactona	2,00	1,76	2,18	1,46	0,68
E-diol	15,45	9,80	14,89	16,44	0,40
E-sulfato	2,16	1,17	5,90	1,14	0,12
Σ Endos	25,87	17,19	21,63	19,62	0,29

** p≤0,05

La tabla muestra las relaciones entre padecido enfermedades en el tracto urinario y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p' DDT, p,p' DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Enfermedad relacionada con el tracto urinario					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
p,p'DDE	5,19	6,06	4,09	5,17	0,68
o,p'DDD	3,25	4,67	4,23	5,28	0,51
o,p'DDT	0,71	1,12	0,71	1,05	0,35
p,p'DDT	3,75	2,53	5,11	2,03	0,19
Σ DDT	12,90	14,38	8,82	7,19	0,61

La tabla muestra las relaciones entre haber padecido enfermedades en el tracto urinario y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Enfermedad relacionada con el tracto urinario					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	3,92	4,46	4,65	3,87	0,73
Lindano	1,85	1,17	2,33	0,66	0,04**
Vinclozolina	10,08	7,98	7,65	4,47	0,27
Metoxicloro	2,71	9,21	4,75	12,03	020
Mirex	1,22	1,03	2,47	0,63	0,54

** p<0,05

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre los jóvenes que han padecido alguna enfermedad en el tracto urinario y los niveles de endosulfán I y lindano; además, se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre los jóvenes que han padecido alguna enfermedad en el tracto urinario y los niveles de aldrín. De tal manera que los participantes en este estudio que han padecido enfermedades en el tracto urinario muestran niveles más bajos de estos pesticidas.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre haber padecido enfermedades en el tracto urinario y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Enfermedad relacionada con el tracto urinario					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Aldrín	728,40	734,40	599,97	377,90	0,47
Endrín	2141,39	409,11	4952,62	75,93	1,00
Dieldrín	716,33	415,82	698,96	146,90	0,39

La tabla muestra las relaciones entre haber padecido enfermedades en el tracto urinario y las medias expresadas los resultados en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Enfermedad relacionada con el tracto urinario					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	582,07	520,77	805,46	173,73	0,10*
Endosulfán-II	341,93	221,87	319,70	39,11	0,80
E-éter	274,47	201,07	355,00	55,73	0,32
E-lactona	535,33	407,44	421,99	176,75	0,50
E-diol	2769,05	3983,91	2654,00	2997,58	0,09*
E-sulfato	708,65	2468,34	1318,05	4155,78	0,44
Σ Endos	4329,19	5913,04	3893,75	5879,73	0,30

* $p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones entre haber padecido enfermedades en el tracto urinario y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Enfermedad relacionada con el tracto urinario					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
p,p'DDE	1085,02	967,46	1417,77	558,61	0,66
o,p'DDD	826,12	730,46	736,23	319,41	0,74
o,p'DDT	225,18	245,20	101,09	48,13	0,71
p,p'DDT	1107,46	1137,79	992,44	742,43	0,82
Σ DDT	2189,37	2261,36	1963,83	1189,46	0,46

La tabla muestra las relaciones entre haber padecido enfermedades en el tracto urinario y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Enfermedad relacionada con el tracto urinario					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	838,28	694,41	979,40	345,18	0,62
Lindano	402,57	397,18	448,35	205,82	0,38
Vinclozolina	2038,60	2105,69	1270,90	1229,08	0,75
Metoxicloro	835,14	397,15	1532,45	127,34	0,54
Mirex	470,78	329,88	829,01	87,96	0,82

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre los jóvenes que han padecido alguna enfermedad en el tracto urinario y los niveles de endosulfán I; además, se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre los

jóvenes que no han padecido alguna enfermedad en el tracto urinario y los niveles de endosulfán diol. De tal manera que los participantes en este estudio que han padecido enfermedades en el tracto urinario muestran niveles más altos de endosulfán diol, pero más bajos de endosulfán I.

4.5.1.8. Consumo de medicamentos en los últimos tres meses

Se analizó si existían diferencias en las concentraciones de los pesticidas organoclorados entre los jóvenes que habían consumido medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras y aquellos que no habían tomado medicación. Como las variables de este punto de la encuesta son cualitativas, con comportamiento normal y homogeneidad de varianzas, se utilizó la prueba t de Student.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el consumo de medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Consumo de medicamentos en los últimos tres meses					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Aldrín	3,92	3,57	4,53	4,72	0,59
Endrín	4,10	7,28	7,36	12,31	0,02**
Dieldrín	1,69	2,38	2,21	3,71	0,16

** $p \leq 0,05$

La tabla muestra las relaciones entre el consumo de medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Consumo de medicamentos en los últimos tres meses					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	2,14	2,15	2,73	3,11	0,97
Endosulfán-II	1,32	1,33	0,94	0,87	0,93
E-éter	0,40	0,70	0,59	1,43	0,04**
E-lactona	1,97	2,05	1,71	2,82	0,83
E-diol	15,48	14,80	15,23	14,48	0,75
E-sulfato	2,27	1,84	6,31	4,70	0,59
Σ Endos	25,81	25,10	22,95	18,86	0,82

** p≤0,05

La tabla muestra las relaciones entre el consumo de medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Consumo de medicamentos en los últimos tres meses					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
p,p'DDE	5,21	5,24	3,99	4,38	0,97
o,p'DDD	3,62	2,70	4,58	3,53	0,12
o,p'DDT	0,78	0,62	0,84	0,40	0,14
p,p'DDT	3,80	3,54	4,63	5,78	0,74
Σ DDT	13,41	12,09	8,51	9,22	0,32

La tabla muestra las relaciones entre el consumo de medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Consumo de medicamentos en los últimos tres meses					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	3,62	4,54	4,83	4,17	0,16
Lindano	1,71	2,05	1,96	2,82	0,33
Vinclozolina	9,93	10,15	7,05	8,50	0,85
Metoxicloro	2,56	3,64	3,16	7,79	0,17
Mirex	1,16	1,31	1,84	3,29	0,72

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre los jóvenes que han consumido medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras y los niveles de endrín y endosulfán éter. De tal manera que los participantes en este estudio que han consumido medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras tienen niveles más altos de estos pesticidas.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el consumo de medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Consumo de medicamentos en los últimos tres meses					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Aldrín	705,03	789,02	523,64	729,11	0,79
Endrín	1201,36	4011,38	1993,65	8131,48	0,76
Dieldrín	689,81	735,54	707,46	229,80	0,09*

* $p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones entre el consumo de medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Consumo de medicamentos en los últimos tres meses					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	506,45	722,90	511,20	1141,52	0,19
Endosulfán-II	339,45	321,85	338,83	188,87	0,48
E-éter	185,84	445,26	167,64	519,89	0,23
E-lactona	477,98	646,22	261,83	640,90	0,05**
E-diol	2995,06	2505,66	2851,25	2201,49	0,62
E-sulfato	760,38	1016,02	1522,96	2002,30	0,86
Σ Endos	4609,40	2939,41	4177,88	2447,72	0,09*

** $p \leq 0,05$; * $p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones entre el consumo de medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Consumo de medicamentos en los últimos tres meses					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
p,p'DDE	1007,72	1231,27	774,31	2200,46	0,40
o,p'DDD	842,74	764,12	653,93	844,21	0,16
o,p'DDT	233,86	201,46	100,75	89,87	0,60
p,p'DDT	1015,25	1338,46	674,66	1443,70	0,16
Σ DDT	2092,93	2431,59	1313,20	2870,84	0,35

La tabla muestra las relaciones entre el consumo de medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo. (N=147)

Consumo de medicamentos en los últimos tres meses					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	709,78	1116,70	789,79	1225,60	0,04**
Lindano	353,49	519,35	242,58	703,51	0,91
Vinclozolina	1981,51	2197,16	1139,51	1532,74	0,64
Metoxicloro	668,03	1161,34	589,32	2639,66	0,43
Mirex	353,58	713,89	190,03	1436,99	0,78

** $p \leq 0,05$

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre los jóvenes que han consumido medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras y los niveles de hexaclorobenceno y endosulfán lactona. Además, se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre los jóvenes que han consumido medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras y los niveles de dieldrín y de forma inversa con la Σ endosulfánes. De tal manera que los participantes en este estudio que han consumido medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras tienen niveles más altos de hexaclorobenceno, endosulfán lactona y dieldrín; pero niveles más bajos de Σ endosulfánes.

4.5.1.9. Consumo de alcohol.

Existen datos publicados acerca de la influencia de los hábitos de consumo de alcohol sobre los niveles de pesticidas organoclorados en sueros, como las variables de este

punto de la encuesta son cualitativas, con comportamiento normal y homogeneidad de varianzas, se utilizó la prueba t de Student, en el apartado en que enuncian los resultados en ng/g lípidos se utilizó la prueba de Mann Whitney.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el hábito de consumo de bebidas alcohólicas y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Consumo de alcohol				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	No	Si	No	Si	
Aldrín	3,61	3,89	4,02	4,63	0,67
Endrín	6,47	4,64	12,63	7,66	0,30
Dieldrín	2,19	1,81	3,97	2,15	0,49

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de consumo de bebidas alcohólicas y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Consumo de alcohol				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	2,11	2,15	3,15	2,73	0,93
Endosulfán-II	1,30	1,33	0,88	0,93	0,85
E-éter	0,59	0,47	1,01	0,95	0,44
E-lactona	2,22	1,89	2,80	1,80	0,40
E-diol	13,37	16,07	12,01	16,03	0,19
E-sulfato	2,00	2,17	6,18	5,65	0,85
Σ Endos	23,64	26,41	17,29	23,22	0,35

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de consumo de bebidas alcohólicas y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Consumo de alcohol					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
p,p'DDE	4,98	5,32	3,93	4,20	0,58
o,p'DDD	3,07	3,40	5,08	3,87	0,65
o,p'DDT	0,69	0,74	0,77	0,71	0,62
p,p'DDT	4,25	3,47	6,10	4,50	0,38
Σ DDT	12,98	13,68	9,19	8,60	0,98

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de consumo de bebidas alcohólicas y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Consumo de alcohol					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	3,45	4,16	3,77	4,95	0,27
Lindano	1,67	1,90	2,42	2,24	0,54
Vinclozolina	10,65	9,73	7,64	7,54	0,43
Metoxicloro	3,06	2,88	7,08	4,23	0,86
Mirex	1,47	1,10	3,59	1,70	0,45

No se encontró ningún tipo de asociación estadística entre los hábitos de consumo de bebidas alcohólicas y las concentraciones de pesticidas organoclorados.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el hábito de consumo de bebidas alcohólicas y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Consumo de alcohol					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Aldrín	776,01	704,52	697,12	524,78	0,62
Endrín	2474,75	1755,13	6469,35	3565,07	0,28
Dieldrín	883,40	613,27	1009,45	464,41	0,14

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de consumo de bebidas alcohólicas y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Consumo de alcohol				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	591,42	572,08	880,60	737,02	0,80
Endosulfán-II	407,38	312,11	435,85	264,76	0,57
E-éter	252,68	279,93	252,81	393,29	0,37
E-lactona	566,03	505,25	503,02	356,88	0,99
E-diol	2587,37	2986,14	2339,37	2839,00	0,72
E-sulfato	1602,79	581,23	2925,33	864,59	0,27
Σ Endos	4262,27	4537,89	4177,44	4031,56	0,57

La tabla muestra las relaciones el hábito de consumo de bebidas alcohólicas y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Consumo de alcohol				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	No	Si	No	Si	
p,p'DDE	1215,72	1009,91	1850,80	1077,87	0,64
o,p'DDD	820,65	818,03	837,34	655,30	0,45
o,p'DDT	200,27	239,85	76,24	106,39	0,24
p,p'DDT	1198,30	1059,80	1277,30	744,26	0,60
Σ DDT	2388,25	2099,14	2563,82	1500,67	0,67

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de consumo de bebidas alcohólicas y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Consumo de alcohol					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	915,29	782,40	989,96	932,64	0,74
Lindano	451,63	378,85	598,21	333,59	0,66
Vinclozolina	2307,03	1915,31	1238,36	1262,16	0,05**
Metoxicloro	1217,25	614,70	2468,60	582,73	0,33
Mirex	602,39	376,78	1270,24	273,83	0,81

** $p \leq 0,05$

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre los jóvenes que tienen el hábito de consumir bebidas alcohólicas y los niveles de vinclozolina. De tal manera que los participantes en este estudio que tienen el hábito de consumir bebidas alcohólicas presentan niveles más bajos de este pesticida.

4.5.1.10. Consumo de tabaco.

Existen datos publicados sobre de la influencia del consumo de tabaco sobre los niveles de pesticidas organoclorados en tejidos y compartimientos humanos con alto contenido lipídico, ya que los fumadores pueden acceder a los pesticidas con los que fue fumigado el tabaco, a través del humo (Bowery *et al.*, 1965; Bente *et al.*, 2003). Como la variable de este punto de la encuesta es cualitativa, con comportamiento normal y homogeneidad de varianza, se utilizó la prueba t de Student; en el apartado en que se enuncian los resultados en ng/g lípidos se utilizó la prueba de Mann Whitney.

El hábito tabáquico ha sido investigado en este trabajo con tres diferentes aproximaciones que vienen representadas por las preguntas: i) Hábito, ii) consumo de cigarrillos al día y iii) años de fumador.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el hábito de fumar y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Consumo de tabaco					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Aldrín	3,85	3,71	4,77	3,76	0,82
Endrín	5,90	3,84	10,66	6,38	0,09*
Dieldrín	2,02	1,74	3,26	1,69	0,42

* p≤0,1

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Consumo de tabaco					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	2,33	1,78	3,30	1,68	0,12
Endosulfán-II	1,25	1,46	0,66	1,27	0,19
E-éter	0,48	0,56	0,85	1,17	0,63
E-lactona	2,01	1,97	2,27	1,93	0,90
E-diolo	14,78	16,16	14,55	15,73	0,55
E-sulfato	2,10	2,17	5,35	6,63	0,94
Σ Endos	25,11	26,44	20,40	23,84	0,69

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Consumo de tabaco					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
p,p'DDE	5,00	5,64	3,95	4,42	0,32
o,p'DDD	3,32	3,26	4,57	3,62	0,91
o,p'DDT	0,71	0,76	0,70	0,77	0,65
p,p'DDT	3,55	4,02	5,25	4,62	0,52
Σ DDT	12,58	13,68	9,00	8,29	0,39

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Consumo de tabaco					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	4,02	3,80	5,02	2,79	0,31
Lindano	1,75	1,99	2,36	2,17	0,46
Vinclozolina	9,66	10,68	6,68	9,05	0,42
Metoxicloro	3,12	2,58	6,01	3,32	0,42
Mirex	1,32	1,01	2,89	1,07	0,28

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre los jóvenes que tienen el hábito de fumar y los niveles de endrín. De tal manera que los participantes en este estudio que fuman presentan niveles más bajos de este pesticida.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el hábito de fumar y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Consumo de tabaco					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Aldrín	722,35	743,06	569,89	630,97	0,91
Endrín	2422,23	1147,72	5658,93	1715,58	0,95
Dieldrín	715,29	655,59	786,41	431,17	0,40

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Consumo de tabaco					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	674,43	390,36	935,75	196,11	0,08*
Endosulfán-II	343,75	321,41	300,83	344,59	0,36
E-éter	225,57	400,19	238,11	541,50	0,91
E-lactona	568,96	446,88	470,14	254,06	0,24
E-diol	2999,83	2589,78	2923,20	2171,84	0,64
E-sulfato	1044,40	468,26	2048,56	345,15	0,86
Σ Endos	4812,88	3770,83	4581,82	2800,06	0,31

* $p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Consumo de tabaco					
Pesticida	Medias		Desv. Típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
p,p'DDE	1090,60	1049,51	1568,00	929,94	0,80
o,p'DDD	812,68	829,51	683,51	772,04	0,83
o,p'DDT	225,65	227,75	102,79	96,14	0,66
p,p'DDT	1077,42	1159,65	1054,23	835,07	0,60
Σ DDT	2113,89	2342,81	2100,99	1521,53	0,23

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Consumo de tabaco					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	863,75	760,79	923,30	1011,09	0,48
Lindano	390,89	423,34	458,52	388,41	0,59
Vinclozolina	2096,02	1944,24	1191,51	1398,62	0,28
Metoxicloro	876,36	692,30	1813,99	641,37	0,31
Mirex	516,78	347,47	967,60	196,99	0,97

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre los jóvenes que tienen el hábito de fumar y los niveles de endosulfán I. De tal manera que los participantes en este estudio que fuman presentan niveles más bajos de este pesticida.

La cantidad de cigarrillos que se fuma al día es un determinante de la concentración de pesticidas bioacumulables en los tejidos corporales, ya que como se comentó en la variable anterior, las plantas de tabaco son fumigadas con este tipo de productos y estos pasan con el humo al organismo. Para la correlación de esta variable con las diferentes medias de los pesticidas organoclorados, teniendo en cuenta que esta variable es cuantitativa e independiente se utilizó la regresión lineal.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre la cantidad de cigarrillos que se fuma al día y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Número de cigarrillos al día		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
Aldrín	-0,015	0,080*
Endrín	0,003	0,860
Dieldrín	0,009	0,515

* $p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones entre la cantidad de cigarrillos que se fuma al día y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Número de cigarrillos al día		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
Endosulfán-I	-0,016	0,267
Endosulfán-II	0,001	0,983
E-éter	0,006	0,785
E-lactona	-0,018	0,447
E-diol	-0,003	0,883
E-sulfato	0,003	0,881
Σ Endos	-0,011	0,525

La tabla muestra las relaciones entre la cantidad de cigarrillos que se fuma al día y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Número de cigarrillos al día		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
p,p'DDE	0,006	0,594
o,p'DDD	0,013	0,438
o,p'DDT	0,002	0,768
p,p'DDT	0,008	0,661
Σ DDT	-0,009	0,778

La tabla muestra las relaciones entre la cantidad de cigarrillos que se fuma al día y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguínea (N=224).

Número de cigarrillos al día		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
HCB	-0,002	0,883
Lindano	0,010	0,442
Vinclozolina	0,012	0,319
Metoxicloro	-0,027	0,082*
Mirex	-0,013	0,225

* $p \leq 0,1$

Es curioso, pero se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre la cantidad de cigarrillos que se fuma al día y los niveles de aldrín y metoxicloro. Es decir que los jóvenes que más fuman, presentan niveles más bajos de estos pesticidas

La tabla siguiente muestra las relaciones entre la cantidad de cigarrillos que se fuma al día y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Número de cigarrillos al día		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
Aldrín	-19,909	0,090*
Endrín	-33,568	0,760
Dieldrín	9,363	0,537

$p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones entre la cantidad de cigarrillos que se fuma al día y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Número de cigarrillos al día		
Pesticida	Coficiente	Valor p
Endosulfán-I	-19,948	0,199
Endosulfán-II	8,630	0,356
E-éter	28,203	0,001**
E-lactona	-10,516	0,191
E-diol	-55,306	0,244
E-sulfato	-28,209	0,483
Σ Endos	-91,653	0,170

** p≤0,05

La tabla muestra las relaciones entre la cantidad de cigarrillos que se fuma al día y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Número de cigarrillos al día		
Pesticida	Coficiente	Valor p
p,p'DDE	15,978	0,486
o,p'DDD	3,075	0,826
o,p'DDT	3,885	0,245
p,p'DDT	17,734	0,377
Σ DDT	46,698	0,138

La tabla muestra las relaciones entre la cantidad de cigarrillos que se fuma al día y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Número de cigarrillos al día		
Pesticida	Coficiente	Valor p
HCB	20,516	0,238
Lindano	18,769	0,045**
Vinclozolina	39,279	0,064*
Metoxicloro	2,153	0,952
Mirex	-13,317	0,569

** p≤0,05; * p≤0,1

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre los jóvenes que fuman mayor cantidad de cigarrillos al día y los niveles de lindano y endosulfán éter. Además, se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre los jóvenes que fuman mayor cantidad de cigarrillos al día y los niveles de vinclozolina y de forma inversa con el aldrín. De tal manera que los participantes en este estudio que más fuman tienen niveles más altos de vinclozolina, endosulfán éter y lindano; pero niveles más bajos de aldrín.

La cantidad de cigarrillos que se fuma al día asociada al tiempo que se tiene con el hábito, es una variable de interés para identificar las diferencias entre las medias de concentración de organoclorados entre fumadores y no fumadores, si tenemos en cuenta que estos compuestos migran con el humo al organismo y una vez allí son bioacumulados. Para la correlación de esta variable con las diferentes medias de los pesticidas, teniendo en cuenta que esta variable es cuantitativa e independiente se utilizó la regresión lineal.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el tiempo, en años, que tiene el hábito de fumar y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Años de fumador	
	Coefficiente	Valor p
Aldrín	-0,027	0,414
Endrín	-0,020	0,529
Dieldrín	-0,012	0,688

La tabla muestra las relaciones entre el tiempo, en años, que tiene el hábito de fumar y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Años de fumador		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
Endosulfán-I	-0,050	0,119
Endosulfán-II	0,002	0,901
E-éter	-0,016	0,738
E-lactona	-0,004	0,941
E-diol	0,025	0,565
E-sulfato	-0,046	0,229
Σ Endos	0,013	0,600

La tabla muestra las relaciones entre el tiempo, en años, que tiene el hábito de fumar y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Años de fumador		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
p,p'DDE	0,013	0,605
o,p'DDD	0,017	0,633
o,p'DDT	0,001	0,952
p,p'DDT	0,033	0,411
Σ DDT	-0,021	0,280

La tabla muestra las relaciones entre el tiempo, en años, que tiene el hábito de fumar y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones de lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Años de fumador		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
HCB	0,002	0,962
Lindano	0,024	0,395
Vinclozolina	-0,008	0,762
Metoxicloro	-0,025	0,473
Mirex	-0,008	0,750

No se encontró ninguna asociación estadísticamente representativa entre las diferencias de las medias de concentración de los pesticidas organoclorados y los años que los participantes llevan fumando.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el tiempo, en años, que tiene el hábito de fumar y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Años de fumador		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
Aldrín	0,689	0,854
Endrín	-92,167	0,717
Dieldrín	-24,636	0,636

La tabla muestra las relaciones entre el tiempo en años que tiene el hábito de fumar y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Años de fumador		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
Endosulfán-I	-29,210	0,411
Endosulfán-II	-10,872	0,727
E-éter	58,380	0,005**
E-lactona	-19,946	0,240
E-diol	-36,497	0,734
E-sulfato	-34,709	0,772
Σ Endos	-127,792	0,414

** $p \leq 0,05$

La tabla muestra las relaciones entre el tiempo, en años, que tiene el hábito de fumar y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Años de fumador		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
p,p'DDE	-2,973	0,951
o,p'DDD	22,089	0,535
o,p'DDT	-7,102	0,434
p,p'DDT	37,204	0,411
Σ DDT	57,118	0,429

La tabla muestra las relaciones entre el tiempo en años que tiene el hábito de fumar y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones de lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Años de fumador	
	Coefficiente	Valor p
HCB	16,665	0,669
Lindano	20,035	0,377
Vinclozolina	-30,128	0,554
Metoxicloro	32,282	0,767
Mirex	39,918	0,461

Solo se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) con el endosulfán éter, es decir, que entre mayor es el tiempo que se lleva fumando mayor es la posibilidad de tener niveles más elevados de endosulfán éter en la sangre.

4.5.1.11. Consumo de hachis

Esta variable es de gran interés si tenemos en cuenta que el 21,84% de los participantes en este estudio consumen *cannabis sativa* o sus derivados y al igual que ocurre con el tabaco, los compuestos con los que fue fumigada la planta, pueden pasar al individuo a través del humo. Como esta variable es cualitativa, con comportamiento normal y homogeneidad de varianzas, se utilizó la prueba t de Student, en el apartado en que enuncian los resultados en ng/g lípidos se utilizó la prueba de Mann Whitney.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el hábito de fumar *cannabis sativa* o sus derivados y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Consumo de hachis				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	No	Si	No	Si	
Aldrín	4,11	2,72	4,68	3,30	0,03**
Endrín	5,31	4,80	9,89	7,85	0,72
Dieldrín	1,97	1,77	3,08	1,66	0,58

** $p \leq 0,05$

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar *cannabis sativa* o sus derivados y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Consumo de hachis					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	2,14	2,15	2,78	3,15	0,99
Endosulfán-II	1,33	1,31	0,93	0,88	0,88
E-éter	0,53	0,43	1,03	0,74	0,51
E-lactona	2,04	1,82	2,11	2,30	0,56
E-diol	15,46	14,48	14,85	15,40	0,71
E-sulfato	2,15	2,03	5,89	5,54	0,90
Σ Endos	25,92	24,31	21,94	20,43	0,65

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar *cannabis sativa* o sus derivados y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Consumo de hachis					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
p,p'DDE	5,35	4,76	4,28	3,48	0,36
o,p'DDD	3,45	2,76	4,53	3,12	0,25
o,p'DDT	0,72	0,76	0,78	0,52	0,65
p,p'DDT	3,68	3,81	5,15	4,69	0,87
Σ DDT	13,20	12,10	9,16	7,19	0,40

La tabla muestra las correlaciones entre el hábito de fumar *cannabis sativa* o sus derivados y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Consumo de hachis					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	4,07	3,48	5,02	2,79	0,31
Lindano	1,90	1,59	2,43	1,72	0,34
Vinclozolina	10,43	8,51	7,70	6,95	0,12
Metoxicloro	2,65	3,94	4,00	8,28	0,32
Mirex	1,17	1,39	1,81	3,95	0,72

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre el hábito de consumo de este tipo de sustancias y los niveles medios de endrín en suero sanguíneo. Es decir, que los jóvenes que tienen el hábito de consumo de *cannabis sativa* o sus derivados, presentan residuos más bajos de este pesticida.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el hábito de fumar *cannabis sativa* o sus derivados y las medias expresadas ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Consumo de hachis					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Aldrín	714,60	786,58	534,65	775,74	0,95
Endrín	1782,90	2628,92	4746,33	4975,07	0,08*
Dieldrín	685,15	719,67	729,33	513,94	0,26

* $p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar *cannabis sativa* o sus derivados y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Consumo de hachis					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	550,51	678,74	741,79	913,75	0,55
Endosulfán-II	314,47	486,19	271,13	543,64	0,36
E-éter	238,22	431,15	327,37	394,57	0,02**
E-lactona	536,48	480,91	389,75	481,42	0,23
E-diol	2871,98	2811,83	2738,24	2543,48	0,99
E-sulfato	746,27	1072,55	1527,97	2013,66	0,07*
Σ Endos	4469,29	4374,61	4119,29	3949,36	0,78

** $p \leq 0,05$; * $p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones el hábito de fumar *cannabis sativa* o sus derivados y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Consumo de hachis					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
p,p'DDE	1009,92	1300,87	1260,27	1696,87	0,93
o,p'DDD	787,20	912,25	658,16	865,39	0,77
o,p'DDT	214,25	251,48	97,48	99,03	0,33
p,p'DDT	1029,90	1518,15	983,32	796,53	0,01**
Σ DDT	2107,93	2480,57	1907,16	1937,57	0,54

** $p \leq 0,05$

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar *cannabis sativa* o sus derivados y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Consumo de hachis					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	814,82	867,67	966,40	920,64	0,20
Lindano	401,08	406,75	471,02	209,29	0,21
Vinclozolina	2137,47	1693,63	1301,86	1054,90	0,10*
Metoxicloro	642,36	1281,67	817,99	2561,85	0,31
Mirex	328,06	1042,37	187,22	1767,37	0,01**

** $p \leq 0,05$; * $p \leq 0,1$

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre los jóvenes que fuman *cannabis sativa* o sus derivados y los niveles de mirex, p,p'DDT y endosulfán éter. Además, se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre los jóvenes que fuman *cannabis sativa* o sus derivados y los niveles de endrín, endosulfán sulfato y de forma inversa con la vinclozolina. De tal manera que los participantes en este estudio que fuman *cannabis sativa* o sus derivados tienen niveles más altos de endrín, endosulfán éter, endosulfán sulfato, p,p'DDT y mirex ; pero niveles más bajos de vinclozolina.

La cantidad de *cannabis sativa* o alguno de sus derivados que se fuma al día se podría considerar como un determinante de la concentración de pesticidas bioacumulables en los tejidos corporales, ya que las plantas son fumigadas con este tipo de productos y estos pasan con el humo al organismo. Para la correlación de esta variable con las diferentes medias de los pesticidas organoclorados, teniendo en cuenta que esta variable es cuantitativa e independiente se utilizó la regresión lineal.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre la cantidad de *cannabis sativa* o alguno de sus derivados que se fuma al día y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Número de cigarrillos de hachis al día		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
Aldrín	-0,076	0,167
Endrín	-0,008	0,709
Dieldrín	0,007	0,893

La tabla muestra las relaciones entre la cantidad de *cannabis sativa* o alguno de sus derivados que se fuma al día y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Número de cigarrillos de hachis al día		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
Endosulfán-I	-0,022	0,679
Endosulfán-II	-0,008	0,709
E-éter	-0,064	0,421
E-lactona	0,034	0,693
E-diol	-0,049	0,498
E-sulfato	0,060	0,342
Σ Endos	-0,018	0,664

La tabla muestra las relaciones entre la cantidad de *cannabis sativa* o alguno de sus derivados que se fuma al día y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Número de cigarrillos de hachis al día		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
p,p'DDE	-0,033	0,421
o,p'DDD	-0,019	0,752
o,p'DDT	0,015	0,569
p,p'DDT	0,001	0,985
Σ DDT	-0,009	0,778

La tabla muestra las relaciones entre la cantidad de *cannabis sativa* o alguno de sus derivados que se fuma al día y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Número de cigarrillos de hachis al día		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
HCB	0,081	0,155
Lindano	-0,003	0,954
Vinclozolina	-0,091	0,046
Metoxicloro	0,105	0,069
Mirex	-0,032	0,419

No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre la cantidad de consumo de *cannabis sativa* o alguno de sus derivados y las concentraciones de organoclorados en suero sanguíneo

La tabla siguiente muestra las relaciones entre la cantidad de *cannabis sativa* o alguno de sus derivados que se fuma al día y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Número de cigarrillos de hachis al día		
Pesticida	Coefficiente	Valor p
Aldrín	-6,734	0,854
Endrín	127,361	0,773
Dieldrín	-24,636	0,636

La tabla muestra las relaciones entre la cantidad de *cannabis sativa* o alguno de sus derivados que se fuma al día y las medias expresadas en en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Número de cigarrillos de hachis al día		
Pesticida	Coficiente	Valor p
Endosulfán-I	34,747	0,495
Endosulfán-II	54,373	0,259
E-éter	26,78	0,417
E-lactona	12,337	0,623
E-diol	-146,085	0,377
E-sulfato	-34,709	0,772
Σ Endos	-36,617	0,879

La tabla muestra las relaciones entre la cantidad de *cannabis sativa* o alguno de sus derivados que se fuma al día y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Número de cigarrillos de hachis al día		
Pesticida	Coficiente	Valor p
p,p'DDE	14,992	0,855
o,p'DDD	32,452	0,499
o,p'DDT	0,185	0,992
p,p'DDT	49,689	0,474
Σ DDT	52,891	0,639

La tabla muestra las relaciones entre la cantidad de *cannabis sativa* o alguno de sus derivados que se fuma al día y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Número de cigarrillos de hachis al día		
Pesticida	Coficiente	Valor p
HCB	6,378	0,912
Lindano	-0,355	0,991
Vinclozolina	-73,569	0,347
Metoxicloro	183,624	0,053*
Mirex	586,493	<0,001**

** p≤0,05 ; * p≤0,1

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre la cantidad de consumo de este tipo de sustancias y los niveles medios de mirex en suero sanguíneo. Además, se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre la cantidad de consumo de este tipo de sustancias y los niveles medios de metoxicloro en suero. Es decir, que los jóvenes que tienen mayor consumo de *cannabis sativa* o sus derivados, presentan residuos más altos de estos pesticidas.

4.5.1.12. Grado de escolaridad.

Se ha recogido en la encuesta, el nivel de instrucción académica de cada participante. La clasificación que se ha dado para identificar los diferentes niveles académicos fue: estudios primarios, instituto y universitarios. Dado que el grado de escolarización y el nivel de estudios alcanzado, identifica dentro de la población un grupo particular de individuos en los que confluyen situaciones comunes, pareció oportuno estudiar la relación de esta variable con las medias de las concentraciones de los pesticidas en estudio, al tratarse de una variable cualitativa policotómica se utilizó la prueba de Kruskal Wallis.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre los diferentes niveles educativos de los jóvenes participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Grado de escolaridad							
Pesticida	Medias			Desv. Típica.			Valor p
	Primarios	Instituto	Universidad	Primarios	Instituto	Universidad	
Aldrín	2,58	2,68	3,93	2,00	2,53	4,60	0,56
Endrín	6,19	4,52	5,19	12,92	5,74	9,48	0,60
Dieldrín	1,63	1,41	1,97	1,53	1,33	2,94	0,96

La tabla muestra las relaciones entre los diferentes niveles educativos de los jóvenes participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo. (N=224)

Grado de escolaridad							
Pesticida	Medias			Desv. Típica.			Valor p
	Primarios	Instituto	Universidad	Primarios	Instituto	Universidad	
Endo-I	3,31	1,46	2,12	6,02	1,06	2,70	0,82
Endo-II	1,00	0,98	1,36	0,00	0,07	0,95	0,06*
E-éter	0,20	0,32	0,53	0,31	0,36	1,01	0,56
E-lacton	2,51	1,74	1,98	3,55	0,58	2,13	0,93
E-diol	8,76	5,20	16,13	6,42	4,11	13,35	0,01**
E-sulfato	5,29	0,63	2,05	11,92	0,49	5,50	0,38
Σ Endos	22,37	11,27	26,51	18,93	5,02	22,02	0,02**

La tabla muestra las relaciones entre los diferentes niveles educativos de los jóvenes participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Grado de escolaridad							
Pesticida	Medias			Desv. Típica.			Valor p
	Primarios	Instituto	Universidad	Primarios	Instituto	Universidad	
p,p'DDE	3,59	4,15	5,36	1,31	1,94	4,27	0,37
o,p'DDD	2,83	1,83	3,41	3,29	1,33	4,40	0,58
o,p'DDT	0,92	0,71	0,72	0,76	0,65	0,73	0,12
p,p'DDT	2,99	4,15	3,72	3,87	4,20	5,15	0,74
Σ DDT	10,32	10,84	13,20	6,05	5,14	9,01	0,57

La tabla muestra las relaciones entre los diferentes niveles educativos de los jóvenes participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Grado de escolaridad							
Pesticida	Medias			Desv. Típica.			Valor p
	Primarios	Instituto	Universidad	Primarios	Instituto	Universidad	
HCB	3,29	2,77	4,04	2,85	3,43	4,75	0,49
Lindano	1,14	0,97	1,91	0,95	0,63	2,38	0,28
Vinclozolina	7,30	7,82	10,26	3,07	3,08	7,85	0,36
Metoxicloro	7,91	2,42	2,72	17,28	2,95	3,93	0,64
Mirex	3,77	0,75	1,11	8,61	0,35	1,70	0,93

Se encontró que entre mayor es el nivel educativo mayor concentración media de endosulfán diol y la suma de los endosulfánes, con un grado de significación de $p \leq 0,05$, a su vez se encontró asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) con el endosulfán II.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre los diferentes niveles educativos de los jóvenes participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo. (N=147).

Pesticida	Grado de escolaridad						Valor p
	Medias			Desv. Típica.			
	Primarios	Instituto	Universidad	Primarios	Instituto	Universidad	
Aldrín	601,62	682,58	741,11	308,54	629,52	599,95	0,51
Endrín	2019,55	1288,44	2064,05	3922,06	1716,90	5019,63	0,74
Dieldrín	542,48	536,14	711,99	151,33	340,45	709,79	0,93

La tabla muestra las relaciones entre los diferentes niveles educativos de los jóvenes participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Grado de escolaridad						Valor p
	Medias			Desv. Típica.			
	Primarios	Instituto	Universidad	Primarios	Instituto	Universidad	
Endo-I	1210,75	394,51	557,24	1713,44	269,36	725,59	0,29
Endo-II	-	137,17	346,39	-	67,92	317,20	0,08*
E-éter	167,72	140,18	283,61	31,45	47,66	360,02	0,80
E-lacton	777,53	428,24	518,25	892,54	144,32	380,44	0,82
E-diol	2198,05	1708,43	2964,41	1295,78	780,78	2801,71	0,59
E-sulfato	2036,88	370,60	723,07	3478,22	-	1394,26	0,24
Σ Endos	4863,45	2222,62	4590,07	4411,63	1378,78	4151,69	0,09*

* $p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones entre los diferentes niveles educativos de los jóvenes participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Grado de escolaridad							
Pesticida	Medias			Desv. Típica.			Valor p
	Primarios	Instituto	Universidad	Primarios	Instituto	Universidad	
p,p'DDE	753,23	850,56	1117,35	323,79	575,35	1456,18	0,74
o,p'DDD	886,68	608,50	832,43	890,88	305,56	729,39	0,87
o,p'DDT	223,90	-	227,01	121,23	-	97,55	0,88
p,p'DDT	1258,81	1188,0	1093,66	1155,20	1064,9	961,92	0,91
Σ DDT	1942,24	2198,5	2211,91	1504,10	1558,6	1972,58	0,83

La tabla muestra las relaciones entre los diferentes niveles educativos de los jóvenes participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Grado de escolaridad							
Pesticida	Medias			Desv. Típica.			Valor p
	Primarios	Instituto	Universidad	Primarios	Instituto	Universidad	
HCB	806,65	976,56	822,57	688,91	968,81	973,50	0,89
Lindano	384,31	324,08	407,03	272,13	155,85	450,29	0,90
Vinclozolina	1541,31	1828,69	2097,51	723,31	859,20	1315,24	0,52
Metoxicloro	2419,33	449,11	692,17	4708,09	242,08	837,03	0,73
Mirex	2332,72	248,91	356,53	3133,72	112,58	250,13	0,05**

** p≤0,05

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre el nivel educativo y los residuos medios de mirex en suero sanguíneo. Además, se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre el nivel educativo y los residuos medios de endosulfán II y Σ endosulfánes en suero. De tal manera, que los jóvenes que tienen mayor nivel educativo, presentan residuos más altos de endosulfán II; los jóvenes con niveles medios de educación muestran niveles más elevados de Σ endosulfánes y los jóvenes con menor nivel educativo muestran residuos más elevados de mirex.

4.5.1.13. Percepción de exposición a sustancias químicas.

En este apartado se analiza la influencia que la distintas exposiciones a sustancias químicas generan en las medias de concentración de pesticidas organoclorados, aunque se hace realmente difícil encontrar la procedencia de este tipo de compuestos debido a su gran difusión y presencia a nivel global. Al tratarse de una variable cualitativa policotómica se utilizó la prueba de Kruskal Wallis.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre los diferentes niveles de exposición a sustancias químicas según el criterio de los jóvenes participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Percepción de exposición a sustancias químicas							
Pesticida	Medias			Desv. Típica.			Valor p
	Baja	Media	Alta	Baja	Media	Alta	
Aldrín	3,56	5,99	5,17	3,93	7,84	6,27	0,38
Endrín	5,22	2,50	8,89	9,70	3,96	10,12	0,07*
Dieldrín	1,69	2,21	6,16	2,02	1,70	9,10	0,03**

** p≤0,05; * p≤0,1

La tabla muestra las relaciones entre los diferentes niveles de exposición a sustancias químicas según el criterio de los jóvenes participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Percepción de exposición a sustancias químicas							
Pesticida	Medias			Desv. Típica.			Valor p
	Baja	Media	Alta	Baja	Media	Alta	
Endo-I	2,24	1,44	1,30	3,01	0,76	1,20	0,57
Endo-II	1,30	1,58	1,45	0,86	1,24	1,35	0,21
E-éter	0,49	0,41	1,01	0,89	0,73	2,22	0,83
E-lacton	1,90	1,79	4,12	1,90	1,18	5,35	0,48
E-dioli	15,52	16,44	7,96	15,11	15,23	9,41	0,16
E-sulfato	2,21	1,79	0,96	6,11	2,58	1,53	0,23
Σ Endos	25,90	25,79	18,53	22,15	18,19	14,03	0,46

La tabla muestra las relaciones entre los diferentes niveles de exposición a sustancias químicas según el criterio de los jóvenes participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Percepción de exposición a sustancias químicas							
Pesticida	Medias			Desv. Típica.			Valor p
	Baja	Media	Alta	Baja	Media	Alta	
p,p'DDE	5,10	6,12	6,06	4,16	3,58	4,20	0,25
o,p'DDD	3,39	2,11	3,40	4,41	2,01	3,92	0,52
o,p'DDT	0,75	0,57	0,50	0,77	0,21	0,00	0,39
p,p'DDT	3,64	4,11	4,54	5,14	4,63	3,86	0,37
Σ DDT	12,88	12,91	14,49	8,94	7,14	8,21	0,75

La tabla muestra las relaciones entre los diferentes niveles de exposición a sustancias químicas según el criterio de los jóvenes participantes en este estudio y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Percepción de exposición a sustancias químicas							
Pesticida	Medias			Desv. Típica.			Valor p
	Baja	Media	Alta	Baja	Media	Alta	
HCB	3,74	4,30	7,29	4,45	5,52	5,69	0,03**
Lindano	1,76	2,96	1,50	2,11	4,13	1,72	0,15
Vinclozolina	9,74	13,90	9,32	7,01	12,16	8,44	0,58
Metoxicloro	2,92	2,68	3,60	5,49	2,42	3,40	0,43
Mirex	1,25	1,12	0,68	2,57	0,93	0,53	0,37

Se identificó una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre la percepción particular de exposición a sustancias químicas con el dieldrín y hexaclorobenceno y a su vez, una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) con el endrín, es decir que a mayor percepción de exposición a sustancias químicas mayor es la media de la concentración del dieldrín, hexaclorobenceno y endrín.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre los diferentes niveles de percepción de la exposición a sustancias químicas y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Percepción de exposición a sustancias químicas							
Pesticida	Medias			Desv. Típica.			Valor p
	Baja	Media	Alta	Baja	Media	Alta	
Aldrín	705,74	802,78	1039,37	579,85	596,42	730,47	0,32
Endrín	2001,71	1074,18	3124,58	5087,49	1978,37	2819,27	0,16
Dieldrín	593,12	720,46	1739,93	537,92	432,81	1381,44	0,14

La tabla muestra las relaciones entre los diferentes niveles de percepción de la exposición a sustancias químicas y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Percepción de exposición a sustancias químicas							
Pesticida	Medias			Desv. Típica.			Valor p
	Baja	Media	Alta	Baja	Media	Alta	
Endo-I	591,40	429,47	505,64	816,53	156,96	288,27	0,72
Endo-II	306,66	599,34	-	249,21	665,45	-	0,14
E-éter	262,93	195,89	447,54	349,77	93,03	406,99	0,26
E-lacton	511,14	517,05	807,35	394,48	285,33	768,55	0,56
E-diolo	2829,23	3593,59	2171,7	2697,34	3173,72	1293,97	0,50
E-sulfato	839,95	733,13	937,69	1771,15	714,76	673,55	0,18
Σ Endos	4462,48	5208,70	3107,5	4175,40	4043,31	1374,13	0,60

La tabla muestra las relaciones entre los diferentes niveles de percepción de la exposición a sustancias químicas y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Percepción de exposición a sustancias químicas							
Pesticida	Medias			Desv. Típica.			Valor p
	Baja	Media	Alta	Baja	Media	Alta	
p,p'DDE	1038,82	1248,39	1479,29	1414,84	1029,11	995,61	0,10*
o,p'DDD	813,14	536,42	1592,24	705,13	204,11	1464,81	0,47
o,p'DDT	231,10	191,14	-	98,80	98,80	-	0,54
p,p'DDT	1056,49	1569,73	1355,58	949,96	1213,24	961,98	0,49
Σ DDT	2157,27	2355,89	2586,30	1927,59	1899,96	1915,30	0,85

La tabla muestra las relaciones entre los diferentes niveles de percepción de la exposición a sustancias químicas y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Percepción de exposición a sustancias químicas							
Pesticida	Medias			Desv. Típica.			Valor p
	Baja	Media	Alta	Baja	Media	Alta	
HCB	749,01	830,39	1875,65	821,39	685,18	1931,50	0,64
Lindano	400,50	386,96	477,56	457,66	183,16	464,46	0,81
Vinclozolina	2032,32	1936,75	2492,62	1276,05	973,56	1573,75	0,75
Metoxicloro	792,98	996,02	794,33	1581,69	632,37	749,64	0,09*
Mirex	449,66	550,63	521,60	844,60	220,66	-	0,03**

** $p \leq 0,05$; * $p \leq 0,1$

Se identificó una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre la percepción de exposición a sustancias químicas y los niveles medios del p,p'DDE y mirex; a su vez, se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre la percepción de exposición a sustancias químicas y los niveles medios del metoxicloro. De tal manera que los jóvenes que tienen una percepción de exposición media a sustancias químicas muestran niveles más elevados de metoxicloro y mirex; y los jóvenes que tienen una percepción de exposición alta a sustancias químicas presentan niveles más elevados de p,p'DDE. Además las diferencias de las medias del endrín es considerable, pero no muestra asociación estadísticamente significativa

4.6. CARACTERÍSTICAS DE LOS PROGENITORES DE LOS PARTICIPANTES EN ESTE ESTUDIO.

4.6.1. Lugar de nacimiento del padre

Las concentraciones de pesticidas organoclorados encontradas en tejido humano están relacionadas con las costumbres alimenticias, la edad, el lugar de residencia, entre otros factores, aunque a priori no parece fácil encontrar una asociación entre el lugar de nacimiento del padre y las concentraciones de pesticidas de los participantes, debido principalmente al tiempo transcurrido. Hemos querido comparar la variable de este

punto de la encuesta, con el valor medio de organoclorados en sangre, para ello y teniendo en cuenta que es una variable cualitativa, con comportamiento normal y homogeneidad de varianzas, se utilizó la prueba t de Student.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento del padre y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo. (N=224)

Lugar de nacimiento del padre					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Aldrín	3,14	4,05	2,58	4,95	0,20
Endrín	5,05	5,25	7,88	10,01	0,88
Dieldrín	2,08	1,87	2,28	3,01	0,60

La tabla muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento del padre y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Lugar de nacimiento del padre					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Endosulfán-I	2,17	2,13	2,87	2,86	0,94
Endosulfán-II	1,30	1,33	0,84	0,94	0,84
E-éter	0,43	0,53	0,54	1,09	0,36
E-lactona	2,24	1,90	2,08	2,18	0,32
E-diol	15,40	15,19	16,95	14,19	0,94
E-sulfato	2,61	1,94	7,89	4,83	0,56
Σ Endos	26,39	25,26	26,82	19,39	0,78

La tabla muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento del padre y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Lugar de nacimiento del padre				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
p,p'DDE	4,94	5,32	3,45	4,34	0,52
o,p'DDD	3,59	3,19	5,48	3,73	0,63
o,p'DDT	0,78	0,71	0,92	0,64	0,57
p,p'DDT	3,69	3,72	4,56	5,22	0,97
Σ DDT	13,00	12,94	8,31	8,95	0,96

La tabla muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento del padre y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Lugar de nacimiento del padre				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
HCB	2,69	4,41	2,45	5,13	0,02**
Lindano	1,38	1,99	0,95	2,60	0,09*
Vinclozolina	9,16	10,32	5,07	8,29	0,23
Metoxicloro	2,83	2,97	5,02	5,35	0,87
Mirex	1,12	1,25	1,61	2,68	0,67

** p \leq 0,05; * p \leq 0,1

Se determinó asociación estadísticamente significativa (p \leq 0,05) entre el lugar de nacimiento del padre y los niveles medios del hexaclorobenceno; a su vez, se encontró asociación estadísticamente significativa (p \leq 0,1) con el lindano. De tal manera que los hijos de los padres que han nacido en núcleos urbanos muestran niveles mayores de estos pesticidas.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento del padre y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Lugar de nacimiento del padre				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Aldrín	720,28	731,86	494,94	619,14	0,74
Endrín	1524,65	2202,52	2025,80	5494,03	0,09*
Dieldrín	747,67	675,62	419,91	748,04	0,06*

* p<0,1

La tabla muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento del padre y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Lugar de nacimiento del padre				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Endosulfán-I	627,90	559,24	886,91	739,84	0,73
Endosulfán-II	397,08	303,01	377,15	274,30	0,18
E-éter	212,74	295,99	176,64	397,34	0,64
E-lactona	587,12	500,88	495,74	370,29	0,43
E-diol	3181,56	2748,67	3094,23	2541,92	0,49
E-sulfato	641,88	927,26	1186,04	1854,97	0,64
Σ Endos	4758,80	4332,99	4766,34	3798,12	0,93

La tabla muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento del padre y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Lugar de nacimiento del padre				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
p,p'DDE	1082,59	1073,49	799,52	1521,67	0,22
o,p'DDD	765,82	838,06	532,46	770,47	0,93
o,p'DDT	186,15	238,24	135,91	84,64	0,15
p,p'DDT	947,43	1174,40	632,61	1069,49	0,42
Σ DDT	2087,11	2233,24	1246,31	2015,29	0,52

La tabla muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento del padre y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Lugar de nacimiento del padre				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
HCB	615,41	901,71	490,36	1055,83	0,20
Lindano	334,57	426,71	162,19	495,48	0,60
Vinclozolina	1932,60	2084,08	1063,85	1330,74	0,69
Metoxicloro	706,32	841,48	621,39	1680,70	0,57
Mirex	362,60	497,93	242,89	928,32	0,69

Se encontró asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre el lugar de nacimiento del padre y los niveles medios del endrín y en forma inversa con el dieldrín. De tal manera que los hijos de padre nacidos en núcleos urbanos muestran mayores niveles de endrín y menores de dieldrín.

4.6.2. Lugar de nacimiento de la madre.

El paso de sustancias tóxicas de la madre al feto, es un hecho evidenciado en trabajos previos de nuestro grupo (Olea *et al*, 1999b; López-Navarrete, 2000; Jiménez *et al*, 2000; Cerrillo *et al*, 2004). La concentración de pesticidas organoclorados en sangre depende de muchos factores, uno de ellos y de gran interés para nuestro estudio es el lugar de residencia de la unidad familiar y el individuo estudiado, como se ha comentado con anterioridad, es realmente complicado definir cual es el peso la transmisión de la madre a su hijo en la detoxificación .

Como las variables de este punto de la encuesta son cualitativas, con comportamiento normal y homogeneidad de varianzas, se utilizó la prueba t de Student.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento de la madre y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo. (N=224)

Pesticida	Lugar de nacimiento de la madre				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Aldrín	3,31	4,02	3,07	4,92	0,22
Endrín	5,74	4,96	8,94	9,70	0,58
Dieldrín	1,79	1,98	2,11	3,09	0,61

La tabla muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento de la madre y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Lugar de nacimiento de la madre				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Endosulfán-I	1,82	2,28	1,70	3,23	0,18
Endosulfán-II	1,31	1,33	0,91	0,92	0,92
E-éter	0,41	0,55	0,53	1,11	0,25
E-lactona	1,82	2,07	1,58	2,36	0,37
E-diol	15,48	15,14	15,01	14,96	0,88
E-sulfato	1,58	2,36	3,33	6,59	0,27
Σ Endos	24,66	25,96	20,47	22,11	0,69

La tabla muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento de la madre y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Lugar de nacimiento de la madre				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
p,p'DDE	5,37	5,15	4,16	4,11	0,74
o,p'DDD	4,13	2,93	5,93	3,23	0,07*
o,p'DDT	0,73	0,72	0,83	0,68	0,93
p,p'DDT	3,57	3,77	4,47	5,29	0,78
Σ DDT	13,80	12,58	9,12	8,61	0,37

* $p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento de la madre y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Lugar de nacimiento de la madre				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
HCB	3,75	4,02	3,45	5,06	0,66
Lindano	1,53	1,96	1,41	2,58	0,22
Vinclozolina	10,86	9,63	7,88	7,42	0,30
Metoxicloro	2,91	2,95	4,87	5,42	0,97
Mirex	1,31	1,18	1,76	2,68	0,68

Se encontró asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre el lugar de nacimiento de la madre y los niveles medios del o,p'DDD. Es decir que la concentración media de este compuesto es mayor en aquellos jóvenes que sus madres nacieron en núcleos rurales.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento de la madre y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Lugar de nacimiento de la madre				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Aldrín	779,22	706,00	555,52	602,50	0,33
Endrín	2374,05	1859,15	4647,74	4888,82	0,04**
Dieldrín	804,22	656,40	586,53	707,46	0,15

** $p \leq 0,05$

La tabla muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento de la madre y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Lugar de nacimiento de la madre				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Endosulfán-I	516,78	604,22	418,63	891,40	0,28
Endosulfán-II	394,87	310,67	404,68	268,72	0,30
E-éter	255,43	276,90	264,00	382,71	0,53
E-lactona	490,92	539,37	224,65	465,73	0,59
E-diol	3215,97	2720,62	3056,25	2534,42	0,29
E-sulfato	767,12	862,14	1220,51	1836,98	0,55
Σ Endos	4661,51	4359,48	4555,15	1870,51	0,76

La tabla muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento de la madre y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Lugar de nacimiento de la madre				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
p,p'DDE	1222,49	1016,21	1418,21	1352,31	0,30
o,p'DDD	885,32	788,09	798,53	674,63	0,73
o,p'DDT	228,00	226,28	111,09	96,59	0,64
p,p'DDT	966,49	1173,70	640,50	1080,30	0,47
Σ DDT	2331,51	2138,06	1659,33	2015,08	0,25

La tabla muestra las relaciones entre el lugar de nacimiento de la madre y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Lugar de nacimiento de la madre				Valor p
	Medias		Desv. típica.		
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
HCB	783,86	848,21	870,38	988,13	0,79
Lindano	336,95	429,20	139,43	506,51	0,34
Vinclozolina	1985,96	2067,38	1111,67	1324,76	0,95
Metoxicloro	778,21	819,96	693,49	1709,04	0,11
Mirex	440,80	469,32	340,78	941,40	0,15

Se encontró asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre el lugar de nacimiento de la madre y los niveles medios del endrín. Es decir que los hijos de madres nacidas en núcleos rurales muestran una mayor concentración de este compuesto.

4.6.3. Residencia de la madre en el embarazo

La residencia de la madre en el embarazo es de gran importancia si tenemos en cuenta que ésta puede transmitir al feto todo lo que toma del entorno, ya que además de nutrirlo y darle las condiciones idóneas para su buen desarrollo, también le transmite parte de la carga de compuestos químicos liposolubles que ha ido acumulando en el transcurso de su vida y los que consume estando en estado de embarazo. Es decir, que si el periodo de embarazo se desarrolla en un entorno de uso frecuente de agroquímicos, mayor será la posibilidad de encontrar este tipo de compuestos en la sangre de los jóvenes participantes. Hay que apuntar a su vez que la media de edad de los participantes en este estudio es de 20,7 años, periodo de tiempo en que el individuo puede haber acumulado compuestos químicos persistentes en su organismo, provenientes de su propia dieta y el entorno, lo que hace más difícil esta asociación. Al tratarse de una variable independiente, cualitativa con comportamiento normal y homogeneidad de varianza se utilizó la prueba t de Student; en el apartado que se expresan los resultados en ng/g de lípidos, se utilizó la prueba de Mann Whitney al tratarse de una variable dicotómica.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el lugar en donde la madre sobrellevo su embarazo y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Residencia de la madre en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Aldrín	3,92	3,57	4,53	4,31	0,04**
Endrín	7,28	4,10	7,36	12,31	0,03**
Dieldrín	1,69	2,38	2,21	3,71	0,79

** p<0,05

La tabla muestra las relaciones entre el lugar en donde la madre sobrellevo su embarazo y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Residencia de la madre en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Endosulfán-I	2,14	2,15	2,73	3,11	0,20
Endosulfán-II	1,32	1,33	0,94	0,87	0,12
E-éter	0,40	0,70	0,59	1,43	0,94
E-lactona	1,97	2,05	1,71	2,82	0,28
E-diol	15,48	14,80	15,23	14,48	0,29
E-sulfato	2,27	1,84	6,31	4,70	0,86
Σ Endos	25,81	25,10	22,95	18,86	0,21

La tabla muestra las relaciones entre el lugar en donde la madre sobrellevo su embarazo y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Residencia de la madre en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
p,p'DDE	5,21	5,24	3,99	4,38	0,98
o,p'DDD	3,62	2,70	4,58	3,53	0,08*
o,p'DDT	0,78	0,62	0,84	0,40	0,68
p,p'DDT	3,80	3,54	4,63	5,78	0,42
Σ DDT	14,58	12,52	10,38	8,26	0,23

p<0,1

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el lugar en donde la madre sobrellevo su embarazo y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Residencia de la madre en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
HCB	3,62	4,54	4,83	4,17	0,41
Lindano	1,71	2,05	1,96	2,82	0,23
Vinclozolina	9,93	10,15	7,05	8,50	0,92
Metoxicloro	2,56	3,64	3,16	7,79	0,82
Mirex	1,16	1,31	1,84	3,29	0,72

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre el lugar de residencia de la madre en el embarazo y las concentraciones medias de aldrín y endrín; además se encontró asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) con el o,p'DDD. De tal manera que la residencia de la madre en el embarazo en áreas rurales se asocia con mayores niveles de aldrín, endrín y o,p'DDD.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el lugar en donde la madre sobrellevo su embarazo y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Residencia de la madre en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Aldrín	686,42	738,05	384,74	623,45	0,52
Endrín	2444,55	1916,35	3114,46	5116,62	0,02**
Dieldrín	702,46	692,23	376,55	724,72	0,22

** $p \leq 0,05$

La tabla muestra las relaciones entre el lugar en donde la madre sobrellevo su embarazo y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Residencia de la madre en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
Endosulfán-I	965,46	501,29	1308,65	607,60	0,04**
Endosulfán-II	267,17	353,12	89,40	345,82	0,76
E-éter	178,61	296,62	67,28	386,17	0,61
E-lactona	602,23	503,89	547,00	367,55	0,40
E-diol	3524,82	2720,16	3213,08	2559,98	0,31
E-sulfato	467,31	891,70	166,77	1780,87	0,42
Σ Endos	4945,07	4333,24	4410,74	3996,14	0,85

** p<0,05

La tabla muestra las relaciones entre el lugar en donde la madre sobrellevo su embarazo y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Residencia de la madre en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
p,p'DDE	1039,95	1083,28	608,71	1480,98	0,18
o,p'DDD	963,37	787,73	894,27	671,23	0,41
o,p'DDT	241,56	228,17	122,47	97,31	0,88
p,p'DDT	1061,94	1122,41	656,16	1035,07	0,74
Σ DDT	2208,63	2191,74	1390,87	2015,66	0,50

La tabla muestra las relaciones entre el lugar en donde la madre sobrellevo su embarazo y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo. N=147).

Residencia de la madre en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	Rural	Urbana	Rural	Urbana	
HCB	692,55	858,54	533,75	1018,99	0,99
Lindano	344,37	415,40	131,14	476,10	0,33
Vinclozolina	1917,52	2073,00	1232,01	1274,21	0,53
Metoxicloro	750,31	822,33	675,46	1630,69	0,28
Mirex	317,73	501,09	99,43	901,89	0,84

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre el lugar de residencia de la madre en el embarazo y las concentraciones medias de endrín y endosulfán I. De tal manera que la residencia de la madre en el embarazo en áreas rurales se asocia con mayores niveles de estos compuestos en sus hijos.

4.6.4. Madre fumadora en el embarazo.

Como se ha comentado con anterioridad las madres transmiten a sus hijos, una parte de la carga de sustancias químicas que han ido acumulando en su grasa corporal en el transcurso de su vida, pero a su vez también pueden migrar al feto los compuestos que consume durante el embarazo. El humo del cigarrillo contiene sustancias que se acumulan en los compartimientos grasos, para luego ser pasadas a su hijo. No obstante hay que tener en cuenta que los participantes en este estudio tienen una media de edad de 20,7 años, lo que hace muy difícil identificar la procedencia de contaminantes con el paso del tiempo. Al tratarse de una variable independiente, cualitativa con comportamiento normal y homogeneidad de varianza se utilizó la prueba t de Student.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el hábito de fumar de las madres y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Madre fumadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Aldrín	3,78	3,59	4,40	5,28	0,90
Endrín	5,29	6,76	9,53	12,68	0,68
Dieldrín	1,98	1,60	2,98	1,53	0,43

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar de las madres y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Madre fumadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	2,09	3,30	2,71	5,13	0,14
Endosulfán-II	1,31	1,28	0,93	0,55	0,85
E-éter	0,49	0,53	1,01	0,68	0,86
E-lactona	2,01	2,24	2,12	3,17	0,80
E-diol	14,80	20,31	14,44	20,30	0,19
E-sulfato	2,10	3,79	5,66	9,63	0,53
Σ Endos	24,99	34,28	21,38	26,92	0,23

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar de las madres y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Madre fumadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
p,p'DDE	5,22	5,65	4,24	4,15	0,71
o,p'DDD	3,38	2,82	4,48	3,22	0,56
o,p'DDT	0,74	0,62	0,77	0,25	0,19
p,p'DDT	3,46	6,64	4,22	11,44	0,03**
Σ DDT	12,79	15,73	8,52	13,65	0,24

** p \leq 0,05

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar de las madres y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Madre fumadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	3,86	5,60	4,62	5,53	0,27
Lindano	1,69	3,27	2,04	4,36	0,01**
Vinclozolina	9,63	11,51	6,76	10,43	0,52
Metoxicloro	2,76	6,19	4,03	13,88	0,02**
Mirex	1,06	3,23	1,66	6,87	<0,001**

Analizando el contenido medio de organoclorados en sangre con la variable madre fumadora durante el embarazo encontramos una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) con el p,p' DDT, lindano, metoxicloro y mirex. De tal manera que los hijos de madres fumadoras mostraban niveles superiores de estos compuestos.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el hábito de fumar de las madres y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Madre fumadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Aldrín	699,25	995,42	533,79	1049,29	0,44
Endrín	2069,33	2015,59	5018,05	3923,34	0,38
Dieldrín	710,26	576,33	707,99	253,49	0,78

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar de las madres y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Madre fumadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	570,03	824,18	739,96	1395,68	0,82
Endosulfán-II	344,43	357,70	339,40	148,14	0,18
E-éter	293,46	188,27	376,96	79,03	0,80
E-lactona	512,81	729,36	378,95	821,77	0,72
E-diol	2897,96	3213,02	2685,42	3387,94	0,76
E-sulfato	755,47	1907,69	1415,90	3552,20	0,99
Σ Endos	4474,69	5252,46	4082,44	5142,26	0,83

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar de las madres y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Madre fumadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
p,p'DDE	1099,53	930,87	1467,99	594,93	0,92
o,p'DDD	818,64	860,32	740,15	737,32	0,89
o,p'DDT	214,91	246,53	100,59	33,40	0,60
p,p'DDT	972,39	2396,27	602,19	2665,19	<0,001**
Σ DDT	2112,60	2859,95	1895,65	2452,49	0,51

** p≤0,05

La tabla muestra las relaciones entre el hábito de fumar de las madres y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Madre fumadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	812,34	1121,43	961,39	997,77	0,23
Lindano	363,65	828,69	316,05	1035,20	0,11
Vinclozolina	1991,83	2417,96	1241,71	1726,31	0,51
Metoxicloro	670,93	2274,07	847,08	4321,68	0,28
Mirex	351,55	1329,56	257,71	2265,44	0,03**

** p≤0,05

Analizando el contenido medio de organoclorados en sangre con la variable madre fumadora durante el embarazo encontramos una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) con el p,p' DDT, y mirex. De tal manera que los hijos de madres fumadoras mostraban niveles superiores de estos compuestos.

4.6.5. Trabajo de la madre durante el embarazo.

Con esta variable se quiere investigar si las madres que desarrollaron algún trabajo distinto al de su hogar en estado de embarazo tienen hijos con mayor exposición a pesticidas organoclorados. Al tratarse de una variable independiente, cualitativa con comportamiento normal y homogeneidad de varianza se utilizó la prueba t de Student.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el desarrollo de algún trabajo en el embarazo y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Madre trabajadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Aldrín	3,53	4,37	4,13	5,58	0,37
Endrín	5,98	5,56	10,41	9,99	0,82
Dieldrín	1,75	2,87	2,07	4,75	0,04**

** $p \leq 0,05$

La tabla muestra las relaciones entre el desarrollo algún trabajo en el embarazo y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Madre trabajadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	2,25	2,12	3,03	3,08	0,81
Endosulfán-II	1,33	1,21	1,04	0,50	0,32
E-éter	0,51	0,62	1,00	1,13	0,59
E-lactona	1,94	2,30	1,99	2,70	0,44
E-diol	13,75	15,39	12,71	16,19	0,55
E-sulfato	2,22	2,55	5,56	8,24	0,81
Σ Endos	24,04	26,48	19,46	25,10	0,57

La tabla muestra las correlaciones entre el desarrollo de algún trabajo en el embarazo y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p' DDT, p,p' DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, en suero sanguíneo (N=224).

Madre trabajadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
p,p'DDE	5,76	4,30	4,69	2,68	0,06*
o,p'DDD	3,61	2,88	4,95	3,24	0,28
o,p'DDT	0,74	0,72	0,80	0,56	0,90
p,p'DDT	3,47	3,97	4,09	6,81	0,65
Σ DDT	13,58	11,87	8,96	8,68	0,28

* p≤0,1

La tabla muestra las correlaciones entre el desarrollo de algún trabajo en el embarazo y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Madre trabajadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	3,83	3,90	4,28	4,54	0,93
Lindano	1,69	2,00	1,72	3,61	0,60
Vinclozolina	10,17	9,30	8,10	7,63	0,53
Metoxicloro	3,11	2,77	6,22	3,19	0,66
Mirex	1,43	0,83	3,01	0,72	0,04**

** p≤0,05

Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre el desarrollo de algún trabajo en el embarazo y los niveles medios de dieldrín y mirex, además, una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre el desarrollo de algún trabajo en el embarazo y los niveles medios de p,p'DDE. De tal manera que los hijos de madres trabajadoras mostraron niveles mas elevados de dieldrín, pero inferiores de p,p'DDE y mirex.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el desarrollo de algún trabajo en el embarazo y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Madre trabajadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Aldrín	738,38	812,72	608,42	682,41	0,32
Endrín	2582,27	1901,21	5912,61	2819,31	0,92
Dieldrín	741,79	664,50	637,81	836,55	0,28

La tabla muestra las relaciones entre el desarrollo de algún trabajo en el embarazo y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Madre trabajadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
Endosulfán-I	624,64	608,90	846,72	823,94	0,97
Endosulfán-II	369,35	303,41	389,85	185,94	0,61
E-éter	301,30	216,53	413,67	202,14	0,70
E-lactona	558,59	566,70	442,07	423,19	0,88
E-diol	2970,49	2151,68	2745,38	2194,54	0,10*
E-sulfato	1043,49	542,12	1978,63	622,96	0,52
Σ Endos	4686,04	3653,01	4493,39	2879,76	0,38

* $p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones entre el desarrollo de algún trabajo en el embarazo y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, en suero sanguíneo (N=147).

Madre trabajadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
p,p'DDE	1225,94	916,08	1645,26	527,03	0,98
o,p'DDD	319,63	732,93	828,07	370,25	0,95
o,p'DDT	230,60	259,53	94,39	113,80	0,62
p,p'DDT	1076,37	1455,65	691,87	1690,11	0,18
Σ DDT	2438,46	2063,45	2182,85	1674,78	0,27

La tabla muestra las relaciones entre el desarrollo de algún trabajo en el embarazo y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Madre trabajadora en el embarazo					
Pesticida	Medias		Desv. típica.		Valor p
	No	Si	No	Si	
HCB	875,62	912,02	1098,06	738,97	0,26
Lindano	416,58	476,23	347,61	748,75	0,27
Vinclozolina	2116,95	1947,01	1326,28	1373,12	0,43
Metoxicloro	863,60	776,30	1747,42	549,07	0,05**
Mirex	511,34	361,56	933,93	143,20	0,49

** $p \leq 0,05$

Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre el desarrollo de algún trabajo en el embarazo y los niveles medios del metoxicloro, además, una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre el desarrollo de algún trabajo en el embarazo y los niveles medios de endosulfán diol. De tal manera que los hijos de madres trabajadoras mostraron niveles inferiores estos pesticidas.

Igualmente, es de gran interés el tipo de trabajo que desempeño la madre durante el embarazo, ya que los niveles de exposición a organoclorados puede estar determinado por el contacto laboral con este tipo de sustancias. Los niveles medios de contaminación podrían variar para las madres que solo han estado en contacto con sustancias utilizadas en las labores de limpieza del hogar y aquellas que han estado en contacto con sustancias químicas debido al trabajo desarrollado. Para ponderar la exposición a

sustancias químicas se han definido cuatro clases de trabajos, según su contacto con este tipo compuestos: ninguno, intelectual, manual y agrícola. Para el análisis de las diferencias de medias con esta variable cuantitativa polocotómica se utilizó la prueba de Kruskal Wallis.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre las diferentes ocupaciones de la madre en el embarazo y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Trabajo que desempeño la madre durante el embarazo								Valor p
	Medias				Desv. típica.				
	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	
Aldrín	3,75	3,21	3,63	6,60	4,18	2,03	3,72	12,09	0,91
Endrín	5,06	1,66	4,56	16,44	9,29	0,32	7,03	19,84	0,7
Dieldrín	1,84	2,11	2,39	1,91	2,95	1,60	2,52	2,05	0,07*

* $p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones entre las diferentes ocupaciones de la madre en el embarazo y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfánes, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Pesticida	Trabajo que desempeño la madre durante el embarazo								Valor p
	Medias				Desv. típica.				
	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	
Endo-I	2,14	2,07	1,54	4,90	2,79	1,84	0,79	7,64	0,99
Endo-II	1,35	1,35	1,23	1,00	0,99	0,50	0,57	-	0,31
E-éter	0,51	0,95	0,32	0,56	1,05	0,85	0,42	0,44	0,06*
E-lacton	2,00	1,65	2,03	2,18	2,27	1,41	1,56	2,31	0,82
E-diol	15,23	20,41	14,34	12,84	14,67	22,91	14,63	13,57	0,75
E-sulfato	2,00	7,68	1,61	0,29	4,95	18,47	2,24	0,10	0,05**
Σ Endos	25,46	36,82	23,16	23,80	20,55	45,30	17,90	19,74	0,87

** $p \leq 0,05$; * $p \leq 0,1$

La tabla muestra las relaciones entre las diferentes ocupaciones de la madre en el embarazo y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del o,p'DDT, p,p'DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Trabajo que desempeño la madre durante el embarazo									
Pesticida	Medias				Desv. típica.				Valor p
	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	
p,p'DDE	5,43	3,12	4,67	4,84	4,39	1,56	2,30	4,78	0,35
o,p'DDD	3,40	2,04	3,30	2,35	4,47	2,23	3,70	2,66	0,71
o,p'DDT	0,72	0,87	0,75	0,50	0,76	0,76	0,58	0,00	0,78
p,p'DDT	3,61	2,07	4,79	3,92	4,46	2,28	8,43	2,10	0,63
Σ DDT	13,16	8,10	13,50	11,61	8,77	3,12	10,12	6,31	0,34

La tabla muestra las relaciones entre las diferentes ocupaciones de la madre en el embarazo y las medias expresadas en ng/mL suero de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=224).

Trabajo que desempeño la madre durante el embarazo									
Pesticida	Medias				Desv. típica.				Valor p
	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	
HCB	3,95	2,28	3,45	8,01	4,64	3,04	3,83	7,25	0,05**
Lindano	1,81	1,22	1,78	3,28	1,85	0,94	3,31	6,45	0,62
Vinclozolina	10,17	8,88	8,73	12,87	7,56	5,32	6,95	12,54	0,61
Metoxicloro	2,95	1,58	3,19	3,35	5,65	1,43	3,66	2,83	0,48
Mirex	1,31	0,94	0,85	0,76	2,69	0,86	0,77	0,41	0,80

** p \leq 0,05

Se encontró una asociación estadísticamente significativa (p \leq 0,05) entre el trabajo que desempeñó la madre en el embarazo y los niveles medios del endosulfán sulfato y el hexaclorobenceno, además, se encontró una asociación estadísticamente significativa (p \leq 0,1) entre el trabajo que desempeñó la madre en el embarazo y los niveles medios del dieldrín y el endosulfán éter. De tal manera que los hijos de las madres que desarrollaron trabajos manuales mostraban niveles superiores de dieldrín; los hijos de las madres que desarrollaron trabajos agrícolas mostraban niveles superiores de hexaclorobenceno y los hijos de las madres que desarrollaron trabajos intelectuales mostraban niveles superiores endosulfán éter y endosulfán sulfato.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre las diferentes ocupaciones de la madre en el embarazo y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Trabajo que desempeño la madre durante el embarazo								Valor p
	Medias				Desv. típica.				
	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	
Aldrín	720,37	433,82	829,62	729,29	571,29	78,11	727,98	-	0,45
Endrín	2047,71	303,44	862,11	6430,07	5226,39	148,24	1112,20	3368,18	0,08*
Dieldrín	771,85	356,99	459,88	693,78	764,13	28,93	216,80	481,89	0,51

* p≤0,1

La tabla muestra las relaciones entre las diferentes ocupaciones de la madre en el embarazo y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán sulfato y Σ endosulfanes, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Trabajo que desempeño la madre durante el embarazo								Valor p
	Medias				Desv. típica.				
	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	
Endo-I	570,89	438,26	357,14	2667,70	773,01	42,97	101,20	1608,85	0,12
Endo-II	346,77	243,59	318,34	-	346,67	31,13	207,46	-	0,95
E-éter	303,47	132,83	169,40	192,51	389,27	37,95	70,27	43,46	0,80
E-lacton	532,59	306,99	499,56	714,02	440,80	165,55	154,82	520,50	0,24
E-diolo	3040,88	1396,78	2402,35	1654,16	2779,74	684,91	2448,66	2011,51	0,21
E-sulfato	886,51	364,78	564,28	0,00	1784,46	-	662,17	0,00	0,95
Σ Endos	4637,80	2470,99	3951,60	3513,75	4283,64	1010,42	2952,76	4361,09	0,45

La tabla muestra las relaciones entre las diferentes ocupaciones de la madre en el embarazo y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del o,p' DDT, p,p' DDT, sus metabolitos y Σ DDTs, determinadas en suero sanguíneo (N=147).

Pesticida	Trabajo que desempeño la madre durante el embarazo								Valor p
	Medias				Desv. típica.				
	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	
p,p'DDE	1112,70	549,77	948,93	1218,35	1497,48	232,02	362,89	1218,75	0,28
o,p'DDD	837,36	1068,22	616,20	1346,41	767,29	163,75	316,88	-	0,26
o,p'DDT	217,27	264,23	258,59	-	93,60	-	127,20	0,00	0,71
p,p'DDT	1012,70	538,82	1979,45	1029,69	676,05	287,61	2054,85	362,86	0,02**
Σ DDT	2209,40	1501,15	2318,19	1939,19	1975,74	650,96	1863,89	1494,17	0,92

** p≤0,05

La tabla muestra las relaciones entre las diferentes ocupaciones de la madre en el embarazo y las medias expresadas en ng/g lípidos de las concentraciones del lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo (N=147) .

Trabajo que desempeñó la madre durante el embarazo									
Pesticida	Medias				Desv. típica.				Valor P
	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	Ningún	Intelect	Manual	Agrícola	
HCB	809,02	515,58	896,15	1247,93	995,37	44399	807,75	743,91	0,24
Lindano	379,29	216,40	539,57	332,58	316,18	-	830,41	-	0,79
Vinclozolina	2067,35	1816,27	1958,84	2050,31	1240,93	734,09	1511,27	1533,73	0,90
Metoxicloro	818,40	454,31	801,32	961,56	1641,93	226,15	618,53	528,25	0,13
Mirex	475,05	485,47	323,17	267,32	854,28	138,93	139,34	-	0,59

Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre el trabajo que desempeñó la madre en el embarazo y los niveles medios del p,p' DDT, además, se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) entre el trabajo que desempeñó la madre en el embarazo y los niveles medios del endrín. De tal manera que los hijos de las madres que desarrollaron trabajos agrícolas mostraban niveles superiores de endrín y los hijos de las madres que desarrollaron trabajos intelectuales mostraban niveles inferiores de p,p' DDT.

5. DISCUSIÓN

Este trabajo se diseñó con objeto de investigar la exposición de hombres jóvenes de la provincia de Almería a compuestos orgánicos persistentes y analizar cómo el estilo de vida y la historia familiar pueden condicionar la exposición interna a pesticidas organoclorados. Para ello, se determinó tanto la frecuencia de presentación como la concentración del residuo de 18 compuestos químicos extraídos del suero sanguíneo de los jóvenes participantes, población sin antecedentes reproductivos, de edades comprendidas entre 18 y 23 años.

Aunque en la actualidad hay un mayor control en el empleo de algunos pesticidas organoclorados en la agricultura y algunos de ellos fueron prohibidos hace años, los niveles de exposición de la población humana son tan importantes como en el pasado, debido, entre otras razones, a que algunos de estos compuestos aún se emplean en las tareas agrícolas, a la elevada persistencia de estas sustancias, al transporte aéreo desde regiones donde se usan compuestos prohibidos en España, a la contaminación en formulaciones autorizadas o a su empleo fraudulento (Porta *et al.*, 2002).

En diferentes partes del mundo se han descrito la presencia de pesticidas organoclorados en tejidos biológicos humanos (Pawuels *et al.*, 2000; Rivas *et al.*, 2001; Sala *et al.*, 2001; Muscat *et al.*, 2003; Ibarlucea *et al.*, 2004; Quintana *et al.*, 2004; Petreas *et al.*, 2004; Cerrillo *et al.*, 2005; Raaschov-Nielsen *et al.*, 2005; Tsukino *et al.*, 2005; Zumbado *et al.*, 2005). Por estas razones, es de gran interés hacer un diagnóstico

real y objetivo del nivel de impregnación actual de la población joven, que permita tanto comparar nuestra región con otras áreas geográficas, así como evaluar la efectividad de las medidas de prevención de la exposición puestas en marcha.

La elección de una población masculina como base de estudio para este trabajo no es fruto del azar. La preocupación de nuestro grupo de trabajo es obtener una información real de los niveles de exposición en las diferentes poblaciones de la sociedad española (Rivas *et al.*, 2001; Botella *et al.*, 2004; Ibarlucea *et al.*, 2004; Cerrillo *et al.*, 2005b). Dado que el rango de edad está limitado entre los 18 y 23 años, la población de estudio tiene unas características particulares en lo que respecta a su instrucción, estatus económico y hábitos de vida que son de interés particular, y que podrían, en mayor o menor grado, condicionar la exposición a pesticidas.

Todos los participantes incluidos en este estudio fueron reclutados en las instalaciones de la Universidad de Almería, entre los jóvenes que acudieron a nuestra convocatoria y que cumplían con los requerimientos propuestos para este trabajo. La estadística descriptiva de cada una de las variables consideradas en la encuesta epidemiológica nos ha permitido hacer una aproximación a las características de la población de estudio, con objeto de compararla con otras series establecidas por este mismo grupo de trabajo y conocer el grado de similitud entre esta serie y otras desarrolladas por otros grupos de investigación.

Atendiendo a las características sociodemográficas de los participantes en el estudio de forma resumida podemos decir que se trata de hombres jóvenes, de edad media 21 años, la mayoría residente en núcleos urbanos (85,44%) que consideran haber estado poco expuestos a sustancias químicas, ya que solo un 3,83% de ellos cree haber estado en alto contacto con este tipo de productos. A su vez, muestran un buen nivel educativo ya que tan sólo el 3,83% de ellos no han superado sus estudios primarios. Cabe anotar que esta muestra no es del todo representativa de la población joven de la provincia de Almería, la principal razón para el sesgo en la población es, tal vez, el lugar elegido para la toma de las muestras, ya que al tratarse de una universidad la gran mayoría de los participantes son estudiantes de dicho centro educativo, lo que podría explicar la tendencia en cuanto al nivel de estudios se refiere. La media del IMC (índice de masa corporal) de los participantes es 23,85, englobándose en el grupo de normalidad (18,5-24,99), según la clasificación de la OMS para hombres jóvenes.

Por último, destacar que la mayoría de los participantes (67,05%) no son fumadores, el 21,84% consume *cannabis sativa* o algunos de sus derivados, y un alto porcentaje (68,97%) de ellos consumen periódicamente bebidas alcohólicas.

Además, en su mayoría, los participantes en este estudio gozan de buena salud, ya que solo el 1,5% de ellos considera tener un mal estado de salud y el 89,7% no ha padecido enfermedades crónicas en el transcurso de su vida.

Atendiendo a las características de los progenitores de los participantes, podemos decir que en su mayoría habitan núcleos urbanos, ya que el 73,18% de los padres y el 70,5% de las madres nacieron en centros urbanos; solo un 19,54% de las madres llevaron a cabo su gestación en núcleos rurales. Un número muy reducido (5,7%) de las madres fumaron durante su embarazo y el 23,3% de las progenitoras desarrollaron algún trabajo alternativo al de su hogar en estado de embarazo, dedicándose principalmente a trabajos manuales (13,41%).

La exposición de la población de estudio a pesticidas organoclorados puede tener un origen muy distinto, ya sea: la ingesta pasiva del residuo en alimentos, la transferencia madres-hijos durante embarazo y lactancia y/o el uso de estos compuestos en la actividad laboral, personal o familiar. Con respecto a la vía alimentaria se han establecido con carácter internacional los niveles máximos de residuos de pesticidas en productos de consumo (Comisión, Europea, SANCO/397/01-Final, 2001). La regulación se establece de tal manera que la cantidad de residuo contenido en el alimento y la ingesta estimada de ese alimento no suponga un riesgo significativo sobre la salud de la población expuesta. Bajo este criterio, se permiten cantidades máximas de pesticidas organoclorados en los alimentos. No obstante, debido al uso abusivo de los pesticidas en unos casos, fraudulentos en otros, se pueden encontrar cantidades significativas de residuos de pesticidas en los productos alimentarios (Albero *et al.*, 2003; Blasco *et al.* 2004). En función del alimento y el tipo de molécula de la que se trate se han encontrado distintas concentraciones (OMS, 1991; Gunderson, 1995; Li *et al.*, 1998, Porta *et al.*, 2002) que si bien rara vez sobrepasan los límites "legales" aconsejados, demuestran la frecuencia de la contaminación alimentaria (Badia-Vila *et al.*, 2000). De esta manera la vía alimentaria se señala como la fuente principal de exposición humana.

Las otras dos vías de exposición, materno-infantil y laboral también han merecido la atención de los investigadores que han evaluado la forma de transferencia madre-hijo durante el embarazo y lactancia (Cerrillo *et al.*, 2005; Nakai *et al.*, 2004; Covaci *et al.*,

2002; Saxena *et al.*, 1981;) y la influencia de las condiciones de trabajo (Cerrillo *et al.*, 2005) sobre la exposición a pesticidas organoclorados.

Se ha sugerido por expertos nacionales e internacionales (Porta *et al.*, 2002) que es importante conocer el grado de exposición de las poblaciones con objeto de evaluar si las medidas de reducción del uso de compuestos químicos y de control de residuos en alimentos influyen significativamente en la exposición interna de los individuos y por tanto en el riesgo de enfermedad. A este respecto, la medida de exposición a múltiples residuos, en lugar de uno o unos pocos, se plantea como una alternativa digna de consideración ya que el efecto conjunto -sinérgico, aditivo o combinado- de estos compuestos ha sido tenido en consideración, tan solo en contadas ocasiones.

Estas razones justifican por sí solas, que existan a escala internacional estudios centrados en la medida de la exposición humana a moléculas organocloradas pero, desgraciadamente se han limitado a estudiar la exposición humana a uno o varios compuestos químicos a los que se ha atribuido toda la sospecha de disrupción endocrina, tales como DDE/DDT y se han olvidado, con frecuencia, que otras muchas moléculas, con características biológicas similares, pueden contribuir a la exposición humana y actuar de forma combinada (Soto *et al.*, 1997; Rivas *et al.*, 2001; Payne *et al.*, 2001).

En lo que se refiere a España, la mayoría de los trabajos consultados han determinado un número reducido de pesticidas, generalmente DDT y sus metabolitos, junto con algunos PCBs, y en algunas ocasiones lindano, dieldrín, mirex o endosulfán (Ferrer *et al.*, 1992., Gómez-Catalán *et al.*, 1995; y Porta *et al.*, 2002., Zumbado *et al.*, 2005). Con objeto de obtener una exhaustiva información de la exposición humana a pesticidas organoclorados en esta área geográfica nuestro grupo de investigación ha analizado la presencia de 18 pesticidas organoclorados en diferentes poblaciones. En este trabajo se ha seleccionado, para su análisis en población masculina joven; lindano, aldrín, dieldrín, endrín, hexaclorobenceno, vinclozolina, mirex, o,p'DDT, p,p'DDT, p,p'DDE, p,p'DDD, metoxicloro, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán-eter, endosulfán-diol, endosulfán sulfato y endosulfán-lactona, debido a que: i) se acumulan en tejidos humanos (Martínez-Montero *et al.*, 1993; Olea *et al.*, 1999; Campoy *et al.*, 2001; Rivas *et al.*, 2001; Botella *et al.*, 2003; Cerrillo *et al.*, 2005), ii) algunos de estos compuestos o sus metabolitos pueden actuar como potenciales carcinógenos al poseer una alta afinidad por el ADN (Jobling *et al.*, 1995; Skakkebaek *et al.*, 1998), y iii) pueden interferir sobre la homeostasis hormonal dado su efecto hormonal, estrogénico y antiandrogénico, ya

probado en ensayos *in vitro e in vivo* (Kelce *et al.*, 1995; Soto *et al.*, 1995; Sohoni y Sumpter, 1998; Andersen *et al.*, 1999; Rivas *et al.*, 2001; Kang *et al.*, 2004).

Los pesticidas organoclorados analizados en este estudio tienen actividad hormonal, por lo que entran en la clasificación de disruptores endocrinos. Algunos de estos pesticidas organoclorados se consideran como agonistas estrogénicos totales, como es el caso del o-p' DDT, o agonistas estrogénicos parciales, en el resto de los casos, con una eficacia estrogénica con respecto a estradiol muy variable. Así por ejemplo, el lindano presenta un valor de eficacia estrogénica que apenas si alcanza el 30% de la atribuida al estrógeno natural, mientras que la eficacia del endosulfán supera el 65% (Soto *et al.*, 1995). La potencia proliferativa en los ensayos *in vitro*, le sirvió a Soto y colaboradores para ordenarlos en función de la concentración mínima a la que desencadenan un efecto estrogénico. Siguiendo este criterio son o,p'-DDD, p,p'-DDT, metoxicloro y endosulfán I y II los pesticidas organoclorados más potentes. Sólo mirex, clordano, endosulfán sulfato y endosulfán lactona son inactivos en los ensayos de estrogenicidad, aunque el primero se ha encontrado asociado a una mayor frecuencia de enfermedades de carácter hormonal (Moysich *et al.*, 1998). Además del efecto agonista estrogénico, se hace necesario recordar que ha sido igualmente descrita la interferencia con el sistema androgénico para algunos de los pesticidas considerados aquí, como es el caso del p,p'-DDE (Kelce *et al.*, 1995; Kojima H *et al.*; Kang *et al.*, 2004), que junto a los fungicidas vinclozolina y procloraz y al herbicida linurón (Vingaard *et al.*, 2002) engrosan actualmente la lista de los antagonistas androgénicos.

Hay que recordar que del catálogo de compuestos investigados tan solo el grupo del endosulfán, metoxicloro, vinclozolina y lindano (en algunas aplicaciones farmacéuticas) tienen un uso actual bien reconocido en España. El resto de los compuestos o bien están prohibidos o su empleo está muy restringido o limitado a aplicaciones muy concretas. Tal es el caso del lindano que está permitido en aplicaciones farmacológicas para combatir la sarna. A pesar de ello su empleo en agricultura ha sido posible hasta la fecha en regiones concretas de la península Ibérica, como es el caso de la Rioja (Olea *et al.*, 1999). Especial es el caso del DDT que aún aparece como contaminante en las formulaciones de dicofol (Van de Plassche *et al.*, 2003) o del metoxicloro y el aldrín que se prescribe para actuaciones concretas a pesar de su prohibición.

La relativa facilidad para disponer de sangre/suero, en comparación de las dificultades obvias para obtener tejidos con alto contenido lipidito, para la medida de los niveles de organoclorados en humanos, es una de las principales ventajas del diseño de este trabajo

pero a su vez es una limitación debido a la especial biodistribución de los residuos. Como se comentó con anterioridad, todos los participantes incluidos en el estudio fueron reclutados en la Universidad de Almería entre aquellos jóvenes que acudieron a nuestra convocatoria, esta circunstancia puede limitar las conclusiones generales del trabajo en lo que respecta a su aplicación a la población almeriense. De una parte porque en su mayoría corresponden a estudiantes universitarios, de otra porque el rango de edad está limitado a un rango muy estrecho (18-23 años).

Laden afirma en uno de sus trabajos publicados en el año 2001 (Laden *et al.*, 2001) que cuando los niveles de este tipo de compuestos se determinan en suero es conveniente hacer el correspondiente ajuste de lípidos para minimizar la variabilidad intra-individual y para aproximarse mejor a la concentración del pesticida en tejidos. Lo cierto es que no siempre se encuentra una buena relación entre las medidas efectuadas en ambos compartimentos (tejido adiposo y sangre), por lo que la comparación entre estudios epidemiológicos que utilizan diferentes sustratos son de difícil interpretación (Botella *et al.*, 2003). No obstante, los estudios epidemiológicos que han medido concentración de organoclorados en grasa ya sea de origen mamario, abdominal o glúteo (Kohlmeier y Kohlmeier, 1995; van't Veer *et al.*, 1997) o en diversos órganos, una vez que se ha ajustado por el contenido en lípidos (Chu *et al.*, 2003) sugieren que el contenido de pesticidas organoclorados en cada órgano es muy similar e independiente del sitio de extracción de la muestra.

En la mayoría de estudios de cuantificación de compuestos químicos en poblaciones humanas, como se comenta en el párrafo anterior, se ha utilizado como sustrato el suero sanguíneo, debido principalmente a su relativa facilidad para la obtención de las muestras y la posible extrapolación de los resultados a otros tejidos (Mussalo-Rauhamaa *et al.* 1991). La utilidad del suero como marcador de exposición a pesticidas organoclorados ha sido estudiada por numerosos autores, llegando siempre a conclusiones aparentemente satisfactorias (Archibeque-Engle *et al.*, 1997; Stellman *et al.*, 1998; Lopez-Carrillo *et al.*, 1999; Waliszewski *et al.*, 2001, 2002, 2003, 2004). Algunos autores postulan que los pesticidas organoclorados se acumulan en los tejidos ricos en grasa como el tejido adiposo y los lípidos del suero, encontrando un patrón de equilibrio en el organismo (Músalo-Rauhamaa 1991; Waliszewski *et al.*, 2001, 2002, 2003). Así mismo Lopez-Carrillo *et al.* en 1999 encuentran una correlación altamente significativa entre los niveles de pesticidas en suero y en tejido adiposo, si se expresan las concentraciones referidas al componente graso, concluyendo que el suero es un buen

indicador de la exposición medioambiental a compuestos clorados, corroborando lo expuesto por otros autores (Stellman *et al.*, 1998; Lopez-carrillo *et al.*, 1999; Rusiecki JA *et al.*, 2005). En las últimas publicaciones sobre concentraciones de pesticidas organoclorados en suero sanguíneo los resultados, en su mayoría, vienen referidos al contenido de materia grasa. La forma antigua de expresar los resultados referidos al peso del sustrato, va desapareciendo de la literatura científica, por postulados como el de Parham en 1997, que afirma que existe relación entre la concentración de pesticidas en la sangre y el tejido adiposo, si los resultados son expresados en función del material graso.

Sin embargo otros trabajos recientemente publicados (Botella *et al.*, 2004; Waliszewski *et al.*, 2004) no encuentran la misma exactitud en la correlación grasa/suero. Entre las posibles explicaciones a estos resultados se encuentran: i) que los lípidos del tejido adiposo son principalmente glicéridos simples y la composición grasa del suero sanguíneo es más compleja, compuesta principalmente por colesterol, ésteres de glicerol y fosfolípidos (Ryan y Mills 1997) y que ii) el comportamiento químico de los pesticidas organoclorados y la biomagnificación pueden hacer variar la concentración de organoclorados en los diferentes tejidos (Boon 1987). Así mismo, la concentración de pesticidas no se relaciona solo con el material graso del sustrato, cada órgano posee una composición grasa diferente y es ésta quien define la carga de cada órgano, así por ejemplo el DDE se asocia con las lipoproteínas (Norén en 1999). Además, el metabolismo y los sistemas de excreción individual de cada uno de los compuestos estudiados podrían alterar el patrón de distribución de los pesticidas organoclorados en los diferentes órganos (Scheeter *et al* 1998).

Dentro de este contexto, uno de los objetivos del presente trabajo fue la realización de un análisis comparativo entre las diferentes formas de expresión de los niveles de organoclorados en muestras de suero (ng/g lípidos y ng/mL), que nos permitiera establecer cual de ellas es la más adecuada para estudios de exposición humana. Los resultados de nuestro trabajo muestran que en consonancia con lo publicado por algunos autores cuando se comparan los valores de pesticidas en el suero de nuestra población de estudio con los valores en el tejido adiposo de otras poblaciones similares en la misma área geográfica (Rivas *et al.*, 2001; Botella *et al.*, 2004; Cerrillo *et al*, 2004, 2005), la expresión de los niveles de organoclorados en suero por g de tejido adiposo resulta, con la excepción del p,p'DDE, en una magnificación de la exposición a organoclorados (Archibuque-Engle *et al.*, 1997; Botella *et al.*, 2004; Waliszewski *et al.*,

2001, 2002, 2003, 2004). Todo ello nos lleva a la conclusión que hasta que no se aclaren las dudas con respecto a la afinidad de los pesticidas con los diferentes componentes del material graso y otras moléculas que puedan retenerlos o transportarlos, podría ser arriesgado expresar los resultados referidos solo al contenido graso, magnificando los resultados para aquellas sustancias más apolares, como es el caso de la familia de los endosulfánes. En este trabajo expresaremos las concentraciones de las dos formas, ya que así se facilita el análisis epidemiológico, y la comparación bibliográfica.

Para la extracción de los compuestos de interés del suero sanguíneo se desarrolló una técnica que permite un elevado porcentaje de recuperación de los pesticidas (Botella *et al.*, 2004). En el momento del diseño del protocolo de extracción se hacía necesario, además, evitar la presencia en el extracto de otros componentes del suero así que se procedió a la purificación del extracto mediante cromatografía en columna utilizando cartuchos sep-pack (Waters®). La determinación de los pesticidas organoclorados, se realizó por cromatografía de gases con detector de captura de electrones, cuyos límites de detección son aceptables para el grado de exposición encontrado y su reproducibilidad muy elevada. Para una mayor resolución en la separación de los componentes de las mezclas problema, se ha utilizado una columna capilar de 30 m de longitud. Las condiciones de este análisis cromatográfico, descritas en el apartado correspondiente, se desarrollaron y validaron específicamente por nuestro grupo (Valenzuela, 1996; Rivas 1999; Botella, 2000; Jiménez, 2000; Crespo, 2001; Rivas *et al.*, 1999, 2001, Botella *et al.*, 2004). Dicha metodología fue seleccionada por responder a dos requisitos importantes: i) la precisión de la técnica y ii) la reproducibilidad del método cromatográfico.

Todos los pesticidas estudiados eluyeron en tiempos de retención comprendidos entre 9 y 14 minutos, estableciéndose un tiempo total de 30 minutos para el análisis completo, lo que significó un tiempo de cromatografía óptimo para su aplicación continuada. Por otra parte, la confirmación de pesticidas organoclorados se ha realizado mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas. La obtención de espectros de masas ha sido de gran utilidad para la identificación posterior de los diferentes picos obtenidos en los cromatogramas correspondientes al análisis de las muestras (Martínez Vidal *et al.*, 2002; Moreno Frias *et al.*, 2004; Araque ., 2005)

Los pesticidas organoclorados identificados en las distintas muestras analizadas presentan una concentración variable desde niveles no detectables hasta valores del orden de $\mu\text{g/g}$ grasa, tal y como se observa en el capítulo correspondiente a resultados

de esta memoria. El resultado más sorprendente y de mayor repercusión, en términos de salud, derivado de esta investigación, es el que hace referencia a la elevada impregnación por pesticidas organoclorados de las muestras de suero analizadas: el 100% de los individuos tenían al menos un pesticida en cantidad cuantificable y una media de frecuencia de 11 pesticidas por muestra. Por otra parte, cualquier valor detectado distinto de cero debería ser considerado preocupante y, habida cuenta que una exposición tan elevada por parte de la población tendría, si se comprueban los efectos en la salud derivados de la acción combinada de estas sustancias, un impacto importante en el ámbito de la salud pública. Todo lo anterior debería conducirnos a la reflexión y al replanteamiento de posteriores investigaciones.

El DDT y metabolitos fueron prohibidos en España en 1977, sin embargo, la vida media del o,p'DDT y del p,p'DDT se ha estimado en torno a los siete años en seres vivos y se han sugerido tiempos aún mayores para el metabolito p,p'DDE, por lo que no sólo los productos comerciales sino también los metabolitos deben ser considerados en todo tipo de estudios en los que se evalúe la exposición a compuestos organoclorados. El residuo menos frecuente fue el del o,p'DDT que tan solo fue detectado en un 19,2% de las muestras y es además el compuesto con menor valor medio dentro del grupo de pesticidas en estudio, mostrando niveles medios de 0,31ng/mL suero ó 36,57ng/g lípidos, respectivamente. El p,p'DDE fue el compuesto más frecuentemente cuantificado en las muestras suero (96%) con concentración media de 5,17 ng/mL suero ó 794 ng/g lípidos, cuando tenemos en cuenta todas las muestras y asignamos el valor cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación. En este trabajo, DDE tuvo la mayor presencia en el número de muestras y en niveles superiores al resto de compuestos del grupo de los DDTs, fenómeno que puede explicarse por la exposición directa al metabolito, más que por la exposición al producto de origen, o bien por una exposición antigua a DDT que se demuestra ahora por su producto de metabolización.

Son frecuentes los estudios, algunos de ellos hechos en España, que muestran como los alimentos ricos en grasa son una vía importante de exposición al DDE (Kaphalia *et al.*, 1990; Hernández *et al.*, 1994; Lázaro *et al.*, 1996; Herrera *et al.*, 1996; Martí *et al.*, 2000; Campoy *et al.*, 2001; Kalantzi *et al.*, 2001) Esto justificaría por sí solo los niveles de este pesticida encontrados en la población de estudio. La impregnación de los alimentos grasos por el metabolito de DDT es una explicación lógica para la exposición al pesticida. No obstante, no es descartable la exposición directa al compuesto comercial.

Es de resaltar la presencia de o,p'-DDT y p,p'-DDT en las muestras de suero analizadas (19.2 % y el 57.6%, respectivamente). Su presencia en el suero solo se puede explicar a través de una exposición reciente al producto comercial. Se ha discutido frecuentemente que aun hoy día puede ocurrir exposición a DDT de forma directa, bien porque alcanza nuestro medio a través de aire y alimentos que lo traen de zonas geográficas donde aún se usa o bien porque puede estar ocurriendo un uso fraudulento del pesticida (Porta *et al.*, 2002). A este respecto, algunas informaciones pueden ser de interés. En primer lugar, el trabajo de Espigares y colaboradores (1997) que sugiere el uso actual de DDT en zonas agrícolas que vierten aguas sobre el tramo inicial del río Guadalquivir. En segundo lugar, el informe del CSIC sobre la ría de Huelva que denuncia la presencia de DDT en aire y suelo en concentraciones significativas (CSIC, 2001). Por último, el estudio de Fernández *et al.*, (2000) que también sugiere el uso actual de DDT en el parque regional Sudeste de Madrid cuyo residuo se encuentra en aguas superficiales y suelos. En los tres casos referidos, la sospecha de empleo actual del organoclorado viene dada por el estudio del cociente DDE/DDT que favorece al compuesto comercial sobre el metabolito. Por todo ello, estas causas deben ser consideradas a la hora de interpretar nuestros hallazgos.

En lo que corresponde a los valores medios de DDE, expresados en ng/mL, son similares a los encontrados en otras poblaciones adultas en España (Sala *et al.*, 2001, 2005), y en Estados Unidos (Stellman *et al.*, 1998) y menores que los encontrados en otras partes de Europa e Islas Canarias (Cruz *et al.*, 2003; Zumbado *et al.*, 2005). Cuando se expresan los resultados en ng/g de lípido se aproximan con curiosa exactitud a los valores medios descritos para poblaciones europeas (Smeds y Saukko, 2001; Strucinski *et al.*, 2002) y americanas (Aronson *et al.*, 2000). Smeds y colaboradores de la Universidad de Turku en Finlandia publicaban recientemente un interesante estudio en el que se mostraba un valor medio de DDE en tejido adiposo de 567 ng/g de lípido, muy similar al de nuestra serie, sensiblemente inferior al descrito para el mismo lugar geográfico de reclutamiento en años previos (1976, Media de DDE: 2150 ng/g de lípido). Este fenómeno es frecuente ya que los estudios que monitorizan series de pacientes en una misma área geográfica descubren con frecuencia como se asiste a una reducción paulatina de los niveles del pesticida.

A este respecto, según diversos investigadores (Ahlborg *et al.*, 1995; Doong *et al.*, 1999), es interesante la relación que se puede establecer entre las concentraciones de DDT y su metabolito DDE, de tal modo que valores altos en el cociente DDE/DDT

indican una exposición antigua al pesticida. Un aumento de este cociente es una indicación clara de la metabolización del DDT, tanto en el medio ambiente como en el interior del organismo. Así, por ejemplo, la monitorización del cociente DDE/DDT en peces del mar Báltico ha mostrado que desde valores de 2-3 en los 60s, se pasó a cerca de 10-20 en los 80s y ahora se encuentra en torno a un ratio de 50. Lo mismo ocurre para la monitorización de los valores DDE/DDT en tejidos humanos, encontrándose a este respecto una gran variabilidad dependiendo del año de medida y del país en que se ha hecho el estudio. Así, por ejemplo, en series de individuos investigadas entre 1995-2000, el cociente DDE/DDT varía entre 48 en Finlandia, 19 en Corea, 7,2 en México y 3,6 en Jordania en función de lo reciente que fue empleado el DDT (Alawi *et al.*, 1999). En lo que respecta a variación en el tiempo, sirva de ejemplo el estudio de Ankara (Turquía) que ofrece una evolución del cociente DDE/DDT de 3,19-9,40 a 13,77-20,82 (Cok *et al.*, 1997) y que se atribuye a un predominio cada vez más importante de la concentración del metabolito sobre el producto comercial, una vez que éste fue prohibido.

En nuestro estudio, fueron 129 sujetos los que presentaron ambos pesticidas y el cociente referido dio un valor medio de 1,51 para el cociente p,p`DDE/ p,p`DDT, estos resultados parecen indicar que al menos para un grupo importante de la población joven (129/224, \approx 50%) la exposición actual al producto comercial es un hecho real. Los altos valores medios del componente mayoritario del producto comercial de este grupo de individuos parece ser la causa del bajo ratio p,p`DDE/ p,p`DDT encontrado, toda vez que la concentración media del DDE se encuentra dentro de los niveles esperados para esta población. Llama la atención el hecho de la no detección del compuesto p,p`DDT en el 43% de los individuos junto al alto valor medio de p,p`DDT en aquellos jóvenes con residuos detectables. Parece que dos poblaciones con distintos grados de exposición se entremezclan en nuestro grupo de individuos. De hecho, cuando el ratio p,p`DDE/ p,p`DDT se estima para la totalidad de los individuos, asignando la mitad del límite de detección a todos aquellos valores de p,p`DDT indetectables, el valor resultante es de 10,15, mucho más acorde con el resultado esperado para una población general de Europa.

La mezcla comercial de DDT, empleada habitualmente presenta cantidades variables de sus derivados, de tal forma que el p,p`DDT supone hasta un 77% del total y que incluso se puede encontrar hasta un 4% del metabolito p,p`DDE. En definitiva, ya sea por el metabolismo del DDT, que se transforma en DDE, y sigue siendo una molécula

lipofílica difícilmente biodegradable y queda por tanto almacenada en el tejido adiposo, ya sea por la participación de sus isómeros y metabolitos en la mezcla comercial, lo cierto es que la frecuencia de DDE en tejido adiposo es significativamente más alta que en el resto de compuestos organoclorados estudiados.

En 1970, el Comité de Toxicología, Consejo de Salud Ocupacional, de la Sociedad Médica Americana, emitía un informe sobre la influencia del DDT en la salud humana (Evaluation of the present status of DDT with respect to man; JAMA, 1970) en el que se cuestionaba, quizás por primera vez, la influencia del DDT sobre la reproducción humana y, si bien ponía en entredicho tal asociación, desaconsejaba el uso del pesticida en las áreas geográficas en las que el DDT había creado un verdadero problema de supervivencia animal o dañado al medio ambiente. Pasados 35 años desde la publicación de esta nota en el Journal of the American Medical Association, cabría preguntarse como responderían hoy día al problema de la exposición de DDT en el citado Comité de Expertos. La dejadez de la administración y la pasividad de los expertos, a pesar del conocimiento de un hecho cierto, la sensación de que a pesar de la exposición "no va a ocurrir nada", y la confianza ciega en que la naturaleza lo arreglará todo, conduce a la situación actual, en la que no hay población humana que no contenga compuestos químicos producidos por el hombre, liberados al medio ambiente y sobre los que recae la sospecha de un detrimento importante sobre la salud individual y poblacional.

Las diferencias encontradas con otros trabajos reclaman una atención especial en la comparación de los hallazgos. Esta debe ser cuidadosa cuando se analizan poblaciones distintas ya sea en la composición porcentual de individuos de cada género ya en las edades medias de la población de estudio. Así por ejemplo, diferencias de género podrían justificar nuestros resultados ya que con frecuencia se han descrito niveles más elevados de organoclorados bioacumulables en población masculina (Porta *et al.*, 2002), justificados, en parte, por la imposibilidad del hombre para movilizar compuestos liposolubles durante embarazo y lactancia.

Por otra parte, la edad parece ser un buen determinante del acúmulo de p,p'DDT, de tal manera que, como se ha puesto de manifiesto en este trabajo, a mayor edad corresponden mayores niveles de p,p'DDT, y o,p'DDT. Ciertamente es que el rango de edad de los participantes incluidos en este trabajo es muy limitado, abarca un grupo de edad muy reducido con una posible exposición histórica distinta. El análisis inicial de los resultados indicaba una tendencia al incremento de los niveles de p,p'DDT con la edad,

encontrándose valores medios más elevados cuanto mayor es la edad de los jóvenes. Esto podía confirmar el hecho de una exposición actual que afecta con mayor frecuencia a los jóvenes con mayor edad. No obstante, el análisis multivariante ha servido para poner de manifiesto que no es solo la edad sino los hábitos de consumo de tabaco de las madres en el embarazo y el trabajo que estas desarrollaron en su periodo de gestación, los factores que condicionan un mayor residuo de p,p'DDT. De esta manera, los hijos de madres fumadoras y que desarrollaron algún trabajo manual en su periodo de gestación, muestran mayores niveles de este compuesto.

El índice de masa corporal puede afectar a los niveles circulantes de organoclorados así que se debería considerar *a priori* como un factor modificador de exposición a sustancias lipofílicas. Por este motivo se ha señalado la necesidad de recoger entre las variables de la encuesta epidemiológica tanto el peso como la altura de los participantes y poder considerar así el IMC en el estudio. Nuestros resultados han confirmado esta asociación al mostrar una relación estadísticamente significativa entre el IMC y los niveles de o,p'DDD y o,p'DDT. A este respecto la observación de Wolff y Anderson (1999) sobre el efecto dilución que puede atribuirse al exceso de grasa en el individuo obeso, se cumple para el o,p'DDT, que muestra niveles inferiores en aquellos jóvenes con valores superiores de IMC. No ocurre lo mismo con el o,p'DDD que muestra sus niveles más altos en aquellos participantes con valores IMC superiores. No obstante, el análisis multivariante ha orientado sobre la importancia de la edad y tiempos de gestación más prolongados como responsable de los niveles de o,p'DDT y relega a un lugar secundario el hábito corporal; en el caso del o,p'DDD se asocia al hábitat rural de las madres durante el periodo de gestación con niveles más elevados de este compuesto en su descendencia.

La conversión de los pesticidas en sus metabolitos puede explicar, en determinadas ocasiones, la presencia de uno u otro derivado como es el caso de aldrín, dieldrín y endrín. La frecuencia de aparición en nuestra serie sigue el orden aldrín, endrín y dieldrín si bien, la concentración media mayor, cuando tenemos en cuenta la totalidad de las muestras y asignamos el valor de cero a todas aquellas determinaciones inferiores al límite de cuantificación se alcanzó para el endrín (4,46 ng/mL suero y 671,20 ng/g lípidos), quizás indicativo de la exposición al metabolito más que al compuesto comercial. Más del 45% de las muestras analizadas presentaron alguno de estos residuos derivados del dimetano-naftaleno. En marzo de 2001, Lisa Jorgenson publicaba en la revista *Environmental Health Perspectives* una revisión extensa sobre aldrín y dieldrín

en la que trataba de actualizar el conocimiento sobre estos dos pesticidas incluidos en la lista de la docena sucia (Jorgenson, 2001), compuestos organoclorados persistentes que entran bajo la regulación estricta del Convenio de Estocolmo (Porta *et al.*, 2002). Entre los datos más sobresalientes del informe destaca el hecho de que la exposición a estos pesticidas es de carácter no ocupacional, pero que afecta de forma significativa a la población que habita en áreas de uso agrícola y en zonas tratadas sistemáticamente con anti-termitas. Tan solo estas aplicaciones justifican para Jorgensen que dieldrín se encuentre en cerca del 90% de las leches maternas con una concentración media de 160 ng/mL.

A pesar de su prohibición, aldrín/dieldrín representan bien al grupo de los pesticidas más persistentes y su acusada liposolubilidad lo hace comparable a DDT. La característica fundamental del secuestro de los compuestos bioacumulables en algunos tejidos es el bajo recambio que se establece entre compartimentos pobres en agua y el líquido intersticial. Por esta razón, tejidos con poco aporte vascular son proclives al acúmulo de pesticidas organoclorados. Dieldrín, por ejemplo, viaja en sangre formando parte del plasma y en el compartimento eritrocitario alcanza hasta un 40% (Jorgenson *et al.*, 2001). Después se acumula en tejido adiposo hasta alcanzar un cociente grasa/suero cercano a 150. A pesar de que este gradiente es importante, aún es mayor para médula ósea, siendo en este caso el acúmulo superior en 20 veces al que ocurre en tejido adiposo. Esto quiere decir que el secuestro en los diferentes tejidos de los compuestos organoclorados enlentece su metabolismo y eliminación y favorece su acción tóxica en el órgano de secuestro.

La persistencia de un compuesto químico, tipo pesticida, se define en términos agroquímicos como la vida media de ese compuesto en los suelos. Para el caso del aldrín y el dieldrín se ha estimado entre 2-15 años. No obstante cuando en la estimación de persistencia se incluye el transporte aéreo y la incorporación a las cadenas tróficas se hace una nueva lectura de la persistencia de estos compuestos y se estima que si fueron introducidos en el medio ambiente en 1950, su residuo estará presente hasta bien entrado el año 2030. La demostración de la estabilidad del grupo de los aldrín/dieldrín/endrín en agua, una vez que han alcanzado los cursos fluviales y océanos es un hecho frecuentemente recogido en la literatura científica. De hecho, en los últimos diez años se han publicado numerosos trabajos que vienen a demostrar el predominio del residuo de aldrín en las aguas superficiales de los países mediterráneos, como es el caso de Grecia (Golfinopoulos *et al.*, 2003), en donde se superan los máximos

aconsejados por la UE. Por esta razón, la inclusión de aldrín, dieldrín y endrín en cualquier seguimiento de una población expuesta a organoclorados es ejercicio que permite derivar información útil sobre la exposición histórica.

La presencia medioambiental de aldrín y otros ciclodienos tiene su expresión en la frecuencia de presentación del residuo en tejidos y secreciones humanas en el área mediterránea. Así, por ejemplo, aldrín junto a lindano y DDE fueron los organoclorados habituales en la secreción láctea de las mujeres atendidas en los hospitales de Nancy a finales de los 80s (Klein y col., 1986) y en Grecia en el año 2000 (Schinas *et al.*, 2000). En el otro extremo del Mediterráneo, Jordania, se ha asistido a una caída importante en los valores medios de ciclodienos totales que de valores próximos a 4 ng/g de tejido en 1990 han descendido a 0,804 ng/g de tejido (Alawi *et al.*, 1999).

El problema en torno a aldrín es preocupante ya que a pesar de los informes que obvian su monitorización debido a que el compuesto fue prohibido hace años y se transforma fácilmente en su metabolito dieldrín, lo cierto es que con frecuencia se denuncia la presencia de aldrín en muy distintos medios. Así, en nuestra serie, el aldrín fue detectado en más del 60 % de las muestras, confirmando los resultados de un estudio realizado en Portugal en los que encuentran aldrín en muestras de suero de población adulta (Cruz *et al.*, 2005). A este respecto, la recomendación reciente de Infoagro (www.infoagro.com) para el empleo de aldrín para tratamientos de suelos a dosis de 3-4 kg/hectárea previo al cultivo de girasol es, cuanto menos, preocupante.

Es interesante destacar que en el presente trabajo se han asociado los niveles en suero de endrín con valores inferiores de IMC, pero pudiesen ser otros los factores que condicionan estos valores: la residencia actual en núcleos rurales, el lugar de nacimiento de la madre y el padre, la residencia de la madre en núcleos rurales durante su embarazo y madres que desempeñaron trabajos agrícolas durante su embarazo, además, algunos hábitos de vida como el hábito del tabaco y el consumo de *cannabis sativa*. A su vez el aldrín se ha asociado a la edad, residencia de la madre en centros rurales durante su embarazo y hábitos de vida como el consumo de tabaco y *cannabis sativa*. Los niveles de dieldrín se ven asociados al consumo de medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras, padres nacidos en entornos rurales y madres que desarrollaron trabajos manuales durante su embarazo. Todas estas circunstancias orientan sobre la dependencia del hábitat en el caso del grupo de los organoclorados ciclodienicos.

El caso del endosulfán es algo diferente a los grupos de pesticidas organoclorados presentados hasta el momento, pues a diferencia de otros organoclorados históricos su

uso es frecuente y su empleo en áreas de agricultura intensiva en la península Ibérica es una práctica habitual, por lo que no cabe duda de que se trata de una de las exposiciones a pesticidas de mayor interés en nuestro ámbito de estudio (Olea *et al.*, 1996; Olea *et al.*, 1999). La decisión de incluir endosulfán y sus metabolitos en este estudio y en los que ha realizado nuestro grupo con anterioridad se tomó tras conocer su uso extensivo en España (Olea *et al.*, 1999) y su presencia en población adulta en España (Rivas *et al.*, 2001; Hernández *et al.*, 2002, Martínez-Vidal *et al.*, 2002; Botella *et al.*, 2004; Cerrillo *et al.*, 2004) y Europa (Cruz *et al.*, 2005). La principal fuente de exposición a este pesticida es la dieta, principalmente fruta y verdura (Fernández *et al.*, 2001; Arrebola *et al.*, 2001) o ingestión de agua contaminada (Garrido *et al.*, 1994; Frenich *et al.*, 2001). Es de resaltar que el endosulfán es el pesticida detectado más frecuentemente en frutas y verduras en Europa (Arrebola *et al.*, 2001; Fernández *et al.*, 2001; Endosulfán Preliminary Dossier, 2003).

El endosulfán es el pesticida organoclorado que ocupa, hoy día, el primer lugar en consumo en los países del sur de Europa. Se trata de un pesticida de amplio espectro que se utiliza para combatir plagas en cultivos de café, algodón, arroz, cítricos y hortalizas. Está formado por una mezcla de isómeros y metabolitos cuya proporción varía dependiendo del medio biológico que se analice; la mezcla comercial está formada por los isómeros α (I) y β (II) con un 70% del primero- frente a un 30% del segundo.

El consumo de cantidades importantes de endosulfán en el medio agrícola ha provocado que su presencia medio ambiental sea cada vez más frecuente. En aquellos trabajos en los que se ha buscado expresamente la persistencia de endosulfán como contaminantes de alimentos, aguas, aire o suelos se ha puesto de manifiesto que hoy día ocupa uno de los primeros lugares en cuanto a concentración y porcentaje de muestras positivas, en muchos casos comparables a la presencia del DDT y sus metabolitos. De hecho los informes científicos sobre la presencia de este pesticida en medio ambiente son un tanto preocupantes. Por ejemplo, en los trabajos publicados correspondientes a la Península Ibérica, endosulfán es el pesticida más frecuentemente encontrado en el análisis de aguas superficiales realizado en Almería (Fernández-Alba *et al.*, 1998; Penuela y Barceló, 1998; Fernández-Gutiérrez *et al.*, 1998) y en la Comunidad Valenciana (Hernández *et al.*, 1996). Algunos trabajos publicados han establecido las curvas de disipación del endosulfán I, II y sulfato en el aire de los invernaderos (Vidal *et al.*, 1996) y la absorción del pesticida en los films de plástico utilizados para cubrir los suelos agrícolas (Nerin *et al.*, 1996). Es interesante hacer notar que este último trabajo

demuestra que una vez absorbido, el endosulfán permanece en el plástico sin que sufra ningún proceso de degradación, hecho que debe atraer la atención sobre el proceso de reciclamiento de plásticos y la manipulación de este material contaminado.

Desde el punto de vista de la exposición humana, tanto con carácter laboral como medio ambiental, es cada vez mas frecuente encontrar al pesticida endosulfán en las listas de organoclorados incluidos en las muestras, aunque desgraciadamente en otros trabajos de indudable mérito no fueran seleccionados para estudio (Espigares *et al.*, 1997). No obstante, tanto la intoxicación aguda (García Repetto *et al.*, 1998; Chugh *et al.*, 1998; Boereboom *et al.*, 1998) como la exposición crónica han sido motivo de investigación, fundamentalmente en la población profesionalmente expuesta.

En lo que respecta a los trabajadores profesionalmente expuestos, Delgado y colaboradores (1994) estudiaron la exposición dérmica y respiratoria de los trabajadores y Vidal y colaboradores (1998) y Arrebola y colaboradores (1999) han publicado un estudio sobre la excreción urinaria del endosulfán. Los endosulfanes I y II fueron encontrados en la orina en concentraciones situadas entre 2,239 y 5,368 ng/mL. Los estudios de exposición a pesticidas en el área de agricultura intensiva almeriense no son nuevos y se mueven entre la medida de la excreción de los compuestos químicos y sus metabolitos y la estimación de los cambios clínicos y bioquímicos objetivados (Parrón *et al.*, 1996). La exposición de la población general establecida en áreas eminentemente agrícolas ha sido también documentada (Rivas,1999; Olea *et al.*, 1999; Botella *et al.*, 2004; Cerrillo *et al.*, 2005a; Cerrillo *et al.*, 2005b). Por ejemplo, en la población infantil de Murcia y Granada se encontró el residuo de endosulfán y algunos metabolitos en el 40% y 30% de las muestras analizadas, respectivamente (Olea *et al.*, 1997).

En este trabajo, endosulfán y sus metabolitos, se encontraron en el 100% de las muestras analizadas, con una frecuencia para los isómeros I (endosulfán α) y II (endosulfán β), de 80,40 y 34,40 % respectivamente. Los metabolitos investigados se encontraron, no obstante, en una proporción mayor de muestras ocupando el primer lugar en frecuencia el endosulfán diol, que se encontró en un 92 % de los participantes, en concentraciones medias superiores al resto de los metabolitos (15,37 ng/mL suero y 2281,78 ng/g lípidos). Es interesante esta observación, ya que, de acuerdo con el proceso metabólico del endosulfán, estos metabolitos se distribuyen según su lipofilidad, existiendo un equilibrio para el endosulfán éter y endosulfán diol en suero, debido a su mayor hidrosolubilidad. El endosulfán I es más persistente que el endosulfán II de modo que se estima una persistencia media del primero de hasta 800

días frente a 60 días del isómero II, posiblemente por una degradación aeróbica del endosulfán II hasta su isómero I (Doong *et al.*, 1999). El metabolismo en seres superiores supone su transformación hacia las formas más hidrosolubles; el metabolito principal sería el endosulfán sulfato, pero una segunda vía de interés es su transformación en endosulfán éter, que está en equilibrio con endosulfán diol. La bibliografía consultada ha puesto de manifiesto la excreción de algunos de estos metabolitos en la fracción grasa de la leche humana (Campoy *et al.*, 2001; Waliszewski *et al.*, 2003; Pardio *et al.*, 2003) y su presencia se ha constatado en el suero y la orina de individuos expuestos. El endosulfán-I se correlaciona positiva y significativamente con los niveles de endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona y endosulfán diol en el suero. El endosulfán II se correlaciona positiva y significativamente con los niveles de endosulfán I, endosulfán éter y endosulfán sulfato. Correlación de gran utilidad para establecer la relación entre la exposición al producto comercial y su metabolización.

Al tratar de encontrar una relación entre los niveles de endosulfán y las características de los padres y los hábitos sociales de la población de estudio, se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de endosulfán I y el IMC, pero es aun más llamativa la asociación con la residencia en núcleos rurales de la madre en su embarazo y los hábitos de consumo de tabaco. En el caso del endosulfán II llama la atención, que los participantes con mayor grado de escolaridad presentan niveles mayores de este compuesto en su suero, además los participantes con tiempos de gestación más prolongado y residentes en la actualidad en núcleos urbanos muestran igualmente niveles mas elevados. En el caso del endosulfán éter, los participantes que han tomado medicamentos en los tres meses previos a la toma de la muestra, los que mas cigarrillos fuman al día y por periodos de tiempo mas prolongados, que consumen *cannabis sativa* y sus madres desarrollaron trabajos de índole intelectual durante su embarazo, muestran niveles más elevados de este compuesto; para el endosulfán lactona solo cabe resaltar la asociación entre niveles más elevados de este compuesto y el consumo de medicamentos en los tres meses previos a la toma de la muestra y periodos de gestación más prolongados; el endosulfán diol, pese a ser el compuesto con mayor frecuencia de presencia y en mayor concertación dentro de este grupo, solo se ha asociado a niveles de educación superiores y madres trabajadores durante su embarazo; los sujetos con valores mas elevados de IMC y consumidores de *cannabis sativa* mostraron niveles mas bajos de endosulfán sulfato, pero mayores para aquellos hijos de madres con trabajo intelectual en el embarazo; por último la sumatoria de los

endosulfánes y sus metabolitos pese a estar presentes en la totalidad de las muestras solo se ha podido asociar con el consumo de medicamentos en los tres meses previos a la toma de las muestras y estudios universitarios.

Las diferentes asociaciones encontradas entre las características de la población y los niveles de los compuestos de la familia del endosulfán orienta, una vez más, sobre el carácter alimentario de esta exposición, que rara vez se asocia con el hábitat rural. Todo lo contrario, hábitat urbano, mayor nivel escolar de los jóvenes y características muy similares en los padres, justifican la mayor exposición a este grupo de pesticidas organoclorados, hecho que confirma observaciones hechas por nuestro grupo (Cerrillo *et al.*, 2005a y Cerrillo *et al.*, 2005b).

El lindano es un organoclorado que se utilizó como insecticida en los cultivos de caña de azúcar y tabaco, entre otros. Hoy día está prohibida su venta y uso en cualquier cultivo, sin embargo se sigue utilizando en preparados para el tratamiento de los piojos. En este trabajo se ha hallado en cantidades cuantificables en el 64,70% de los participantes incluidos en el estudio. Es el noveno de los pesticidas en cuanto a porcentaje de frecuencia en suero y ocupa el lugar trece en cuanto a niveles medios detectados en este medio, con un valor de 1,66 ng/mL de suero ó 203,83 ng/g de lípidos, respectivamente. Su uso farmacológico debería abandonarse y habría que tratar a los pacientes con métodos menos agresivos. La Organización Mundial de la Salud lo clasifica como altamente peligroso. La dosis fatal en adultos ha sido de tan sólo 10 gramos y hay informes médicos de pacientes en los que se han producido crisis convulsivas después de ingerir 1,6 gramos. Entra en el organismo humano por vía respiratoria, por piel y por vía gastrointestinal. Como todos los organoclorados el lindano es una molécula muy estable y persistente en el medio ambiente. Por ser muy liposoluble tiende a bioacumularse en los tejidos como el hígado y el sistema nervioso. Esta persistencia en el ambiente y en los mamíferos es la razón fundamental por la que se ha retirado del mercado en la mayoría de los países, ya que puede tener efectos adversos a largo plazo.

Además produce efectos adversos en el medio ambiente. Su alto factor de bioconcentración conduce a la biomagnificación en la cadena alimentaria. Es altamente tóxico para los organismos acuáticos como peces y crustáceos. Como sustancia química persistente, se evapora rápidamente en zonas cálidas depositándose posteriormente en regiones polares, pudiéndose encontrar lindano a distancias de 5 kilómetros del área de aplicación. Por ejemplo, en agua de lluvia en Tokio se encontró en concentraciones de

29-398 ng/litro y en agua potable y aguas de efluentes industriales en Europa y USA. También se puede detectar en suelos en muchas partes del mundo, incluso en las regiones polares donde jamás se ha usado. Se bioacumula en peces, aves, mamíferos marinos y a través de la cadena alimentaría llega al ser humano.

En este trabajo se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre los niveles de lindano y la edad, residencia actual en núcleos urbanos, la cantidad de cigarrillos que se fuma al día, padres nacidos en entornos urbanos y madres fumadoras durante el embarazo, de tal manera que los participantes de mayor edad, residentes en ciudades, que fuman mayor cantidad de cigarrillos al día, hijos de padres nacidos en entornos urbanos y madres fumadoras durante su periodo de gestación, muestran mayores niveles de este pesticida organoclorado.

El metoxicloro es usado como insecticida contra moscas, mosquitos, cucarachas, larvas de ácaros y una gran variedad de otros insectos. Se usa en cosechas agrícolas y ganado, en graneros, depósitos de cereales, y en jardines y animales domésticos. Es el más empleado de los análogos del DDT. Su espectro de acción es parecido al de este pesticida pero la toxicidad que presenta para los mamíferos es considerablemente inferior. Es junto con endosulfán y vinclozolina de los pesticidas organoclorados entre los englobados en este trabajo, autorizados en España para aplicaciones agrícolas. De entre todos los pesticidas estudiados ocupa el lugar número once en relación a su frecuencia de presencia, mostrándose en el 60,70% de las muestras analizadas y con valores medios de 2,64 ng/mL de suero ó 386,43 ng/g de lípidos y su presencia se ha asociado al IMC, pero cabe resaltar su asociación con hábitos de consumo de tabaco de la madre en el embarazo, además de los hábitos de consumo de los participantes en lo que respecta al tabaco y *cannabis sativa*.

El mirex es un insecticida organoclorado extremadamente estable y persistente con una vida media superior a 10 años. Se usó principalmente para el control de plagas de insectos. Actualmente se ha puesto de manifiesto su acción como retardador de la llama en plásticos y material eléctrico, aunque su uso está restringido o prohibido en la mayoría de los países. La exposición de los seres humanos a este compuesto químico se produce por vía respiratoria, dérmica o por ingestión de polvo o partículas cercanas a lugares de desechos industriales y de pescado u otros productos animales contaminados. Se ha detectado en un 34,80% de las muestras analizadas en una concentración media de 0,86 ng /mL de suero ó 148,43 ng/g de lípidos. Los niveles de este compuesto en sangre, se han asociado en este trabajo con el IMC, residencia actual en núcleos

urbanos, madre fumadora y trabajadora en el embarazo, hábitos de consumo de *cannabis sativa*, además del nivel educativo, de tal manera que aquellos jóvenes con menor IMC, habitantes de zonas urbanas, de nivel educativo bajo, fumadores de *cannabis sativa*, hijos de madres fumadoras y que no desarrollaron ningún trabajo alterno al de su hogar en su periodo de gestación, muestran niveles más elevados de este pesticida organoclorado.

El HCB fue introducido en el mercado de pesticidas en 1945 como fungicida para reducir la tasa de crecimiento de los hongos. El HCB puede persistir en el medioambiente durante años, con una vida media estimada en el suelo de 23 años. Ha sido usado como fungicida para proteger las cebollas, las semillas de trigo y otros granos. Su producción, con este fin, fue prohibida en 1971 en EE.UU, pero todavía se sigue utilizando en la fabricación de solventes, compuestos que contienen cloro en su molécula y pesticidas [Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 1996]. La Agencia EE.UU de Protección Medioambiental (EPA) ha revelado que se han encontrado niveles detectables de HCB en los tejidos del 95% de la población norteamericana (Robinson *et al*, 1990). El HCB está presente en alimentos, por ejemplo, margarinas (Pozo Lora *et al*, 1983), leche humana (Conde *et al*, 1993), leche esterilizada (Garrido *et al*, 1994) y queso (Bentabol *et al*, 1994). Para medir la ingesta diaria de HCB en la población catalana, Falco *et al* (2004) determinaron las concentraciones de HCB en muestras de comida en siete ciudades, entre junio y agosto del 2000. En general, los residuos de HCB resultaron ser bastante bajos, excepto para los productos de consumo diario (0,869 ng/g de peso húmedo). Otros estudios han encontrado también niveles de HCB en la población española. Por ello, a pesar de que la exposición ha disminuido, la población estudiada aún acumula cantidades significativas de este posible carcinógeno (To-Figueras *et al*, 1986; To-Figueras *et al*, 1995). Este compuesto se pudo cuantificar en el 79,9% de los participantes de nuestra serie, ocupando el sexto lugar dentro de los compuestos en estudio, con valores medios de 3,78 ng/mL de suero ó 504,71 ng/g lípidos. Su presencia se ha asociado con padres nacidos en núcleos urbanos y madres que desarrollaron actividades agrícolas durante su embarazo. Las concentraciones de este compuesto fueron similares a las encontradas en Europa (Kemper *et al.*, 1993; Link *et al.*, 2005), pero mucho más baja que las obtenidas en el suero de habitantes que vivieron cerca de una fábrica electroquímica (Sala *et al.*, 2005), aunque las concentraciones descritas por Sala y colaboradores son las más altas descritas hasta ahora para cualquier otra población.

La vinclozolina es un fungicida sistémico del grupo de las dicarboximidias. Es efectiva en el control de enfermedades causadas por las especies *Botrytis cinerea*, *Sclerotinia sclerotiorum* y *Monilinia*. Su uso como fungicida ha estado registrado en EEUU desde 1981. Los fungicidas del grupo de las dicarboximidias han sido ampliamente usados en Europa para proteger uvas, frutas, vegetales, plantas ornamentales, lúpulo y césped frente al daño de los hongos (Rankin *et al*, 1989). La vinclozolina se aplica típicamente en forma de spray lo que facilita la exposición laboral. Se estima que la exposición a vinclozolina es de 2 µg/kg/día a través de la ingesta, aunque la exposición ocupacional puede ser mayor (Flynn *et al*, 2003). La población general puede estar expuesta a vinclozolina y sus metabolitos a través de la dieta (EPA R.E.D. FACTS, October 2000). Por ejemplo, el vino tinto, los kiwis y otros productos alimenticios contienen residuos de vinclozolina (Oliva *et al*, 1999; Lehotay , 2002).

La vinclozolina y sus metabolitos son potencialmente móviles en el suelo y en el agua. La vida media del total de residuos (vinclozolina más metabolitos que contienen dicloroanilina) es de 179 hasta más de 1000 días. En este trabajo la vinclozolina ocupa el segundo lugar en cuanto a su frecuencia, habiéndose encontrado en cantidad cuantificable en el 95,5% de las muestras analizadas, con valores medios de 9,76 ng/mL ó 1550,35 ng/g lípidos. Se ha podido asociar con la edad, residencia actual en núcleos urbanos y hábitos de consumo de alcohol, cigarrillo y *cannabis sativa*, de tal manera que los participantes en este estudio con mayor edad, residentes en zonas urbanas, no consumidores habituales de alcohol ni *cannabis sativa* y fumadores, mostraron niveles más elevados de este pesticida organoclorado.

6. CONCLUSIONES

El análisis de los resultados presentados en este trabajo junto con la revisión de las publicaciones científicas referentes a la exposición humana a compuestos tóxicos persistentes, y sus posibles implicaciones en la salud, nos han permitido enunciar las siguientes conclusiones:

1. La población de estudio, en su mayoría estudiantes universitarios, puede no ser representativa de la población joven en general. Por tal razón, los datos aquí presentados deben ser interpretados como propios de la población de estudio, reclutada con criterios estrictos de inclusión: hombres jóvenes, sin antecedentes reproductivos y de edades comprendidas entre los 18 y 23 años.
2. Entre los datos de mayor interés, de la población de estudio, destacan que la mayoría son residentes en núcleos urbanos (85,44%), solo un 3,83% de ellos cree haber estado en alto contacto con pesticidas organoclorados, tienen una media de IMC de 23,85, el 67,05% no son fumadores, el 21,84% consume *cannabis sativa* o algunos de sus derivados, y un alto porcentaje (68,97%) consumen periódicamente bebidas alcohólicas.

3. La exposición a compuestos tóxicos persistentes se pone de manifiesto por la identificación y cuantificación del residuo de al menos un pesticida en cada uno de los sujetos, alcanzando un valor medio de 11 residuos detectables por individuo.
4. Los individuos de mayor edad, e IMC, hijos de madres de hábitat rural, fumadoras y que desarrollaron algún trabajo manual durante el embarazo y con periodos gestación más prolongados mostraron mayores niveles de p,p'DDT y sus metabolitos.
5. Los sujetos de estudio con valores mas elevados de IMC, hijos de madres que desarrollaron su embarazo en núcleos rurales, con gestación más prolongada, fumadores de tabaco y *cannabis sativa*, residentes en la actualidad en núcleos urbanos, y con mayor nivel educativo, presentaron niveles más elevados de endosulfán y sus metabolitos.
6. El pesticida organoclorado más frecuente es el p,p'DDE detectado en el 96% de las muestras, a concentraciones medias de 5,17 ng/ml suero ó 794 ng/g lípidos, seguido por la vinclozolina, con una frecuencia del 95,5%. Le siguen en orden de frecuencia de mayor a menor: endosulfan diol, endosulfan lactona, endosulfan I, hexaclorobenceno, aldrin, o,p'DDD y lindano.
7. El cociente p,p'DDE/p,p'DDT es de 1,51, estos resultados parecen indicar que al menos para un grupo importante de la población joven (129/224 \approx 50%) la exposición actual al producto comercial (DDT) es un hecho real. Además llama la atención el alto valor medio de p,p'DDT en aquellos jóvenes con niveles detectables.
8. El grupo de los pesticidas ciclodienicos (aldrin/endrín/dieldrin) esta presente en la mayoría de los participantes en este estudio, habiéndose encontrado en cantidades cuantificables en el 79% , alcanzando concentraciones medias de 3,63 ng/mL suero ó 482,12 ng/g lípidos; inferiores al del grupo de DDT, pero demostrando, una vez más, que los compuestos antiguos, de uso histórico, acceden al interior del organismo humano, donde se acumulan y transmiten a la descendencia durante el embarazo y lactancia.

9 El lindano se encontró en el 64,70% de las muestras estudiadas con valores medios de 1,66 ng/mL suero ó 203,83 ng/g lípidos y su presencia se asocia con la positividad de todos los compuestos del grupo del DDT y los ciclodienos. Otros pesticidas como el metoxicloro y el mirex se encontraron en menor proporción, 60,70% y 34,80%, respectivamente.

10. El grupo de los endosulfanes esta presente en la totalidad de las muestras, en concentraciones medias de 22,66ng/mL suero o 4029,55ng/g lípidos expresados como la sumatoria de endosulfanes (compuesto comercial y sus metabolitos). Este resultado no es de extrañar, si se tiene en cuenta que este grupo de compuestos es de uso habitual en la agricultura intensiva, tipo de cultivo desarrollado mayoritariamente en el área de reclutamiento de los jóvenes de este estudio.

11. Hasta que no se aclaren las dudas con respecto a la afinidad de los pesticidas con los diferentes componentes del material graso y otras sustancias que puedan retenerlos o transportarlos, podría ser arriesgado expresar los resultados referidos tan solo al contenido graso ya que se corre el riesgo de magnificar los datos numéricos para aquellas sustancias poco liposolubles como es el caso de algunos de los metabolitos de los endosulfanes. En este trabajo se optó por expresar las concentraciones con y sin transformación por el contenido lipídico, ya que así se facilita el análisis epidemiológico y la revisión bibliográfica.

12. Se hace indispensable una mayor interacción entre el conocimiento científico y la comunidad en general, ya que pese a las evidencias de exposición y la sospecha de efectos que ésta genera en los seres vivos y el medio ambiente, la sociedad y la administración, que la representa actúan de forma excesivamente complaciente y permisiva con el uso de compuestos orgánicos persistentes y bioacumulables. Este trabajo pone en evidencia las deficiencias de los mecanismos actuales de control de sustancias químicas, y muestra una vez más, que la sola prohibición no es el camino mas adecuado para evitar la exposición y sus posibles consecuencias. Se hace necesaria la implementación de programas de seguimiento de exposición y diagnostico de la salud de la población expuesta.

7. BIBLIOGRAFIA

Abell, A., Ernst, E., Bonde, J.P. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 26: 492-500. (2000).

Abell A, Juul S, Bonde JP. Time to pregnancy among female greenhouse workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, 26: 131-136 (2000).

Alawi MA, Tamimi S, Jaghabir M. Storage of organochlorine pesticides in human adipose tissues of Jordanian males and females. *Chemosphere*. 38(12): 2865-73 (1999).

Albero B, Sanchez-Brunete C, Tadeo JL. Determination of endosulfan isomers and endosulfan sulfate in tomato juice by matrix solid-phase dispersion and gas chromatography. *J Chromatogr A*. 1007(1-2): 137-143 (2003).

Albero B, Sanchez-Brunete C, Tadeo JL. Determination of organophosphorus pesticides in fruit juices by matrix solid-phase dispersion and gas chromatography. *J Agric Food Chem*. 51(24): 6915-6921 (2003).

Allen RH, Gottlieb M, Clute E, Pongsiri MJ, Sherman J, O Abrams GI. Breast cancer and pesticides in Hawaii: the need for further study. *Environ. Health perspect.*, 105: 679- 683 (1996).

Ahlborg UG, Lipworth L, Titus-Emstoff L, Hsieh CC, Hanberg A, Baron J, Trichopoulos D, Adami HO. Organochlorine compounds in relation to breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis: an assessment of the biological and epidemiological evidence. *Crit. Rev. Toxicol*. 25(6): 463-531 (1995).

Andersen HR, Andersson AM, Arnold SF, Autrup H; Barloed M, Beresford NA, Bjerregaard P, Christiansen LB. Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting chemicals. *Environ. Health. Perspect.* 107: 89-108 (1999).

Arbuckle TE, Sever LE. Pesticide exposures and fetal death: a review of the epidemiologic literature. *Crit. Rev. Toxicol.*, 28: 229-270 (1998).

Archibeque-Engle SL, Tessari ID, Winn DT, Keefe TJ, Nett TM, Zheng T. Comparison of organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl residues in human breast adipose tissue and serum. *J Toxicol Environ Health.* 52(4): 285-293 (1997).

Ariño A, Lazaro R, Conchello P, Bayarri S, Herrera A. The effect of commercial processing on incurred residues of DDE in meat products. *Food Addit. Contam.* 12: 559-566 (1996).

Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickley LA, Fish EB, Hiraki GY, Holloway C, Ross T, Hanna WM, SenGupta SK, Weber JP. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 9: 55-63 (2000).

Arrebola FJ, Martinez Vidal JL, Fernandez-Gutierrez A. Excretion study of endosulfan in urine of a pest control operator. *Toxicol Lett.* 107(1-3): 15-20 (1999).

Arrebola, F.J., Egea-Gonzalez, F.J., Moreno, M., Fernandez-Gutierrez, A., Hernandez-Torres, M.E., Martinez-Vidal, J.L. Evaluation of endosulfan residues in vegetables grown in greenhouses. *Pest. Manag. Sci.* 57: 645-652 (2001).

Ashford N, Miller CS. Low-Level Chemical Exposures: A Challenge for Science and Policy *Environ. Sci. Tech.* 32: 508-509(1998) .

ATSDR. Selected PCBs (Aroclor-1260, -1254, -1248, -1232, -1221, and -1016). Washington, DC. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1987).

ATSDR. Toxicological Profile for Hexachlorobenzene. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1996).

ATSDR. ToxFAQs™ for Mirex and Clordecina (1996).

ATSDR. ToxFAQs for Endrin (1997).

ATSDR. ToxFAQs™ for Aldrin/Dieldrin (2002).

Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *New. Engl. J. Med.* 332: 281-285 (1995).

Baatrup E, Junge M. Antiandrogenic pesticides disrupt sexual characteristics in the adult male guppy *Poecilia reticulata*. *Environ. Health Perspect.* 109(10): 1063-1070 (2001).

Badia-Vila M, Ociepa M, Mateo R, Guitart R. Comparison of residue levels of persistent organochlorine compounds in butter from Spain and from other European countries. *J Environ. Sci. Health* 35: 201-210 (2000).

Banerjee BD, Hussain QZ. Effect of sub-chronic endosulfan exposure on humoral and cell mediated immune responses in albino rats. *Arch. Toxicol.* 59: 279-284 (1986).

Bajaj JS, Mistra A, Rajalakshmi M, Madan R. Environmental release of chemicals and reproductive ecology. *Environ. Health Perspect.*, 101. 2: 125-130 (1993).

Barreiro, M. Quintela, J. M. Ruiz. TBT e imposex en Galicia: los efectos de un disruptor endocrino en poblaciones de gasterópodos marinos. *Revista ecosistemas.* (1998).

Blair A, Grauman DJ, Lubin JH, Fraumeni JF jr. Lung cancer and other causes of death among licensed pesticide applicators. *J. Natl. Cancer Inst.*, 71: 31-37 (1983).

Blasco C, Fernandez M, Pena A, Lino C, Silveira MI, Font G, Pico Y. Assessment of pesticide residues in honey samples from Portugal and Spain. *J Agric Food Chem.* 51(27):8132-8138. (2003).

Blasco C, Lino CM, Pico Y, Pena A, Font G, Silveira MI. Determination of organochlorine pesticide residues in honey from the central zone of Portugal and the Valencian community of Spain. *J Chromatogr A.* Sep 17;1049(1-2): 155-60 (2004).

Barrotx C. Análisis de la acumulación de residuos organoclorados en tejido adiposo humano en muestras procedentes del partido judicial de Lleida [tesis doctoral]. Barcelona: Departamento de Salud Pública, Universidad de Barcelona (1995).

Bates MN, Buckland SJ, Garrett N, Ellis H, Needham LL, Patterson DG Jr, Tumer WE, Russell DG. Persistent organochlorines in the serum of the non-occupationally exposed New Zealand population. *Chemosphere.* 54(10): 1431-1443 (2004).

Beard J, Westley-Wise V, Sullivan G. Exposure to pesticides in ambient air. *Aust. J Public Health.* 19(4): 357-362 (1995).

Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. *Epidemiology.* 12(2): 148-156 (2001).

Bentabol A, Garrido MD, Jodral M. Residual content of hexachlorobenzene in Spanish cheeses. *Bull Environ Contam Toxicol.* 53(6): 877-882 (1994).

Bentvelsen FM, McPhaul MJ, Wilson JD, George FW. The androgen receptor of the urogenital tract of the fetal rat is regulated by androgen. *Mol. Cell Endocrinol.* 105: 21-26(1994).

Blackwood A, Wolff M, Rundle A, Estabrook A, Schnabel F, Mooney LA, Rivera M, Channing KM, Perera FP. Organochlorine compounds (DDE and PCB) in plasma and breast cyst fluid of women with benign breast disease. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7(7): 579-583 (1998).

Boereboom FT, van Dijk A, van Zoonen P, Meulenbelt J. Nonaccidental endosulfan intoxication: a case report with toxicokinetic calculations and tissue concentrations. *J Toxicol Clin Toxicol.* 36(4): 345-352 (1998).

Bostofte E, Serup J, Rebbe H. Has the fertility of Danish men declined through the years in terms of semen quality? A comparison of semen qualities between 1952 and 1972. *Int. J Fertil.* 28: 91-95 (1983).

Botella B. Pesticidas organoclorados en mujeres afectas de cancer de mama: evaluacion del efecto estrogenico. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (2000).

Brede C, Fjeldal P, Skjevrak I, Herikstad H. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit Contam.* (7):684-689. (2003).

Brotos JA. Análisis químico y biológico (E-Screen) de contaminantes con actividad estrogénica. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (1994).

Brotos JA, Olea Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N. Xenoestrogens released from laquer coating in food cans. *Environ. Health Perspect.* 103: 608-612 (1995).

Botella B, Crespo J, Rivas A, Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Olea N. Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ Res.* 96(1): 34-40 (2004).

Botella B, Crespo J, Rivas A, Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Olea N. Organochlorine pesticides in women from Granada and Almeria. *Environ Research (Articulo aceptado, 2003).*

Botella B, Crespo J, Rivas A, Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Olea N. Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ. Res.* 96(1):34-40 (2004).

Bowery TG, Gatterdam PE, Guthrie FE, Rabb RL. Fate of inhaled C-14/ TDE in rabbits. *J. Agric. Food. Chem.*, 13: 356-359 (1965).

Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM, Burmeister LF, Van Lier SF, Dick F. Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res.*, 50: 6585-6591 (1990).

Buckley JD, Meadows AT, Kadin ME, Le Beau MM, Siegel S, Robison LL. Pesticide exposure in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 89: 2315-2321 (2000).

Bulger WH, Muccitelli RM, Kupfer D. Interactions of methoxychlor, methoxychlor base-soluble contaminant, and 2,2-bis(p-hydroxyphenyl)-I,I,I-trichloroethane with rat uterine estrogen receptor. *J Toxicol. Environ. Health.* 4(5-6): 881-893 (1978).

Campoy C, Jimenez M, Olea-Serrano MF, Moreno-Frias M, Canabate F, Olea N, Bayes R, Molina-Font JA. Analysis of organochlorine pesticides in human milk: preliminary results. *Early Hum Dev.* 65: 183-190 (2001).

Camps M, Planas J, Gómez-Catalán J, Sabroso M, To-Figueras J, Corbella J. Organochlorine residues in human adipose tissue in Spain: study of an agrarian area. *Bull Environ. Contam. Toxicol.* 42: 195-201 (1989).

Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *BMJ* 305:609-613 (1992).

Carson R. *Silent Spring*. Houghton Mifflin Company (1962).

Castillo M, Brceló D. Analysis of industrial effluents to determine endocrine-disrupting chemicals' *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 16: 574-583. (1997).

Cerrillo I. Exposición de la mujer a compuestos tóxicos persistentes y bioacumulables en el sureste peninsular. Tesis doctoral. Universidad de Granada (2003).

Cerrillo I, Fernandez MF, Rivas A, Olea-Serrano F, Molina-Molina JM, Araque P, Martinez-Vidal JL, Olea N. Assessment of total effective xenoestrogen burden in adipose tissue and identification of chemicals responsible for the combined estrogenic effect. *Anal Bioanal Chem.*379(1): 163-170 (2004).

Cerrillo I, Granada A, Lopez-Espinosa MJ, Olmos B, Jimenez M, Cano A, Olea N, Fatima Olea-Serrano M. Endosulfan and its metabolites in fertile women, placenta, cord blood, and human milk. *Environ Res.* 98(2): 233-239 (2005a).

Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Ibarluzea J, Exposito J, Torne P, Laguna J, Pedraza V, Olea N. Environmental and lifestyle factors for organochlorine exposure among women living in Southern Spain. *Chemosphere.* (2005b).

Chang C, Kokontis J, Liao S. Structural analysis of complementary DNA and amino acid sequences of human and rat androgen receptors. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 85: 7211-7215 (1988).

Chowdhury AR, Venkatakrishna-Bhatt B, Gautam AK. Testicular changes of rats under lindane treatment. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 38: 154-156 (1987).

Chu S, Covaci A, Schepens P. Levels and chiral signatures of persistent organochlorine pollutants in human tissues from Belgium. *Environ. Res.* 93(2):167-76 (2003).

Chugh SN, Dhawan R, Agrawal N, Mahajan SK. Endosulfan poisoning in Northern India: a report of 18 cases. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 36: 474-477 (1998).

Clark T. The stability of vinclozolin in the presence of ethanol, methanol and water. *Chemosphere* 12: 1316-1369 (1983).

Cocco P. On the rumors about fue silent spring. Review of the scientific evidente linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cad. Saude Publica.* 18(2): 379-402 (2002).

Cok I, Bilgili A, Ozdemir M, Ozbek H, Bilgili N, Burgaz S. Organochlorine pesticides residues in human breast milk from agricultural regions of Turkey, 1995-1996. *Bull Environ Contam Toxicol.* 59: 577-582 (1997).

Cok I, Donmez MK, Karakaya AE. Levels and trends of chlorinated pesticides in human breast milk from Ankara residents: comparison of concentrations in 1984 and 2002. *Bull Environ Contam Toxicol.* 72(3): 522-9 (2004):

Colborn T, Clement C. "Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The wildlife/Human Connection". Princenton Scientific Publishing, Princenton, N.J. (1992).

Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effect of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ. Health Perspect.*, 101: 378-384 (1993).

Conde C, Maluenda C, Arrabal C. Organochlorine residues in human milk in Spain. Polychlorinated biphenyls (PCBs) from 1988 to 1991. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 51(6): 832-837 (1993).

Contantini AS, Miligi L, Kriebel D, Ramazzotti V, Rodella S, Scarpi E, Stagnaro E, Tumino R, Fontana A, Masala G, Viganò C, Vindigni C, Crosignani P, Benvenuti A, Vineis P. A multicenter case-control study in Italy on hematolymphopoietic neoplasms and occupation. *Epidemiology.* 12: 78-87 (2001).

Cooper GS, Martin SA, Longnecker MP, Sandler DP, Germolec DR. Associations between plasma DDE levels and immunologic measures in African-American farmers in North Carolina. *Environ. Health Perspect.* 112(10): 1080-1084 (2004).

Coscolla R. Residuos de plaguicidas en alimentos vegetales. Ediciones Mundi-Prensa (1993).

Covaci, A., Hura, C., Schepens, P. Selected persistent organochlorine pollutants in Romania. *Sci. Total Environ.* 280: 143-152 (2001).

Crespo J. Análisis de pesticidas organoclorados en mujeres de Granada y Almería. Evaluación del efecto estrogénico. Universidad de Granada (2001).

Cruz S, Lino C, Silveira MI. Evaluation of organochlorine pesticide residues in human serum from an urban and two rural populations in Portugal. *Sci Total Environ.* 317(1-3): 23-35 (2003).

CSIC. Índice Huelva2. Segundo informe del estudio que coordina el consejo superior de Investigaciones científicas sobre el diagnóstico ambiental y sanitario de la ría de Huelva. Consulted on www.csic.es/hispano/huelva2

Cullen MR, Chemiack MG, Rosenstock L. Occupational medicine (2). *N. Engl. J. Med.* 322: 675-683 (1990).

Cummings AM, Metcalf JL. Mechanisms of the stimulation of rat uterine peroxidase activity by methoxychlor. *Reprod. Toxicol.* 8(6): 477-86 (1994).

Cummings AM, Metcalf JL. Effects of estrogen, progesterone, and methoxychlor on surgically induced endometriosis in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 27(2): 287-290 (1995a).

Cummings AM, Metcalf JL. Methoxychlor regulates rat uterine estrogen-induced protein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 130(1): 154-160 (1995b).

Cummings AM. Methoxychlor as a model for environmental estrogens. *Crit. Rev. Toxicol.* 27(4): 367-379 (1997).

Demers, A.; Ayotte, P.; Brisson, J.; Dodin, S.; Robert, J.; Dewailly E. Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentration. *Cancer Epidemiol. Biomark.* 9: 161-166 (2000).

Deutch B, Pedersen HS, Jorgensen EC, Hansen JC. Smoking as a determinant of high organochlorine levels in Greenland. *Arch Environ Health.* 58(1): 30-36 (2003).

Dinham B, Malik S. Pesticides and human rights. *Int J Occup Environ Health* 9: 40-52 (2003).

Dodds EC, Lawson W. Synthetic Estrogenic Agents without the phenantrene nucleus? *Nature* 13: 996 (1936).

DOGC. Número 1009, del 27 de junio de 1988

Doong RA, Lee CY, SUD YC. Dietary intake and residues of organochlorine pesticides in foods from Hsinchu, Taiwan. *J AOAC Int.* 82(3): 677-82 (1999).

Dorough H.W. Metabolisms of insecticides by conjugation reactions. En: *Differential Toxicities of Insecticides and Halogenated Aromatics.* F. Matsumura (Ed.). *Int. Encyl. Pharmacol. Ther., Sect. 113,* Pergamon, New York. 291-330 (1984).

Dr. Norman E. Borlaug. Discurso de investidura Doctor Honoris Causa Universidad de Granada, abril del 2005

Ecobichon DJ. Toxic effects of pesticides. En: *Toxicology. The Basic Science of Poisons.* M.O. Amdur, J. Doull, C.D. Kiaassen (Eds.). Pergamon Press, New York. 565-622 (1996).

Elissalde MB Jr, Clark DE. Testosterone metabolism by hexachlorobenzene-induced hepatic microsomal enzymes. *Am. J Vet. Res.* 40(12): 1762-1766 (1979)

Endosulfan Preliminary Dossier, Umweltbundesamt, Berlin, p. 55. (2003).

EPA RED FACTS. October 2000.

Eriksson M, Karlsson M. Occupational and other environmental factors and multiple myeloma: a population based case-control study. *Br. J. Ind. Med.,* 49: 95-103 (1992).

Ernst J, Wamer MB, Morgan A, Townes BD, Eiler J, Coppel DB. Factor analysis of the Wechsler Memory Scale: is the associate learning subtest an unclear measure? *Arch. Clin. Neuropsychol.* 1(4): 309-314 (1986).

Espigares M, Coca C, Fernandez-Crehuet M, Moreno O, Bueno A, Galvez R. Pesticida concentrations in the waters from a section of the Guadalquivir river basin, Spain. *Environ Toxicol Water Qual* 12: 249-256 (1997).

Evaluation of the present status of DDT with respect to man JAMA (Journal of the American Medical Association) 212: 383-384 (1970).

Fail P A, Pearce SW, Anderson SA, Tyl RW, Gray LE. Endocrine and reproductive toxicity of vinclozolin (vin) in mate Long-Evans Hooded rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 15: 293 (1995).

Falco G, Bocio A, Llobet JM, Domingo JL, Casas C, Teixido A. Dietary intake of hexachlorobenzene in Catalonia, Spain. *Sci. Total Environ.* 25;322(1-3): 63-70 (2004).

Fathalla MF. Reproductive health: a global overview. *Ann N Y Acad Sci.* 626: 1-10. (1991).

Fattore E, Fanelli R, La Vecchia C. Persistent organic pollutants in food: public health implications. *J Epidemiol Community Health.* 56: 831-832 (2002).

Fenske RA, Kedan G, Lu C, Fisker-Andersen JA, Curl CL. Assessment of organophosphorous pesticide exposures en the diets of preschool children in Washington State. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.*, 12: 21-28 (2002).

Fernandez MF. Significado biológico y análisis de la carga estrogénica total efectiva. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (2001).

Fernandez M, Cuesta S, Jimenez O, Garcia MA, Hernandez LM, Marina ML, Gonzalez MJ. Organochlorine and heavy metal residues in the water/sediment system of the Southeast Regional Park in Madrid, Spain. *Chemosphere.* 41(6): 801-12 (2000).

Fernandez MF, Rivas A, Olea-Serrano F, Cerrillo I, Molina-Molina JM, Araque P, Martinez-Vidal JL, Olea N. Assessment of total effective xenoestrogen burden in adipose tissue and identification of chemicals responsible for the combined estrogenic effect. *Anal. Bioanal. Chem.* 379(1): 163-70 (2004).

Fernández, M.F.; Pedraza, V.; Olea, N. Estrogens in the environment: is there a breast cancer connection?. *Cancer J.* 11: 11-17 (1998).

Fernandez-Alba AR, Aguera A, Contreras M, Penuela G, Ferrer I, Barcelo D. Comparison of various sample handling and analytical procedures for the monitoring of pesticides and metabolites in ground waters. *J Chromatogr. A.* 823:35-47 (1998).

Ferrer A, Bona MA, Castellano M, To-Figueras J, Brunet M. Organochlorine residues in human adipose tissue of the population of Zaragoza (Spain). *Bull Environ Contam Toxicol.* 48:561-6 (1992).

Fisher S.W. Changes in the toxicity or three pesticides as a function of environmental pH and temperature. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 46: 197-202(1991).

Flynn KM, Delclos KB, Newbold RR, Ferguson SA. Behavioral responses of rats exposed to long-term dietary vinclozolin. *J Agric. Food Chem.* 49(3):1658-65 (2003).

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Agriculture Bulletin Board on Data Collection, Dissemination, and Quality of Statistics (2002).

Foster WG, Jarrell JF, Yuoglai EV, wedw MG, Arnold DL, Jordan S. An overview of some reproductive toxicology studies conducted at health Canada. *Toxicol. Ind. Health* 12(3-4): 447- 459 (1996).

Frenich AG, Pablos Espada MC, Martínez Vidal JL, Molina L Broad-spectrum determination of pesticides in groundwater by gas chromatography with electron capture detection, nitrogen-phosphorus detection, and tandem mass spectrometry. *J AOAC Int.* 84(6): 1751-1762 (2001).

Gale WL, Patino R, Maule AG. Interaction of xenobiotics with estrogen receptors alpha and beta and a putative plasma sex hormone-binding globulin from channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *Gen. Comp. Endocrinol.* 136(3): 338-345 (2004).

Garcia AM. Occupational exposure to pesticides and congenital malformations: a review of mechanisms, methods, and results. *Am. J Ind. Med.* 33(3): 232-40 (1998).

Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Noguerras-Ocana M, de Dios Luna-del-Castillo J, Espigares Garcia M, Olea N, Lardelli-Claret P. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ. Health Perspect.* 104: 1090-1095 (1996).

Garrido MD, Bentabol A, Jodral M, Pozo R. HCB levels in Spanish sterilized milk. *Bull Environ. Contam. Toxicol.* 53(4): 524-527 (1994).

George FW, Wilson JD. Sex determination and differentiation. In: Knobil E, Neill J (eds) *The physiology of reproduction*. Raven, New York (1988).

Guillette LJ Jr, Gross TS, Gross DA, Ronney AA, Percival HF. Gonadal steroidogenesis in vitro from juvenile alligators obtained from contaminated or control lakes. *Environ. Health Perspect.*, 103 (4): 31-37 (1995).

Gocmen A, Peters HA, Cripps DJ, Bryan GT, Morris CR. Hexachlorobenzene episode in Turkey. *Biomed Environ Sci.* 2(1): 36-43 (1989).

Golfonopoulos SK, Nikolaou AD, Kostopoulou MN, Xilourgidis NK, Vagi MC, Lekkas DT. Organochlorine pesticides in the surface waters of Northern Greece. *Chemosphere* 50: 507-516 (2003).

Gómez-Catalán J, Planas J, To-Figueras J, Camps M, Corbella J. Organochlorine residues in the population of Catalonia (Spain). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 51: 160-164 (1993).

Gómez-Catalán J, Lezaun M, To-Figueras J, Corbella J. Organochlorine residues in the adipose tissue of the population of Navarra (Spain). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 54: 534-540 (1995).

Gormley KL, Teather KL. Developmental, behavioral, and reproductive effects experienced by Japanese medaka (*Oryzias latipes*) in response to short-term exposure to endosulfan. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 54(3): 330-338 (2003).

Gray LE Jr, Ostby JS, Kelce WR. Developmental effects of an environmental antiandrogen: the fungicide vinclozolin alters sex differentiation of the male rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 129(1): 46-52 (1994).

Gray LE, Ostby J, Furr J, Wolf CJ, Lambright C, Parks L, Veeramachaneni DN, Wilson V, Price M, Hotchkiss A, Orlando E, Guillette L. Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum. Reprod. Update.* 7(3): 248-64 (2001).

Gunderson EL. Dietary intakes of pesticides, selected elements and other chemicals. *FDA Total Diet Study*, June 1984. *JAOAC Int* 78: 910-921 (1995).

Gupta PK, Gupta RC. Pharmacology, toxicology and degradation of endosulfan. *A Review Toxicol.* 13: 115-130 (1979).

Hall DL, Payne LA, Putnam JM, Huet-Hudson YM. Effect of methoxychlor on implantation and embryo development in the mouse. *Reprod. Toxicol.* 11(5): 703-708 (1997).

Hansen LG. Stepping backward to improve assessment of PCB congener toxicities. *Environ. Health Perspect.* 106 (1): 171-89 (1998).

Hardell L, Eriksson M. The association between soft tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids. A new case-referent study. *Cancer*, 62: 652-656 (1988).

Hardell L, Lindstrom G, van Bavel B, Hardell K, Linde A, Carlberg M, Lieljegren G. Adipose tissue concentrations of dioxins and dibenzofurans, titers of antibodies to Epstein-Barr virus early antigen and the risk for non-Hodgkin lymphoma. *Environ.* 87: 99-107(2001).

Hayes JR, Wayland J, Laws R, Edward JR. *Handbook of Pesticide Toxicology*. Vol. 1. Academic Press, Inc. San Diego, California, 1991.

Heath RG, Spann JW, Kreitzer JF. Marked DDE impairment of mallard reproduction in controlled studies. *Nature*, 224: 47-48(1969).

Henderson BE, Benton B, Cogsgrove M, Baptista J, Aldrich J, Townsend D, Hart W, Mack TM. Urogenital tract abnormalities in sons of women treated with diethylstilboestrol. *Pediatrics* 58: 505-507 (1976).

Hernández LM, Fernández MA, Hoyas E, González MJ, García JF. Organochlorine insecticide and polychlorinated biphenyl residues in human breast milk in Madrid (Spain). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 50: 308-315 (1993).

Hernández LM, Fernández MA, Jiménez B, González MJ. Organochlorine pollutants in meats and cows milk from Madrid (Spain). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 52: 246-53 (1994).

Hernández F, Serrano R, Miralles MC, Font N. Gas liquid chromatography and enzyme-linked immune sorbent assay in pesticide monitoring of surface water from the Western Mediterranean (Comunidad Valenciana, Spain). *Cromatographia* 42:151-158 (1996).

Hernandez, F., Pitarch, E., Serrano, R., Gaspar, J.V., Olea, N. Multiresidue determination of endosulfan and metabolic derivatives in human adipose tissue using automated liquid chromatographic cleanup and gas chromatographic analysis. *J. Anal. Toxicol.* 26: 94-103 (2002).

Herrera A, Arino A, ConcheUo P, Lazaro R, Bayarri S, Perez-Arquillue C, Garrido MD, Jodral M, Pozo R. Estimates of mean daily intakes of persistent organochlorine pesticides from Spanish fatty foodstuffs. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 56(2): 173-177 (1996).

Herrera A, Arino A, Conchello MP, Lazaro R, Bayarri S, Yague C, Peiro JM, Aranda S, Simon MD. Red-legged partridges (*Alectoris rufa*) as bioindicators for persistent chlorinated chemicals in Spain. *Arch Environ Contam Toxicol* 38:114-20 (2000).

Hickey JJ, Anderson DW. Chlorinated hydrocarbons and eggshell changes in raptorial and fish-eating birds. *Science*, 162: 271-273 (1968).

Hoppin JA. Male reproductive effects of phthalates: an emerging picture. *Epidemiology*. 14(3): 259-260. (2003).

Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur. J Pediatr. Surg.* 10(5): 304-309 (2000).

Hotchkiss AK, Ostby JS, Vandenberg JG, Gray LE Jr. An environmental antiandrogen, vinclozolin, alters the organization of play behavior. *Physiol. Behav.* 79(2): 151-6 (2003).

Hoyer AP, Jorgensen T, Fritz R, Grandjean P. Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study. *BMC Cancer*.1-8 (2001).

Huang Q, Huang X. The effect of benzene hexachloride on mouse sperm. *Zhejiang Yike Daxue Xuebao* 16: 9-12 (1987).

Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 337: 1253-1258 (1997).

IARC. DDT and associated compounds. En: Occupational exposure in insecticide application, and some pesticides. Lyon, France: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol. 53: 179-250 (1991).

IARC. Polychlorinated Dibenzo-para-dioxins. International Agency for Cancer Research [consultado 13/07/04]. Disponible en: <http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol69/dioxin.html>

Ibarluzea Jm J, Fernandez MF, Santa-Marina L, Olea-Serrano MF, Rivas AM, Aurrekoetxea JJ, Exposito J, Lorenzo M, Torne P, Villalobos M, Pedraza V, Sasco AJ, Olea N. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control.* 15(6): 591-600 (2004).

Imbeault P, Chevrier J, Dewailly E, Ayotte P, Depres JP, Tremblay A, Mauriege P. Increase in plasma pollutant levels in response to weight loss in humans is related to in vitro subcutaneous adipocyte basal lipolysis. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 25: 1585- 1591 (2001).

Jaga K, Dharmani C. Global surveillance of DDT and DDE levels in human tissues. *Int. J Occup. Med. Environ. Health.* 16: 7-20 (2003).

Jandacek RJ, Tso P. Factors affecting the storage and excretion of toxic lipophilic xenobiotics. *Lipids*. 36(12):1289-1305 (2001).

Jenster G, Van der Korput HAGM, Van Vroonhoven C, Van der Kwast TH, Trapman J, Brinkman AO. Domains of the human androgen receptor involved in steroid binding, transcriptional activation and subcellular localization. *Mol. Endocrinol.* 5: 1396-1404 (1991).

Ji BT, Silverman DT, Stewart PA; Blair A, Swanson GM, Baris D, Greenberg RS, Hayes RB, Brown LM, Lillemoe KD, Schoengerg JB, Pottern LM, Schwartz AG, Hovver RN. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am. J. Ind. Med.*, 39: 92-99 (2001).

Jiménez M. Análisis de pesticidas organoclorados en medios biológicos de madres lactantes y su relación con la dieta. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (2000).

Jin L, Tran DQ, Ide CF, McLachlan JA, Arnold SF. Several synthetic chemicals inhibit progesterone receptor-mediated transactivation in yeast. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 233: 139-146 (1997).

Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP. A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ Health Perspect.* 103(6): 582-7 (1995).

Jobling S, Sumpter JP. Male sexual development in "a sea of oestrogen". *Lancet.* 342(8863): 124-125. No abstract available (1993).

Jorgenson JL. Aldrin and Dieldrin: a review of research on their production, environmental deposition and fate, bioaccumulation, toxicology and epidemiology in the United States. *Environ. Health Perspec.* 109: 113139 (2001).

Kaphalia BS, Takroo R, Mehrotra S, Nigam U, Seth TD. Organochlorine pesticides residues in different Indian cereals, pulses, spices, vegetables, fruits, milk, butter, Deshi ghee, and edible oils. *J Assoc Off Anal Chem.* 73: 509-512 (1990).

Kalantzi OI, Alcock RE, Johnston PA, Santillo D, Stringer RL, Thomas GO, Jones KC. The global distribution of PCBs and organochlorine pesticides in butter. *Environ. Sci. Technol.* 35: 1013-1018 (2001).

Kelce WR, Monosson E, Gamcsik MP, Laws SC, Gray LE Jr. Environmental hormone disruptors: evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 126(2): 276-85 (1994).

Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist *Nature* 375(6532): 581-585 (1995).

Kelce WR, Wilson EM. Environmental antiandrogens: developmental effects, molecular mechanisms, and clinical implications. *J Mol. Med.* 75(3): 198-207 (1997).

Kiparissis Y, Metcalfe TL, Balch GC, Metcalfe CD. Effects of the antiandrogens, vinclozolin and cyproterone acetate on gonadal development in the Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Aquat. Toxicol.* 29;63(4): 391-403 (2003).

Klein D, Dillon JC, Jirou-Najou JL, Gagey MJ, Debry G. Cinétique d'élimination des composés organochlorés au cours de la première semaine d'allaitement maternel. *Food and chemical toxicology.* 24 : 869-873 (1986).

Kobayashi M, Nagayama T, Takano I, Ito M, Tamura Y, Tateishi Y, Kimura N, Kitayama K, Yasuda K, Saito K. Survey of pesticide residues in baby foods (1996.4-1998.6). *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 42: 283-288 (2001).

Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R, Becher H, Bertazzi PA, Bueno-de-Mesquita HB, Coggon D, Green L, Johnson E, Littorin M, y col. Soft tissue sarcoma and non Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology.* 6: 396-402 (1995).

Koifman S, Koifinan RJ, Meyer A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, 18: 435-445 (2002).

Kojima H, Iida M, Katsura E, Kanetoshi A, Hori Y, Kobayashi K. Effects of a diphenyl ether-type herbicide, chlornitrofen, and its amino derivative on androgen and estrogen receptor activities. *Environ Health Perspect.* 111(4): 497-502 (2003).

Kohlmeier L, Kohlmeier M. Adipose tissue as a medium for epidemiologic exposure assessment. *Environ Health Perspect.* 103 (13): 99-106 (1995).

Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelmann J, Orentreich N. Breast cancer and serum organochlorines: A prospective study among white, black and Asian women. *J Natl. Cancer Inst.* 86: 589-599 (1994).

Kunisue T, Someya M, Monirith I, Watanabe M, Tana TS, Tanabe S. Occurrence of PCBs, organochlorine insecticides, tris(4-chlorophenyl)methane, and tris(4-chlorophenyl)methanol in human breast milk collected from Cambodia. *Int J Food Sci Nutr.* 55(3):215-21 (2004).

Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 120: 1-82 (1991).

Laden, F.; Hankinson, S.E.; Wolff, M.S.; Colditz, G.A.; Willett, W.C., Speizer, F.E.; Hunter, D.J. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: An extended follow-up in the Nurses' Health Study. *Int. J. Cancer.* 91: 568-574 (2001).

Lazaro R, Herrera A, Ariño A, Conchello MP, Bayarri S. Organochlorine pesticide residues in total diet samples from Aragón (Northeastern Spain). *J Agric. Food Chem.* 44: 2742-2747 (1996).

Lazaro R, Herrera A, Conchello MP, Arino AA, Bayarri S, Vague C, Peiro JM. Levels of selected polychlorinated biphenyl congeners in total diet samples from Aragón, Spain. *J Food Prot.* 62: 1054-8 (1999).

Le TN, Johansson A. Impact of chemical warfare with Agent Orange on women's reproductive lives in Vietnam: a pilot study. *Reprod. Health Matters*, 9: 156-164 (2000).

Leiss JK, Savit, DA. Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. *Am. J. Pub. Health*, 85: 249-252 (1995).

Lehotay SJ. Determination of pesticide residues in nonfatty foods by supercritical fluid extraction and gas chromatography/mass spectrometry: collaborative study. *J AOAC Int.* 85(5): 1148-1166 (2002).

Leto S, Frensilli FJ. Changing parameters of donor semen. *Fertil Steril.* 36: 766-770 (1981).

Levine R. Recognized and possible effects of pesticides in humans. En: *Handbook of Pesticide Toxicology*. W. J. Hayes and E.R. Laws eds. Academic Press. San Diego. 275-360 (1991).

Li YF, Cal DJ, Singh A. Technical hexachlorocyclohexane use trends in China and their impact on the environment. *Arch Environ Contam Toxicol* 35: 688-697 (1998).

Link B, Gabrio T, Zoellner I, Piechotowski I, Paepke O, Herrmann T, Felder-Kennel A, Maisner V, Schick KH, Schrimpf M, Schwenk M, Wuthe J. Biomonitoring of persistent organochlorine pesticides, PCDD/PCDFs and dioxin-like PCBs in blood of children from South West Germany (Baden-Wuerttemberg) from 1993 to 2003. *Chemosphere.* 58(9): 1185-1201 (2005).

Long GL, Winefordner JD. **Limit of detection. A closer look at the IUPAC definition.** *Anal. Chem.* 55: 712-724 (1983).

Longnecker MP, Rogan WJ, Lucier G. **The human health effect of DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) and PCBS (polychlorinated biphenyls) and an overview of organochlorines in public health.** *Annu. Rev. Public Health.* 18: 211-44 (1997).

López F, Obiols J, Subías PJ. Plaguicidas agrícolas y salud. En: *Plaguicidas. Aspectos ambientales, analíticos y toxicológicos*. 1. Morell, L. Candela (Eds.) Universitat Jaume I. Castelló de la Plana. 273-295 (1998).

Lopez-Abente G. Cancer en agricultores. Mortalidad proporcional y estudios caso-control con certificados de defuncion (1991).

López-Carrillo L, Blair A, López-Cervantes M, Cebrián M, Rueda C, Reyes R, Mohar A, Bravo J. Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: A case-control study from Mexico. *Cancer Res.* 57: 3728-3732 (1997).

López- Carrillo L, Torres-Sánchez L, López-Cervantes M, Blair A, Cebrián ME, Uribe M. The adipose tissue to serum dichlorodiphenyldichloroethane (DDE) ratio: some methodological considerations. *Environ. Res.* 81(2): 142-5 (1999).

López-Navarrete E. Exposición a xenobióticos estrogénicos y alteraciones congénitas de la anatomía del aparato genital masculino. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (2001).

Lubahn DB, Joseph DR, Sar M, Tan J-A, Higgs HN, Larson RE, French FS, Wilson EM. The human androgen receptor: complementary deoxyribonucleic acid cloning, sequence analysis and gene expression in prostate. *Mol. Endocrinol.* 2: 1265-1275 (1988a).

Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, Willard HF, French FS, Wilson EM. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. *Science* 240: 327-330 (1988b).

Lubahn DB, Brown TR, Simental JA, Higgs HN, Migeon CJ, Wilson EM, French FS. Sequence of the intron/exon junctions of the coding region of the human androgen receptor gene and identification of a point mutation in a family with complete androgen insensitivity. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 86: 9534-9538 (1989).

Lyng E. Cancer incidence in Danish phenoxy herbicide workers, 1947-1993. *Environ health perspect.*, 2: 83-88 (1998).

MacDougall D, Amore FJ, Cox GV, Crosby DG. Guidelines for data acquisition and data quality evaluation in environmental chemistry. *Anal Chem* 52: 2242-2249 (1980).

Mahtani MM, Lafrenier RG, Kruse TA, Willard HF. An 18-locus linkage map of the pericentromeric region of the human X chromosome: genetic framework for apping Xlinked disorders. *Genomics* 10:849-857 (1991).

Maier-Bode H. Properties, effect residues and analytics of the insecticide endosulfan. *Residue Rev.* 22: 1-44 (1968).

Martí J, Antó JM, Santamaria J, Grimalt JO, Olea N, Porta M. Documentos de la IV conferencia sobre disruptores endocrinos (Barcelona 26-27. 11. 1999) *Quadern CAPS* 29: 5-67 (2000).

Martí Lloret JB, Prats Rico D, Mas Selles ME. contaminación por organoclorados en tejido adiposo humano. Primera jornada sobre hexaclorobenceno; 1988, mayo 23-24. libro de actas. Barcelona: promociones y publicaciones Universitarias (PPU), 141.147 (1990).

Martinez E, Romanos A, Praena M, Repetto M, Martmez D. Compuestos organoclorados: relación de niveles sanguíneos en madres y recién nacidos y en leche materna con parámetros maternos y de lactantes. Estudio en la provincia de Huelva. *An. Esp. Pediatr.* 38:493-8 (1993).

Martinez MP, Angulo R, Pozo R, Jodral M. Organochlorine pesticides in pasteurized milk and associated health risks. *Food Chem. Toxicol.* 35: 621-624 (1997).

Martínez Vidal, J.L., Moreno Frias, M., Garrido Frenich, A., Olea Serrano, F., Olea, N. Trace determination of alfa and beta Endosulfan and three metabolites in human serum by gas chromatography electron capture detection and gas chromatography tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 14: 939-946 (2000).

Martinez Vidal, J.L., Moreno Frias, M., Garrido Frenich, A., Olea-Serrano, F., Olea, N. Determination of endocrine-disrupting pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum by GC-ECD and GC-MS-MS and evaluation of contributions to the uncertainty of the results. *Anal. Bioanal. Chem.* 372: 766-75 (2002).

Matsumura F. Toxicology of Insecticides. New York:Plenum (1975)

Matsumura F. Toxicology of Insecticides. New York:Plenum (1985;8).

McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, Robson D, Skinnider LF, Choi NW. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 10: 1155-1163(2001).

McGary S, Henry PF, Ottinger MA. Impact of vinclozolin on reproductive behavior and endocrinology in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Environ. Toxicol. Chem.* 20(11): 2487-93 (2001).

Meinert R, Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch, Michaelis J. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am. J. Epidemiol.*, 151: 639-646 (2000).

Miller GT. Environmental science. Working with the earth. Seven Edition. Wadsworth Publishing Company ITP. Canada. (1999).

Mizokami A, Chang C. Induction of translation by the 50-untranslated region of human androgen receptor mRNA. *J Biol. Chem.* 269: 25655-25659 (1994).

Molina C. Residuos de insecticidas organoclorados en tejidos grasos de la población no expuesta de la región de Murcia. Tesis Doctoral. Universidad de Murcia (1994)

Monosson E, Kelce WR, Lambright C, Ostby J, Gray LE Jr. Peripubertal exposure to the antiandrogenic fungicide, vinclozolin, delays puberty, inhibits the development of androgen-dependent tissues, and alters androgen receptor function in the male rat. *Toxicol. Ind. Health.* 15(1-2): 65-79 (1999).

Moreno Frias M, Garrido Frenich A, Martinez Vidal JL, Mateu Sanchez M, Olea F, Olea N. Analyses of lindane, vinclozolin, aldrin, p,p'-DDE, o,p'-DDT and p,p'-DDT in human serum using gas chromatography with electron capture detection and tandem mass spectrometry. *J Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 760:1-15 (2001).

Moysich KB, Ambrosone CB, Mendola P, Kostyniak PJ, Greizerstein HB, Vena JE, Menezes RJ, Swede H, Shields PG, Freudenheim JL. Exposures associated with serum organochlorine levels among postmenopausal women from western New York State. *Am. J. md. Ind.*, 41: 102-110 (2002).

Moysich, K.B.; Ambrosone, C.B.; Vena, J.E.; Shields, P.G.; Mendola, P.; y col. Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 7: 181-188 (1998).

Muller WF, Hobson W, Fuller GB, Knauf W, Coulston F, Korte F. Endocrine effects of chlorinated hydrocarbons in rhesus monkeys. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2(2): 161-172 (1978).

Murphy RS, Kutz FW, Strassman SC. Selected pesticide residues or metabolites in blood and urine specimens from a general population survey. *Environ. Health Perspect.* 48: 81-86 (1983).

Muscat JE, Britton JA, Djordjevic MV, Citron ML, Kemeny M, Busch-Devereaux E, Pittman B, Stellman SD. Adipose concentrations of organochlorine compounds and breast cancer recurrence in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 12(12): 1474-1478 (2003).

Navarro S, Oliva J, Barba A, Navarro G, Garcia MA, Zamorano M. Evolution of chlorpyrifos, fenarimol, metalaxyl, penconazole, and vinclozolin in red wines elaborated by carbonic maceration of Monastrell grapes. *J Agric. Food Chem.* 48(8): 3537-3541 (2000).

Nelson CMK, Bunge RG. Semen analysis: evidence for changing parameters of male fertility potential. *Fertil Steril* 25: 503-50 (1974).

Nerín C, Tornes AR, Domeno C, Cacho J. Absorption of pesticides on plastic films used as agricultural soil covers. *J. Agricultural food Chem* 44:4009-4014 (1996).

Ohi G. Endocrine disrupting chemicals and carcinogenicity *Gan To Kagaku Ryoho* 26(3): 263-268 (1999).

Olaya-Contreras P, Rodriguez-Villamil J, Posso-Valencia HJ, Cortez JE. Organochlorine exposure and breast cancer risk in Colombian women. *Cad Saude Publica* 14 : 125-32 (1998).

Olea N, Olea-Serrano F. Estrogens and the environment. *Cancer Prevention J.* 5: 1-6 (1996a).

Olea N, Pulgar R, Pérez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, Pedraza V, Soto AM, Sonnenschein C. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ. Health Perspect.* 104: 298-305 (1996b).

Olea N, Pazos P, Fernández M.F, Rivas A, Olea-Serrano F, Pedraza V. Phyto and mycoestrogens (Xenoestrogens) as a preventable cause of breast cancer. *Med. Biol. Environ. Int. J.* 27(1): 55-60 (1999a).

Olea N, Barba A, Lardelli P, Rivas A, Olea-Serrano F. Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. *Toxicol. Industrial Health* 15: 151-158 (1999b).

Olea N, Fernández MF, Rivas A. Evaluación de la disrupción endocrina. En: De la Peña E, Gómez E, editores. *Evaluación toxicológica de los plaguicidas y la sanidad ambiental.* Murcia: Monografía SESNAET: 89-97 (2000).

Olea N, Fernández MF, Araque P, Olea Serrano F. Perspectivas en disrupción endocrina. *Gac Sanit.* 16: 261-7 (2002).

Olea N, Fernandez MF, Rivas A, Olea-Serrano MF. Estrogenicity of surfactants. Analysis and Fate of surfactants in the Aquatic Environment. *Comprehensive Analytical Chemistry.* Elsevier Science Ud, 887-911 (2003).

Oliva J, Navarro S, Barba A, Navarro G, Salinas MR. Effect of pesticide residues on the aromatic composition of red wines. *J Agric. Food Chem.* 47(7): 2830-2836 (1999).

Pandit GG, Sharma S, Srivastava PK, Sahu SK. Persistent organochlorine pesticide residues in milk and dairy products in India. *Food Addit. Contam.* 19: 153-157 (2002).

Pant N, Mathur N, Banerjee AK, Srivastava SP, Saxena DK. Correlation of chlorinated pesticides concentration in semen with seminal vesicle and prostatic markers. *Reprod Toxicol.* 19(2): 209-214. (2004).

Pardio VT, Waliszewski KN, Landin LA, Bautista RG. Organochlorine pesticide residues in cow's milk from a tropical region of Mexico. *Food Addit Contam.* 20: 259-69 (2003).

Parron T, Hernandez AF, Pla A, Villanueva E. Clinical and biochemical changes in greenhouse sprayers chronically exposed to pesticides. *Hum Exp Toxicol.* 15: 957-63 (1996).

Pastore LM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. Risk of stillbirth from occupational and residential exposures. *Occup Environ Med.* 54(7): 511-518. (1997).

Pauwels, A. Covaci, A., Weyler, J. Delbeke, L. Dhont, M. De Sutter, P. D'Hooghe, T. Schepens, P.J. Comparison of persistent organic pollutant residues in serum and adipose tissue in a female population in Belgium, 1996-1998. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 39: 265-270 (2000).

Payne J, Scholze M, Kortenkamp A. Mixtures of four organochlorines enhance human breast cancer cell proliferation. *Environ Health Perspect.* 109: 391-7 (2001).

Penuela GA, Barceló D. Application of C-18 disks followed by gas chromatography techniques to degradation kinetics, stability and monitoring of endosulfan in water. *J. Chromatography* 795: 93-104 (1998).

Petreas M, Smith D, Hurley S, Jeffrey SS, Gilliss D, Reynolds P. Distribution of persistent, lipid-soluble chemicals in breast and abdominal adipose tissues: lessons learned from a breast cancer study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 13(3) :416-24 (2004).

Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW, Bernert JT Jr, Henderson LO, Needham LL. Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: effects of fasting and feeding. *Arch Environ. Contam. Toxicol.* 18(4): 495-500 (1989).

Phol HR, Tylenda CA. Breast-feeding exposure of infants to selected pesticides: a public health viewpoint. *Toxicol. Ind. Health.* 16: 65-77 (2000).

Physicians for Social Responsibility. Environmental endocrine disruptors. What health care providers should know [consultado 04/02/2002]. Disponible en: <http://www.psrus.org/enddisprimer.pdf>. Frequently asked questions about endocrine disruptors [consultado 04/02/2002]. Disponible en: <http://www.psrus.org/endofs.htm>. International effort would phase out 12 toxins [consultado 04/02/2002]. Disponible en: <http://www.psrus.org/popsmonitor.pdf>.

Pohl HR, Tylenda CA. Breast-feeding exposure of infants to selected pesticides: a public health viewpoint. *Toxicol Ind Health.* 16(2): 65-77 (2000).

Porta M, Kogevinas M, Zumeta E, Sunyer J, Ribas-Fito N, Ruiz L, Jarrod M, Vioque J, Alguacil J, Martin P, Malats N, Ayude D. Concentrations of persistent toxic compounds in the Spanish population: a puzzle without pieces and the protection of public health. *Gac Sanit.* 16(3): 257-266 (2002).

Pozo Lora R, Polo Villar LM, Jodral Villarejo M, Herrera Marteache A. Hexachlorobenzene in Spanish margarines. *Rev Sanid Hig Publica (Madr).* 57(1-2): 75-80 (1983).

Quintana J, Marti I, Ventura F. Monitoring of pesticides in drinking and related waters in NE Spain with a multiresidue SPE-GC-MS method including an estimation of the uncertainty of the analytical results. *J Chromatogr. A.* 14;938 (1-2) :3-13 (2001).

Quintela M. *Nucella lapillus* (L.) en Galicia: Imposax como Biomarcador de Contaminación por TBT y Estructura de la Población. PhD Thesis. Universidade da Coruña, A Coruña. (2002).

Raaschou-Nielsen O, Pavuk M, Leblanc A, Dumas P, Philippe Weber J, Olsen A, Tjonneland A, Overvad K, Olsen JH. Adipose organochlorine concentrations and risk of breast cancer among postmenopausal Danish women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (1):67-74 (2005).

Rankin GO, Teets VJ, Nicoll DW, Brown PI. Comparative acute renal effects of three N-(3,5-dichlorophenyl)carboximide fungicides: N-(3,5-dichlorophenyl)succinimide, vinclozolin and iprodione. *Toxicology* 16; 56(3): 263-72 (1989).

Reeves M, Schafer KS. Greater risks, fewer rights: U.S. farmworker and pesticides. *Int. j. Occup. Environ Health* 9: 30-39 8 (2003).

Rivas A, Fernández MF, Cerrillo I, Ibarluzea J, Olea-Serrano MF, Pedraza V, Olea N. Human exposure to endocrine disrupters: Standardisation of a marker of estrogenic exposure in adipose tissue. *APMIS* 109: 1-13 (2001).

Ribas-Fito N, Grimalt JO, Marco E, Sala M, Mazon C, Sunyer J. Breastfeeding and concentrations of HCB and p,p'-DDE at the age of 1 year. *Environ Res.* 98(1): 8-1 (2005).

Rivas A, Lacroix M, Olea-Serrano F, Laios I, Leclercq G, Olea N. Estrogenic effect of a series of bisphenol analogues on gene and protein expression in MCF-7 breast cancer cells. *J Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 82: 45-53 (2002).

Rivas A, Olea N, Olea-Serrano M.F. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals: assessing the total estrogenic xenobiotic burden. *Trens. Analytical Res.* 16: 613-619 (1997).

Ritter L, Solomon K, Sibley P, Hall K, Keen P, Mattu G, Linton B. Sources, pathways, and relative risks of contaminants in surface water and groundwater: a perspective prepared for the Walkerton inquiry. *J. Toxicol. Environ. Health.* 111-142 (2002).

Robinson PE, Mack GA, Remmers J, Levy R, Mohadjer L. Trends of PCB, hexachlorobenzene, and beta-benzene hexachloride levels in the adipose tissue of the U.S. population. *Environ. Res.* 53(2): 175-192 (1990).

Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environ Sci Technol.* 37(20):4543-53 (2003).

Rusiecki JA, Matthews A, Sturgeon S, Sinha R, Pellizzari E, Zheng T, Baris D. A correlation study of organochlorine levels in serum, breast adipose tissue, and gluteal adipose tissue among breast cancer cases in India. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14(5): 1113-24 (2005).

Saeed T, Sawaya WN, Ahmad N, Rajagopal S, Dashti B, al-Awadhi S. Assessment of the levels of chlorinated pesticides in breast milk in Kuwait. *Food Addit. Contam.,* 17: 1013-1018 (2000).

Safi JM. Association between chronic exposure to pesticides and recorded cases of human malignancy in Gaza Governorates (1990-1999). *Sci. Total Environ.,* 284: 75-84 (2002).

Sala M, Sunyer J, Herrero C, To-Figueras J, Grimalt J. Association between serum concentrations of hexachlorobenzene and polychlorobiphenyls with thyroid hormone and liver enzymes in a sample of the general population. *Occup. Environ. Med.,* 58: 172-177(2001).

Salama AM, Bakry NM, Abou-Donia MB. A review article on placental transfer of pesticides. *J Occup. Med. Toxicol.* 2: 383-397 (1993).

Scheele JS. A comparison of the concentrations of certain pesticides and polychlorinated hydrocarbons in bone marrow and fat tissue. *J Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 17(1): 65-68 (1998).

Schinas V, Ieotsinidis M, Alexopoulos A, Tsapanos V, Kondakis XG. Organochlorine pesticide residues in human breast milk from southwest greece: associations with weekly food consumption patterns of mothers. *Arch. Environ. Health*, 55: 411-417 (2000).

Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jobling S, Sumpter JP. Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspec* 103: 1136-43 (1995).

Shaw Gm, Wasserman CR, O'Malley, Nelson V, Jackson RJ. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology*, 10: 60-66 (1999).

Schlumpf M, Cotton B, Consciente M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. *In Vitro* and *in Vivo* estrogenicity of UV screens. *Environ. Health Perspect.* 109: 239-244 (2001).

Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, Maerkel K, Henseler M, Gruetter M, Herzog I, Reolon S, Ceccatelli R, Faass O, Stutz E, Jarry H, Wuttke W, Lichtensteiger W. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters--an update. *Toxicology.* 205(1-2): 113-22 (2004).

Shukla VK, Rastogi AN, Adukia TK, Raizada RB, Reddy DC, Singh S. Organochlorine pesticides in carcinoma of the gallbladder: a case-control study. *Eur. J. Cancer Prev.*, 10: 153-156 (2001).

Skakkebaek NE, Keiding N. Changes in semen and the testis. *BMJ* 309: 1316-1317 (1994).

Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Carlsen E, Petersen PM, Giwercman A, Andersen AG, Jensen TK, Andersson AM, Muller J. Germ cell cancer and disorders of spermatogenesis: an environmental connection? *APMIS.* 106(1):3-11; discussion 12 (1998).

Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: new epidemiological evidence. *Int J Androl.* (4): 189-191 (2004).

Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int. J. Occup. Environ. Health*, 5: 116-122 (1999).

Smeds A, Saukko P. Identification and quantification of polychlorinated biphenyls and some endocrine disrupting pesticides in human adipose tissue from Finland. *Chemosphere*, 44: 1463-1471(2001).

Smith AG, Dinsdale D, Cabral JR, Wright AL. Goitre and wasting induced in hamsters by hexachlorobenzene. *Arch Toxicol* 60(5):343-349 (1987).

Smith AG. Chlorinated Hydrocarbons Insecticides. En : Handbook of Pesticide Toxicology. W.J. Hayes and E.R. Laws eds. Academic Press. San Diego. 731-916 (1991).

Smith D. Worldwide trends in DDT levels in human breast milk. *Int. J Epidemiol.* 28: 179-88 (1999).

Sohoni P. Sumpter JP. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *J. Endocrinol.* 158: 327-39 (1998).

Sonnenschein C, Soto AM, Fernández MF, Olea N, Olea-Serrano MF, Ruiz-López MD. Development of a marker of estrogenic exposure in human serum. *Clin. Chem.* 41: 1888-1895 (1995).

Soto AM, Justicia B, Wray JW, Sonnenschein C. P-Nonylphenol: An estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene. *Environ. Health Perspect.* 92: 167-173 (1991).

Soto AM, Lin TM, Justicia B, Silvia RM, Sonnenschein C. An in culture bioassay to assess the estrogenicity of xenobiotics. En: *Chemically Induced Alterations in Sexual Development: The Wildlife/Human Connection.* T. Colbom, Clement C.R, eds. Princeton Scientific Publishing, Princeton, 295-309 (1992).

Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C. The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environ. Health Perspect.* 102: 380-383 (1994).

Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernández MF, Olea N, Olea Serrano MF. The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ. Health Perspect.* 103 (3): 113-122 (1995).

Soto AM, Fernandez MF, Luizzi MF, Oles Karasko AS, Sonnenschein C. Developing a marker of exposure to xenoestrogen mixtures in human serum. *Environ. Health Perspect.* 105 (3): 647-54 (1997).

Steinmetz R, Young PC, Caperell-Grant A, Gize EA, Madhukar BV, Ben-Jonathan N, Bigsby RM. Novel estrogenic action of the pesticide residue beta-hexachlorocyclohexane in human breast cancer cells. *Cancer Res.* 56(23): 5403-5409 (1996).

Stellman SD, Djordjevic MV, Muscat JE, Gong L, Bernstein D, Citron ML, White A, Kemeny M, Busch E, Nafziger AN. Relative abundance of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose tissue and serum of women in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7(6): 489-96 (1998).

Stresser DM, Kupfer D. Human cytochrome P450-catalyzed conversion of the proestrogenic pesticide methoxychlor into an estrogen. Role of CYP2C19 and CYP1A2 in O-demethylation. *Drug Metab. Dispos.* 26: 868-74 (1998).

Strucinski P, Ludwicki JK, Goralczyk K, Czaja K, Olszewski W, Baranska J, Robson M, Buckley B. Organochlorine pesticides residues in human breast adipose tissue in Poland. *Cent Eur J Public Health.* 8: 25-6 (2000).

Strucinski P, Ludwicki JK, Goralczyk K, Czaja K, Olszewski W, Jethon J, Baranska J, Dernik A. Levels of organochlorine insecticides in Polish women's breast adipose tissue, in years 1997-2001. *Rocznik Państw Zakł Hig.* 53: 221-230 (2002).

Stubbs H, Harris J, Spear RC. A proportionate mortality analysis of California agricultural workers 1978-1979. *Am. J. Ind. Med.* 6: 305-320 (1984).

Sweet RA, Schrott HG, Kurland R, Culp OS. Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minn, 1940-1970, and a case-control comparison of possible etiologic factors. *Mayo Clin. Proc.* 49: 52-58 (1974).

Szeto SY, Burlinson NE, Rahe JE, and Oloffs PC. Kinetics of hydrolysis of the dicarboximide fungicide vinclozolin. *J. Agric. Food Chem.* 37: 523-529 (1989a).

Szeto SY, Burlinson NE, Rahe JE, and Oloffs PC. Persistence of the fungicide vinclozolin on pea leaves under laboratory conditions. *J. Agric. Food Chem.* 37: 529-534 (1989b).

Szeto SY, Burlinson NE, Rettig SJ, and Trotter J. Identification of hydrolysis products of vinclozolin by spectroscopic and X-ray crystallographic methods. *J. Agric. Food Chem.* 37: 1103-1108 (1989c).

Thrupp LA. Sterilization of workers from pesticide exposure: the causes and consequences of DBCP-induced damage in Costa Rica and beyond. *Int. J. Health Serv.*, 21: 731-757 (1991).

Tilley WD, Marcelli M, Wilson JD, McPhaul MJ. Characterization and expression of a cDNA encoding the human androgen receptor. *proc. Nat. Acad. Sci. USA* 86: 327-331 (1989).

To-Figueras J, Rodamilans M, Gomez J, Corbella J. Hexachlorobenzene residues in the general population of Barcelona (Spain). *IARC Sci Publ.* 77: 147-8 (1986).

To-Figueras J, Barrot C, Rodamilans M, Gómez-Catalán J, Torra M, Brunet M, Sabater F, Corbella J. Accumulation of hexachlorobenzene in humans: a long standing risk. *Hum. Exp. Toxicol.* 14: 20-23 (1995).

Toppiari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, Jegou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers R, McLachlan JA, Meyer O, Muller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek NE. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ. Health Perspect.* 104: 741-803 (1996).

Trapman J, Klaassen P, Kuiper GGJM, van der Korput JAGM, Faber PW, Van Rooij RCJ, Geurts Van Kessel A, Voorhorst MM, Mulder E, Brinkmann AO. Cloning, structure, and expression of a cDNA encoding the human androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 153: 241-248 (1988).

Tsukino H, Hanaoka T, Sasaki H, Motoyama H, Hiroshima M, Tanaka T, Kabuto M, Niskar AS, Rubin C, Patterson DG Jr, Turner W, Needham L, Tsugane S. Associations between serum levels of selected organochlorine compounds and endometriosis in infertile Japanese women. *Environ Res.* May 28 (2005).

Tumsov V, Rakitsky V, Tomatis L. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. *Environ. Health Perspect.* 110: 125-8 (2002).

Tursov V, Rakitsky V, Tomatis L. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. *Environ. Health Perspect.* 110: 125-8 (2002).

Ulrich EM, Caperell-Grant A, Jung SH, Hites RA, Bigsby RM. Environmental xenoestrogen tissue concentrations correlated to biological responses in mice. *Environ. Health Perspect.* 109: 302-303 (2001).

Valenzuela B. Determinación del efecto estrogénico de plaguicidas organoclorados. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (1996).

Van de Plassche EJ, Schwegler AMGR, Rasenberg M and Schouten G. DDT in dicofol. Consulta en www.unece.org (Junio, 2003).

Van Ert M, Sullivan JB. Organochlorine pesticides. En; *Hazardous Materials Toxicology. Clinical Principles of Environmental Health.* Sullivan J.B. and Krieger G.R. eds. Baltimore: Williams & Wilkins, 1027-1052 (1992).

Van Velsen FL, Danse LHJC, Van Leluwen FXR, Dormans JAMA, Van Logten MJ. The subchronic oral toxicity of the β -isomer of hexachlorocyclohexane in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 6: 697-712 (1986).

Van't Veer P, Lobbezoo IE, Martin-Moreno JM, guallar E, Gomez-Aracena J, Kardinaal AF, Kohlmeier L, Martin BC, Strain JJ, Thamm M, van Zoonen P, Baumann BA, Buttunen JK, KoK FJ. DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. *BMJ* 315 (7100): 81-5 (1997).

Vanni A, Gamberini R, Calabria A, Pellegrino V. Determination of presence of fungicides by their common metabolite, 3,5-DCA, in compost. *Chemosphere* 41(3): 453-8 (2000).

Vidal JLM, González FJE, Glass CR, Galera MM, Cano MLC. Analysis of lindane, alpha-endosulfan, beta-endosulfan and endosulfan sulfate in greenhouse air by gas chromatography. *J Chromatography A* 765: 99-108 (1996).

Vidal JLM, Arrebola FJ, Fernández-gutierrez A, Rams MA. Determination of Endosulofan and Its Metabolites in Human Urine Using Gas-Chromatography Tandem Mass-Spectrometry. *Journal of Chromatography B.* 719: 71-78 (1998).

Vingard E, Lundberg I, Haal EK, Brolin E. Working environment ,within health care services from words to action. *Lakartidningen* 99: 2532-2536 (2002).

Vom Saal FS, Nagel SC, Palanza P, Boechler M, Parmigiani S, Welshons WV. Estrogenic pesticides: binding relative to estradiol in MCF- 7 cells and effects of exposure during fetal life on subsequent territorial behaviour in male mice. *Toxicol Lett.* May;77(1-3): 343-50 (1995).

Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ Jr, Arnold SF. Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect.* 104(12): 1318-22 (1996).

Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, Silva CS, Siliceo J. Organochlorine pesticide levels in maternal adipose tissue, maternal blood serum, umbilical blood serum, and milk from inhabitants of Veracruz, Mexico. *Arch Environ Contam Toxicol.* 40(3):432-8 (2001).

Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, Siliceo J. Persistent organochlorine pesticide levels in maternal blood serum, colostrum, and mature milk. *Bull Environ Contam Toxicol.* 68(3): 324-31. No abstract available. (2002).

Waliszewski SM, Gomez-Arroyo S, Infanzon RM, Villalobos-Pietrini R, Hart MM. Comparison of organochlorine pesticide levels between abdominal and breast adipose tissue. *Bull Environ Contam Toxicol.* 71(1): 156-162 (2003).

Waliszewski SM, Carvajal O, Infanzon RM, Trujillo P, Hart MM. Copartition ratios of persistent organochlorine pesticides between human adipose tissue and blood serum lipids. *Bull Environ Contam Toxicol.* Oct;73(4): 732-738. No abstract available (2004).

Weistrand C, Noren K. Methylsulfonyl metabolites of PCBs and DDE in human tissues. *Environ. Health Perspect.* 105(6): 644-649 (1997).

Weistrand C, Noren K. Polychlorinated naphthalenes and other organochlorine contaminants in human adipose and liver tissue. *J Toxicol. Environ. Health A.* 20;53(4): 293-311 (1998).

Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH. Infertility in male pesticide workers. *Lancet*, 2(8051): 1259-1261 (1977).

Wiklund K, Holm LE. Trends in cancer risk among Swedish agricultural workers. *J. Natl. Cancer Inst.*, 77: 657-664 (1986).

Wilson CM, Griffin JE, Wilson JD, Marcelli M, Zoppi S, McPhaul MJ. Immunoreactive androgen receptor expression in subjects with androgen resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 1474-1478 (1992).

Wilson JD. Sexual differentiation. *Ann Rev Physiol* 40: 279-306 (1978).

Wirth EF, Lund SA, Fulton MH, Scott GI. Reproductive alterations in adult grass shrimp, *Palaemonetes pugio*, following sublethal, chronic endosulfan exposure. *Aquat Toxicol.* 10;59(1-2): 93-99 (2002).

Wolff MS, Anderson HA. Correspondence re: J.M. Schildkraut et al., Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 8: 951-2 (1999).

Wong CI, Kelce WR, Sar M, Wilson EM. Androgen receptor antagonist versus agonist activities of the fungicide vinclozolin relative to hydroxyflutamide. *J Biol Chem* 270: 1998-2003 (1995).

Woodward AR, Jennings ML, Percival HF, Moore CT. Low clutch viability of American Alligators on Lake Apopka. *FL. Sci.* 56: 52-63 (1993).

Yu WJ, Lee BJ, Nam SY, Ahn B, Hong JT, Do JC, Kim YC, Lee YS, Yun YW. Reproductive disorders in pubertal and adult phase of the male rats exposed to vinclozolin during puberty. *J Vet Med SciL* 66(7): 84753 (2004).

Zumbado M, Goethals M, Alvarez-Leon EE, Luzardo OP, Cabrera F, Serra-Majem L, Dominguez-Boada L. Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Islands (Spain). *Sci Total Environ.* 1;339(1-3): 49-62. (2005).

8. ANEXOS

Las páginas siguientes muestran el formato de la encuesta epidemiológica que los jóvenes participantes en este estudio cumplieron al momento de la toma de muestras.



CUESTIONARIO JÓVENES

Identificación:

Código: M I

Este cuestionario es parte de un proyecto científico, ***carente de fines lucrativos ni comerciales***, que pretende describir los distintos factores que determinan la salud reproductiva humana.

En este estudio queremos averiguar si la calidad seminal está determinada por las condiciones de trabajo, los modos de vida y el estado de salud.

Le recordamos que ni los gametos ni ninguna parte de las muestras entregadas, así como cualquier dato que aporte, serán utilizados para fines reproductivos, experimentales o comerciales, y que tras realizar los respectivos análisis, todas las muestras serán destruidas.

Algunas preguntas podrían ser un poco difíciles de contestar pero le pedimos que conteste tan precisamente como le sea posible.

La información que usted dá se mantendrá en completa confidencialidad y su nombre no será registrado junto con sus respuestas.

Su participación es, por supuesto, voluntaria.

Es importante para los resultados del proyecto, que participe en la medida que le sea posible, por eso le rogamos su colaboración.

Lugar:

Fecha: ____/____/____

Firma del participante: _____

NO RESPUESTA:

Dirigido a jóvenes que por diversos motivos no desean participar en el estudio.

¿Ha sido previamente informado del estudio?

Sí: _____ No. _____

Motivo de no participación:

No quiere: _____ NS/NC: _____

Encuestador:

A. PREGUNTAS GENERALES

A1. ¿Cómo describiría su salud general?

Muy buena:

Buena:

Mala:

Muy mala:

A2. ¿Tiene/ha tenido alguna enfermedad crónica ó por un largo período de tiempo?

No:

Sí:

Si contestó **SÍ**, indique qué enfermedad y cuánto tiempo ha estado enfermo.

A3. ¿Ha tomado alguna medicación durante los últimos 3 meses?

No:

Sí:

Si contestó **SÍ**, por favor especifique debajo:

Nombre de la medicación	Para qué enfermedad	Dosis
<i>P. ej.: Ibuprofeno</i>	<i>Dolor muscular</i>	

ALGUNAS DE LAS PREGUNTAS SIGUIENTES SE REFIEREN A ELEMENTOS IMPORTANTES DE SU INFANCIA Y AL PERÍODO EN QUE SU MADRE ESTABA EMBARAZADA DE USTED (SI ES POSIBLE PREGUNTE DIRECTAMENTE A SU MADRE).

A4. ¿Cuándo nació?

Día, mes y año: ____/____/19____

¿Dónde vivía su madre, mientras estaba embarazada de usted?

Localidad: _____ Provincia: _____ Código postal : _____

¿Cuánto tiempo vivió usted allí? _____ Años

¿Dónde vive usted ahora?

Localidad: _____ Provincia: _____ Código postal : _____

¿Cuánto tiempo lleva viviendo en este lugar? _____ Años

Especifique donde ha vivido usted en el plazo de los últimos dos años:

Localidad: _____ Provincia: _____
 Código postal: _____
 Localidad: _____ Provincia: _____ Código postal: _____
 Localidad: _____ Provincia: _____ Código postal: _____

A5. ¿Dónde nació su madre?

Localidad: _____ Provincia: _____
 Código postal: _____

¿Dónde nació su padre?

Localidad: _____ Provincia: _____ Código postal: _____
 postal: _____

A6. ¿Fumaba su madre mientras estaba embarazada de usted?

No lo sabe:

No:

Sí:

Marque aquí si obtuvo la información directamente de su madre:

A7. ¿Se sometió su madre a algún tratamiento cuando estaba embarazada de usted?

No lo sabe:

No:

Sí:

Si contestó SÍ, qué tipo:

Marque aquí si recibió la información directamente de su madre:

A8. ¿Trabajó su madre, mientras estaba embarazada de usted?

No lo sabe:

No:

Sí:

Si contestó SÍ, qué tipo de trabajo: _____

Marque aquí si recibió la información directamente de su madre:

A9. Nos interesa saber si su nacimiento ocurrió tras 9 meses de embarazo:

- Sí:
- No, pretérmino en qué semana _____
- No, postérmino en qué semana _____
- No lo sabe:

Marque aquí si recibió la información directamente de su madre:

A10. ¿Cuáles fueron sus medidas al nacer?

- Peso: _____ gramos
- Longitud: _____ cm
- No lo sabe:

Marque aquí si recibió la información directamente de su madre:

A11. ¿Tuvo alguna enfermedad grave en el primer año de su vida?

- No lo sabe:
- No:
- Sí:

Si contestó SÍ, qué enfermedad: _____

Marque aquí si ha recibido la información directamente de su madre:

A12. ¿Fumaban sus padres cuando usted era niño?

- Sí, ambos:
- Sí, uno de mis padres:
- No:
- No lo sabe:

Marque aquí si recibió la información directamente de sus padres:

B. CONDICIONES DE SALUD

B1. ¿Ha recibido algún tratamiento médico o quirúrgico en uno ó ambos testículos?

- No:
- Sí, operación: (Operación(es)-año(s): 19 _____)
- Sí, tratamiento hormonal: (Comienzo del tratamiento: 19 _____)
- No lo sabe:

¿Nació con uno ó ambos testículos fuera del escroto, pero descendió/descendieron sin tratamiento?

Sí, un testículo: ¿Derecho ó izquierdo? _____

Sí, ambos testículos:

No:

No lo sabe:

B2. ¿Ha padecido paperas de adulto?

No lo sabe: Continúe en B5

No: Continúe en B5

Sí:

B3. ¿Qué edad tenía cuando tuvo paperas? _____ año

B4. ¿Tuvo alguna complicación testicular relacionada con las paperas?

No lo sabe:

Sí, en un testículo:

Sí, ambos:

No:

B5. ¿Ha sido alguna vez golpeado de forma que causara hinchazón, hematoma ó cardenal en el escroto?

Sí: año: 19____

No:

B6. ¿Ha sido alguna vez operado de alguna de las siguientes enfermedades?

	Sí:	Año:	No:
No sabe:			
Hernia inguinal:	<input type="checkbox"/>	19____	<input type="checkbox"/>
Varicocele:	<input type="checkbox"/>	19____	<input type="checkbox"/>
Torsión de testículos:	<input type="checkbox"/>	19____	<input type="checkbox"/>
Cáncer testicular:	<input type="checkbox"/>	19____	<input type="checkbox"/>
Otras dolencias en pene tracto urinario ó escroto:	<input type="checkbox"/>	19____	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	19____	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	19____	<input type="checkbox"/>

Si contestó SÍ, por favor explique:

B7. ¿Ha sido alguna vez informado por un médico de que tiene una ó más de las siguientes enfermedades?

	Sí: Año:	No:	No sabe:
Inflamación de epidídimo <input type="checkbox"/>	19____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inflamación de la vejiga <input type="checkbox"/>	19____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gonorrea <input type="checkbox"/>	19____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infección por clamidia <input type="checkbox"/>	19____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inflamación de próstata <input type="checkbox"/>	19____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Varicocele en escroto <input type="checkbox"/>	19____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hernia inguinal <input type="checkbox"/>	19____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes <input type="checkbox"/>	19____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad de tiroides <input type="checkbox"/>	19____ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B8. ¿Está satisfecho de su vida sexual?

Sí:

No:

Si contestó no, ¿por qué no?		Frecuentemente	A
veces	Nunca		
	Inapetencia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Problemas con erección	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Eyacuación precoz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	No eyacuación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Otros problemas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

C. ESTILO DE VIDA Y CONDICIONES DE TRABAJO

C1. ¿Fuma?

No:

Sí, cigarrillos: número por día: _____

Sí, otros: qué tipo y cuántos al

día _____

C2. ¿Cuántos años seguidos ha fumado? (si hubo períodos en los que no fumó, deduzcalos y si nunca fumó, ponga 0)_____ años

C3. ¿Cuánto de las bebidas siguientes ha bebido en la última semana?

Cerveza: _____ bebidas a la semana (1 tubo = 1 bebida)

Vino: _____ bebidas a la semana (1 vaso= 1 bebida)

Licores: _____ bebidas a la semana (3 cubatas = 1
bebida)

C4. ¿Qué tipo de agua bebe?

Agua del grifo: _____ vaso(s) al día

Agua mineral : _____ vaso(s) al día

C5. ¿Cóme comida ecológica?

Sí:

No:

C6. ¿Va al Instituto/Universidad?

Sí: CONTINUE EN LA SECCIÓN D.

No:

¿Qué edad tenía cuando abandonó el Colegio/Instituto?
años

¿Cuántos años ha ido al colegio? _____ años

¿Cuál es la graduación mas alta que ha obtenido?

Primaria.

Diplomatura

Licenciatura

Estudiante

Sin estudios

Las preguntas que vienen a continuación (C7 a C12) hacen referencia a su trabajo durante los tres últimos meses.

C7. ¿Ha trabajado regularmente en los tres últimos meses?

No: CONTINÚE EN LA SECCIÓN D.

Sí:

C8. ¿Cuántas horas por semana ha trabajado de media en los últimos 3 meses?

_____ Horas a la semana

C9. ¿Ha tenido un horario mas o menos regular en los últimos 3 meses?

Sí: , de ___ a _____ (p.ej.de 8 a 16)

No, horario flexible:

C10. ¿Qué parte del día/noche ha trabajado en los últimos 3 meses?

Principalmente durante el día (6-17):

Principalmente durante la tarde (17-24):

Principalmente durante la noche (0-6):

Trabajo por turnos:

C11. ¿Cuál ha sido su postura física de trabajo en los últimos 3 meses?

Principalmente sentado en un automóvil
horas/día

Principalmente sentado en un mostrador
horas/día

Principalmente de pie
horas/día

Principalmente caminando
horas/día

Turno entre caminar, de pie, sentado

C12. ¿Con qué frecuencia ha realizado en los últimos 3 meses las siguientes tareas o trabajado en los siguientes ambientes? (Marque cada línea con una cruz)

Todos los días: Todas Rara vez/ nunca
las semanas:

-Pintura industrial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Pintura de edificios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Soldador de metal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Torno, taladro y cortador de metal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Desengrasantes de metal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Limpieza con	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

disolventes orgánicos				
-Pegamento	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Soldador	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
-Uso de herbicidas o pesticidas	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Producción fotográfica	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Trabajo con óxido de nitrógeno	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Trabajo de laboratorio	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Trabajo con pesticidas	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Trabajo a temperaturas >50 °C	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Exposición a radiación		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
-¿Has sufrido stress?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

D. HISTORIA COMO PADRE

D1. ¿Ha tenido hijos? ¿ Sabe si es responsable de algún embarazo?

No:

Sí:

Si contestó SÍ:

¿Cuál es el número de hijos? _____

D2. *Algunas parejas tienen períodos en su vida en los que no hacen nada para evitar embarazos, pero no quedan embarazadas de todos modos.*

¿Ha mantenido alguna vez relaciones sexuales (coito) regularmente sin usar anticonceptivos/preservativos durante al menos 1 año sin que su pareja quede embarazada?

No: CONTINÚE EN LA ÚLTIMA PÁGINA

Sí:

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN AL PERÍODO EN QUE INTENTÓ DEJAR EMBARAZADA A SU COMPAÑERA DURANTE UN AÑO.

D3. ¿Cuánto tiempo intentaron usted y su pareja en quedar embarazada?

- a. _____ meses y/o _____ años, antes de conseguirlo
 b. Abandonamos tras _____ meses y/o _____ años

D4. ¿Le han hecho alguna vez algún test para averiguar por qué su pareja no quedaba embarazada?

No: CONTINÚE EN LA ÚLTIMA PÁGINA

Sí:

Si contestó SÍ, ¿cuál fue la razón?

D5. ¿Recibió tratamiento para el problema de infertilidad?

No: CONTINÚE EN LA ÚLTIMA PÁGINA

Sí:

Si contestó SÍ, ¿qué tratamiento recibió y, tuvo éxito?

D6. ¿Cuánto tiempo intentaron usted y su pareja que quedara embarazada antes de que fueran a tratamiento?

_____ meses y/o _____ años

Si cree que existen otras condiciones referentes a su trabajo, condiciones de vida o salud, deberíamos saberlas, por favor escribalas aquí.

HA LLEGADO AL FINAL
GRACIAS POR SU COLABORACIÓN