

UNIVERSIDAD DE GRANADA



**EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN HUMANA A
COMPUESTOS ORGANICOS PERSISTENTES
E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO**

**Memoria que presenta para aspirar al grado de Doctor en
Farmacia el Licenciado JUAN PEDRO ARREBOLA MORENO**

Dña. PIEDAD MARTÍN OLMEDO, Doctora en Farmacia y profesora e investigadora de la Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada.

CERTIFICA: Que **D. JUAN PEDRO ARREBOLA MORENO**, Licenciado en Farmacia por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN HUMANA A COMPUESTOS ORGANICOS PERSISTENTES E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO** 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 crítico y calificación.

Granada, 22 de Junio de 2007

D. NICOLÁS 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. JUAN PEDRO ARREBOLA MORENO**, Licenciado en Farmacia por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN HUMANA A COMPUESTOS ORGANICOS PERSISTENTES E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO** 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 crítico y calificación.

Granada, 22 de Junio de 2007

Dña. MARIANA FERNÁNDEZ CABRERA, Doctora en Ciencias Químicas e investigadora del Laboratorio de Investigaciones Médicas del Hospital Universitario San Cecilio de Granada y colaboradora del departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada.

CERTIFICA: Que **D. JUAN PEDRO ARREBOLA MORENO**, Licenciado en Farmacia por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN HUMANA A COMPUESTOS ORGANICOS PERSISTENTES E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO** 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 crítico y calificación.

Granada, 22 de Junio de 2007

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

D. VICENTE PEDRAZA MURIEL, Director del Departamento de
Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada

CERTIFICA:

Que el presente trabajo ha sido realizado por el licenciado en Ciencias
Farmacia D. JUAN PEDRO ARREBOLA MORENO en el Departamento
de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada

Granada, 22 de Junio de 2007

Fdo. Prof. Dr. Vicente Pedraza Muriel

La memoria de Tesis Doctoral que lleva por título **EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN HUMANA A COMPUESTOS ORGANICOS PERSISTENTES E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO**, ha sido presentada por el Ldo. Juan Pedro Arrebola Moreno para aspirar al grado de Doctor Farmacia, habiendo sido dirigida por Dña.. Piedad Martín Olmedo, Doctora en Farmacia y Profesora e Investigadora de la Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada; 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. Mariana Fernández Cabrera, Investigadora del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Fdo. Juan Pedro Arrebola Moreno

El trabajo experimental de esta Tesis Doctoral ha sido realizado en parte gracias a los siguientes proyectos:

- Proyecto SAS Nº 01/264. “VALORACIÓN DEL GRADO DE EXPOSICIÓN A XENOESTRÓGENOS DE LA POBLACIÓN ADULTA, E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A LA EXPOSICIÓN”. Conserjería de Salud. Junta de Andalucía.
- Proyecto FIS Nº 02/974 “VALORACIÓN DEL GRADO DE EXPOSICIÓN A XENOESTRÓGENOS DE LA POBLACIÓN ADULTA, E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A LA EXPOSICIÓN” Instituto de Salud Carlos III.

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

Índice

I.	Introducción.....	19
I.1	Definición de COPs y disrupción endocrina.....	21
I.2	Identificación de COPs	26
I.3	Biomarcadores de exposición, susceptibilidad y efecto	28
I.4	Características de los COPs estudiados.....	32
I.4.1	Hexaclorobenceno (HCB)	32
I.4.2	Bifenilos policlorados (PCBs)	34
I.4.3	Hexaclorociclohexano	37
I.4.4	DDT y metabolitos.....	39
I.5	Los COPs en España	43
I.6	Exposición humana a COPs	44
II.	Hipótesis y Objetivos.....	51
III.	Material y Métodos	55
III.1	DISEÑO DEL ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO.....	55
III.1.1	Tipo de estudio.....	55
III.1.2	Ámbito de estudio.....	56
III.1.3	Período de estudio	56
III.1.4	Sujetos de estudio.....	57
III.1.5	Variables de estudio.....	58
III.2	Metodología químico analítica	61
III.2.1	Obtención y codificación de las muestras de tejido adiposo	61
III.2.2	Extracción de muestras de tejido adiposo.....	61
III.2.3	Cromatografía de gases-espectrometría de masas en modo tándem (CG-MS/MS)	63
III.2.4	Cuantificación química en muestras de tejido adiposo.....	69
III.3	Expresión de los resultados.....	69
III.3.1	Determinación de lípidos totales en muestras de tejido adiposo.....	69
III.4	METODOLOGÍA BIOLÓGICA: TEST E-SCREEN.....	70
III.4.1	Líneas celulares	70
III.4.2	Medios de Cultivo.....	71

III.4.3 Preparación del suero libre de estrógenos: tratamiento con carbón-dextrano	72
III.4.4 Congelación-descongelación de líneas celulares.....	73
III.4.5 El bioensayo E-SCREEN	74
III.4.6 Cuantificación de la proliferación celular: Método de la sulforrodamina-B.....	75
III.4.7 Cálculo de los equivalentes de estradiol (Eeq)	76
III.4.8 Procedimiento de análisis biológico de las muestras	79
III.5 Análisis estadístico de los resultados	80
III.5.1 Variables referentes a las características sociodemográficas de la población de estudio	82
III.5.2 Variables referentes a las características antropométricas	83
III.5.3 Variables referentes a la historia reproductiva	83
III.5.4 Variables referentes al estilo de vida.....	84
III.5.5 Variables del análisis químico	85
III.5.6 Variables del análisis biológico	85
IV. Resultados.....	87
IV.1 PARTICIPACIÓN, CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN Y COMPUESTOS DETECTADOS.....	87
IV.1.1 Participación	87
IV.1.2 Caracterización de la población de estudio	89
IV.1.3 Hospitales de reclutamiento de los pacientes.....	89
IV.1.4 Motivo de la intervención quirúrgica.....	90
IV.1.5 Sexo.....	90
IV.1.6 Edad en el momento de la entrevista.....	91
IV.1.7 Compuestos detectados	113
IV.2 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE VARIABLES DE LA ENCUESTA Y LA EXPOSICIÓN A COPs	115
IV.2.1 HCB	115
IV.2.2 HCB. Análisis multivariante.....	151
IV.2.3 PCB-138	153

IV.2.4 PCB-138. Análisis multivariante.....	185
IV.2.5 PCB-153	187
IV.2.6 PCB-153. Análisis multivariante.....	221
IV.2.7 PCB-180	224
IV.2.8 PCB-180 en tejido adiposo. Análisis multivariante.....	257
IV.2.9 β -HCH.....	260
IV.2.10 β -HCH en tejido adiposo. Análisis multivariante	294
IV.2.11 p,p'-DDE. Análisis bivariante	296
IV.2.12 p,p'-DDE en tejido adiposo. Análisis multivariante	331
IV.2.13 Carga estrogénica total efectiva (TEXB). Análisis bivariante	333
V. Discusión.....	353
VI. Conclusiones	383
VII. Bibliografía.....	387
VIII. Anexo I	415

I. Introducción

El comienzo de la civilización está marcado por el momento en que el ser humano comenzó a ser capaz de modificar las condiciones ambientales a su antojo y en la medida de sus posibilidades, y cuando empieza a aprovechar los recursos naturales de manera conveniente. El momento histórico que inicia este proceso es la invención de la agricultura. Este evento modificó totalmente el modo de vida del ser humano y su relación con la naturaleza, pasando de ser un nómada cazador y recolector, a construir ciudades, criar ganado y cultivar el campo.

Esta decisión del ser humano de pasar de ser un mero espectador a ser el principal protagonista de “su” historia, ha llevado consigo la incorporación de

nuevos elementos que le han ayudado a hacer que dichas condiciones ambientales le sean favorables. Si nos atenemos a un antiguo proverbio chino que postula “el aleteo de las alas de una mariposa se puede sentir al otro lado del mundo” podemos suponer que estos cambios introducidos en el medio ambiente no están exentos de provocar “daños colaterales”.

Cualquier actividad humana está rodeada, y hasta cierto punto, regida por la técnica. La humanidad se ha servido desde sus comienzos de pequeños “extras” que ayudaban a livianizar las actividades diarias, así como a mejorar su rendimiento. Hace 2.000.000 de años, el *Homo Habilis* ya se servía de eolitos, piedras rudamente golpeadas, y el científico y filósofo árabe Abú Musa al-Sufí ya describía en su obra “*De alchemia traditio summae perfectionis in duos libros divisa*”, la familiaridad que manifestaban los alquimistas árabes de la época con lo que actualmente llamamos reactivos químicos.

Con la Revolución Industrial, en Occidente se inició una era de confianza en la capacidad creadora del hombre y, a la vez, en el crecimiento o progreso sin límites. Tuvo lugar la concentración del trabajo en grandes fábricas, inventos sucesivos rápidamente puestos en práctica, un eficiente sistema de comunicaciones, una concentración de capital adecuada al desarrollo y una energía casi inagotable que se obtenía del carbón. Todo esto, apoyado por una creciente inversión económica en los sectores agrícola e industrial, crea unas enormes demandas de producción, que se traduce en el uso indiscriminado de todo tipo de ayudas tecnológicas que incrementen la producción y reduzcan los costes.

Los productos químicos de síntesis cobraron a partir de este momento un papel fundamental, el cual persiste en la actualidad, estando presentes en muchos productos usados en la vida diaria como medicamentos, pesticidas, cosméticos, resinas o pinturas, y provocando innegables mejoras en los ámbitos agrícolas, industriales y sanitarios.

Desde esta época se han incorporado más de 110.000 sustancias químicas creadas por el hombre y, cada año, aparecen más de 2.000 nuevos compuestos (Olea *et al.* 2001a).

A comienzos de los años 60, Raquel Carson empieza a dar la voz de alarma sobre las posibles consecuencias que esta incorporación masiva de sustancias artificiales estaba ejerciendo sobre el equilibrio de las especies. Su libro “La primavera silenciosa” tuvo un gran impacto sobre la opinión pública y atrajo la atención de políticos y científicos que reforzaron la investigación sobre los posibles efectos de los contaminantes químicos sobre la salud humana, animal y el medioambiente. Carson ponía en su libro en evidencia cómo estas sustancias se iban acumulando en los organismos vivos, advirtiendo que los efectos no se manifestaban necesariamente de forma inmediata sino que permanecían latentes durante años, expresándose de forma tardía, incluso en generaciones posteriores. A partir de este momento el ser humano comenzó a ser consciente de las consecuencias del “aleteo de la mariposa”, la humanidad acababa de entrar en lo que U. Beck definió como la *sociedad del riesgo* (Beck 1997), y las personas comenzaron a preocuparse por todos los posibles efectos producidos por la tecnología moderna, y no solo por los económicos.

I.1 DEFINICIÓN DE COPS Y DISRUPCIÓN ENDOCRINA

Los Compuestos Orgánicos Persistentes (COPs) se definen como compuestos orgánicos de origen natural o antropogénico que resisten a la degradación fotolítica, química y biológica (UNEP 1999). Los COPs se caracterizan por una baja solubilidad en agua y alta liposolubilidad en medios grasos, por lo que tienden a acumularse en los tejidos de los organismos vivos ricos en grasa. Los COPs se pueden englobar, a su vez, dentro de un grupo más extenso llamado Compuestos Tóxicos Persistentes (CTPs) (Porta *et al.* 2002b).

CTPs: compuestos tóxicos persistentes



COPs: compuestos orgánicos persistentes



DEs: disruptores endocrinos

La contaminación de la población por COPs es un hecho relevante para la salud pública y para el conjunto del sistema de salud. La relevancia estriba entre otras razones en que un gran número de COPs son “disruptores endocrinos”, término acuñado desde 1991 en la conferencia de Wingspread (Colborn & Clement 1992). El término disruptor endocrino engloba hoy en día a un grupo de sustancias químicas exógenas al organismo, naturales o sintéticas, que interfieren con la producción, liberación, transporte, metabolismo, unión, acción biológica o eliminación de las hormonas responsables del mantenimiento de la homeostasis y regulación del desarrollo (Olea *et al.* 2001a).

Aunque cualquier sistema hormonal es susceptible de ser dañado, lo cierto es que los primeros compuestos exógenos o xenobióticos identificados se comportaban como estrógenos, es decir, interferían con la hormona femenina estradiol, imitando o bloqueando su acción natural. La potencia estrogénica de estos compuestos es muy variable y abarca desde mimetizadores tan potentes como el mismo estradiol, a débiles agonistas que tan sólo tienen actividad parcial y a concentraciones muy altas. Todo esto llevó a que esta clase de moléculas se englobaran bajo el epígrafe de xenoestrógenos, denominación

que incluye a todos aquellos compuestos que manifiestan actividad estrogénica en ensayos *in vitro* e *in vivo* independientemente de su estructura química, procedencia y aplicaciones (Olea *et al.* 2001b).

Es cierto que, en el ser humano, la exposición a disruptores endocrinos es un hecho bien demostrado, sobre todo para aquellos compuestos químicos mimetizadores hormonales que han merecido la atención de investigadores fundamentalmente por sus características particulares de lipofilicidad y bioacumulación (Longnecker & Rogan 1998); pero las evidencias de una asociación entre exposición y enfermedad siguen siendo reticentes. Millar y Sharpe han enunciado algunas de las razones que dificultan el establecimiento de esta relación de causalidad (Miller & Sharpe 1998): a) la baja potencia hormonal de los compuestos químicos señalados como disruptores endocrinos, en comparación con la potencia de las hormonas naturales; b) el desconocimiento del efecto combinado de los mismos; c) la incertidumbre relativa a los mecanismos de acción de los disruptores endocrinos sobre los distintos órganos diana, y d) el intento, con frecuencia asociado al fracaso, de asociar exposición a disruptores endocrinos con enfermedades de causa multifactorial, de presentación transgeneracional, manifestadas, en muchos casos, en forma de fallo funcional de alguna actividad orgánica, y de presentación tardía.

Debido a que los valores de hormonas circulantes varían en función de la edad, sexo o momento preciso de la medida, cualquier intento de estimación de las consecuencias de exposición a disruptores endocrinos debe tener presente el patrón hormonal de cada individuo y cómo pequeñas variaciones de la normalidad pueden afectar a la funcionalidad del sistema en su totalidad. De hecho, se distingue entre disruptores endocrinos y disruptores endocrinos potenciales, reservándose esta segunda acepción para aquellos compuestos químicos en los que falta información sobre los efectos en el animal intacto, a pesar de que la evidencia indique actividad hormonal en ensayos *in vitro*

(Weybridge: European Commission 1996). Para hacer notar la dificultad en la definición de disruptores endocrinos, el Comité de Expertos para Toxicología y Ecotoxicología y Medioambiente de la Unión Europea afirma que la disrupción endocrina no es un efecto toxicológico *per se*, como pueda ser el cáncer o la alergia, sino una alteración del equilibrio hormonal que puede o no conducir a una alteración patológica (SCTEE 1993). La Unión Europea dispone de un listado de mas de 600 sustancias caracterizadas como disruptores endocrinos, entre las que se encuentran PCBs, plaguicidas, dioxinas, sustancias bien conocidas y sometidas a regulación estricta, y otras sustancias como tributill estaño, algunos ftalatos, el bisfenol-A o los alquilfenoles. Esta lista ha sido criticada por ser inexacta, incompleta y confusa, por la dificultad de incluir nuevos xenoestrógenos en la misma y por la escasa información sobre producción, utilización y usos de sustancias que pudieran tener estas características (Fernandez 2001).

Además, en muchos países, incluida España, aun es muy limitada y fragmentaria la información sobre las concentraciones de COPs en la comunidad y no existen o son escasos los estudios en humanos con una base poblacional, por lo que carecemos de indicadores fiables sobre las concentraciones internas de disruptores endocrinos según zonas geográficas, grupos de edad y género, hábitos alimentarios, ocupación y otros factores (Porta *et al.* 2002b;Porta 2001). Sería conveniente prestar especial atención, además, a la exposición en grupos de individuos de mayor riesgo (Olea *et al.* 1999) así como a etapas del desarrollo especialmente susceptibles como son embarazo, infancia y pubertad, especialmente debido al conocimiento acumulado con la experiencia en modelos animales y en la fauna salvaje donde los datos son lo suficientemente concluyentes como para sugerir que el efecto disruptor es mucho más marcado si la exposición ha ocurrido en alguna de estas fases del desarrollo.

Las observaciones experimentales, los estudios en distintas especies animales y los datos de laboratorio no han hecho más que incrementar la preocupación por estos hechos. En la conferencia *Estrogens in the Environment I* celebrada en el Instituto Nacional de Salud y Medio Ambiente Americano (NIEHS) en 1979, se constató inicialmente la presencia medioambiental de sustancias que se comportaban como hormonas. Se estableció, así mismo, de una manera sencilla que estos compuestos imitaban a las hormonas uniéndose a su receptor y provocando el mismo espectro de efectos biológicos que la hormona natural, o bien se oponían al efecto hormonal bloqueando el receptor correspondiente. En ambos casos, el resultado final sería una alteración del sistema hormonal con consecuencias difícilmente predecibles. En 1979, no se tenía todavía mucha información sobre los efectos de estas sustancias sobre la salud humana, por lo que gran parte de las conclusiones fueron puramente especulativas. No fue hasta la siguiente conferencia *Estrogens the Environment II* (NIEHS), celebrada en 1985, cuando se presentaron datos que revelaron el efecto de los xenoestrógenos sobre el desarrollo humano. Se demostró, así mismo, la ubicuidad de estas sustancias y se presentó información sobre la variabilidad de su potencia como hormonas exógenas, tanto agonistas como antagonistas. En el verano de 1991, se celebró la Conferencia de Wingspread (Wisconsin, USA) donde un grupo de 21 científicos, representando más de una docena de disciplinas, se reunieron para discutir la evidencia existente de cómo distintos compuestos químicos podían estar afectando a la reproducción y al desarrollo de los animales y a la salud humana. En esta conferencia se concluyó diciendo que *un gran número de sustancias químicas, sintetizadas por el hombre y liberadas al medio ambiente, así como algunas naturales, tienen efecto sobre el sistema endocrino del hombre y de los animales. Se trata de compuestos persistentes, organohalogenados y bioacumulables que incluyen algunos plaguicidas (fungicidas, herbicidas e insecticidas), compuestos de síntesis y algunos metales.* Fue entonces cuando estos compuestos recibieron el nombre de disruptores endocrinos (Colborn & Clement 1992). En España, dicha denominación se aceptó por consenso en la

primera Conferencia Nacional de Disruptores Endocrinos celebrada en Granada en 1996.

Parece evidente que, en un momento en que la disrupción endocrina se ha convertido en un problema emergente, el marco más apropiado para dar respuesta a los interrogantes planteados e identificar cuáles son los elementos que contribuyen al riesgo de diferentes problemas de salud, que van desde la carcinogénesis y problemas reproductivos, a los problemas neurotóxicos e inmunológicos, asociados a la exposición a disruptores endocrinos, debe seguir el paradigma clásico de la estimación del riesgo (Schepens *et al.* 2001). Aplicado bajo condiciones específicas, este paradigma puede ser empleado en disrupción endocrina para esclarecer aspectos pendientes de solución: a) la disponibilidad de tests válidos para identificar disruptores endocrinos; b) el conocimiento de sus mecanismos de acción; c) la posibilidad de medir la exposición a disruptores endocrinos agrupados bajo una acción hormonal común; d) el establecimiento de relaciones dosis-respuesta; e) la identificación de la dosis a la cual no es presumible un efecto adverso; f) la cuantificación y la cualificación de los efectos adversos; y g) la identificación concreta de disruptores endocrinos que afectan a la salud humana.

I.2 IDENTIFICACIÓN DE COPS

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). Estas son algunas de las razones que explicarían 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 de forma combinada. Por último, si los COPs 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 & Miller 1998). El caso del dietilestilbestrol (DES) (Dodds & Dawson 1936) es un buen ejemplo de como los tests 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 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; y d) la posibilidad de que se den fenómenos de aditividad, sinergismo y antagonismo.

Se ha sugerido, por otra parte, 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 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.

I.3 Biomarcadores de exposición, susceptibilidad y efecto

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 en son: 1) el test uterotrófico 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.

Con objeto de dar una solución al problema de la estimación de la exposición conjunta a varios COPs se ha sugerido la cuantificación en muestras biológicas y medioambientales del mayor número posible de compuestos químicos, el estudio de las interacciones existentes entre ellos, y el desarrollo de biomarcadores de exposición y efecto para los compuestos hormonalmente activos.

En particular se han propuesto tres tipos diferentes de biomarcadores en relación con la disrupción endocrina. Los biomarcadores de exposición hacen referencia a la cuantificación de disruptores endocrinos y a su interacción con células o moléculas diana pertenecientes a un compartimento corporal determinado. Por otra parte, los biomarcadores de susceptibilidad definen la capacidad del organismo, inherente o adquirida, para adaptarse a las consecuencias derivadas de la exposición a disruptores endocrinos. Por último, los biomarcadores de efecto se definen en términos de la alteración hormonal, bioquímica, fisiológica o de cualquier otro tipo que pueda ser medida, cuantificada y reconocida como una desviación del patrón normal, un efecto adverso o un signo de enfermedad.

En lo que concierne al empleo de biomarcadores de exposición a disruptores endocrinos con actividad estrogénica, la estrategia a seguir debería considerar aspectos metodológicos de diferente orden. Sería necesario el establecimiento de un test biológico con el que verificar la actividad hormonal responsable del efecto, así como la selección de la muestra biológica –sangre, suero, tejido,

entre otros- en términos de accesibilidad, posibilidad de limpieza, separación de hormonas endógenas de xenobióticos y preparación óptima para poder ser utilizada en el test elegido.

El diseño de estudios sobre la relación existente entre la exposición a xenoestrógenos y el desarrollo último de enfermedad, basados en el análisis de muestras humanas debe considerar la hipótesis a ser testada, los compuestos químicos que van a ser medidos y la actividad biológica que vaya a ser analizada. Sin embargo, estas consideraciones no suelen ser tenidas en cuenta sistemáticamente. Por ejemplo: i) muchos estudios han incluido compuestos químicos que no son hormonalmente activos; ii) otros estudios sólo han medido un único compuesto; iii) la mayoría de los estudios no han considerado los efectos acumulativos y las interacciones entre compuestos químicos. Existe, por tanto, la necesidad de desarrollar marcadores de exposición estrogénica que vayan más allá de la cuantificación de xenoestrógenos aislados. Se ha propuesto (Soto *et al.* 1997) que más que medir los niveles de determinados xenoestrógenos, sería más útil medir el riesgo de los disruptores endocrinos mediante la medida de la actividad biológica resultante de los exposición a xenobióticos. Nuestro grupo de trabajo adoptó hace tiempo esta aproximación y desarrolló un sistema para estimar la carga estrogénica de xenobioticos en muestras de suero humano (Sonnenschein *et al.* 1995)), usando el ya citado test E-Screen, y un bioensayo *in vitro* de probada actividad para identificar xenoestrógenos (Soto *et al.* 1992). Este bioensayo compara el rendimiento celular entre cultivos de la línea celular MCF-7 de cáncer de mama tratadas con estradiol y aquellas tratadas con diferentes concentraciones de xenobióticos sospechosos de ser estrogénicos (Soto *et al.* 1995;Villalobos *et al.* 1995). Posteriormente, se desarrolló la metodología de extracción de xenoestrógenos de muestras humanas de tejido adiposo y la separación de las hormonas sexuales de los xenoestrógenos bioacumulados para así poder probar estos compuestos en el bioensayo E-Screen (Pazos P *et al.* 1998). De esta forma, el ensayo biológico de estrogenicidad E-Screen utilizado por

nuestro grupo de trabajo para la medida de la carga estrogénica total efectiva o TEXB (Total Effective Xenoestrogen Burden) asigna un valor de estrogenicidad a las muestras biológicas analizadas (tejido adiposo, sangre, leche materna, placenta) y convierte un marcador de exposición, tipo dosis interna, en un marcador de equivalencia biológica y por tanto de efecto biológico (Pazos P *et al.* 1998;Rivas *et al.* 2001;Ibarluzea *et al.* 2004;Fernandez *et al.* 2004). Este marcador está siendo aplicado con éxito en estudios epidemiológicos de muy diferente índole, en los que la exposición a disruptores endocrinos estrogénicos se cuantifica mediante la medida individual de residuos químicos y la estimación de la actividad estrogénica del extracto tisular. Como la aplicación del concepto de biomarcador de exposición a TEXB, y a otros ensayos de características similares, puede ser excesivamente restrictiva (puesto que con su expresión no nos limitamos a indicar exposición sino que establecemos un vínculo con el efecto biológico producido) creemos que la medida de TEXB en muestras biológicas es, al mismo tiempo, un marcador de exposición y un marcador subrogado de efecto.

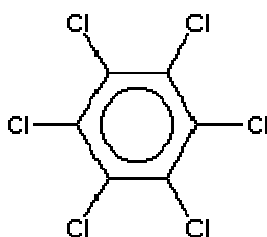
Este biomarcador, junto con las técnicas de análisis químico que permiten hoy día detectar y cuantificar sustancias a concentraciones pico y nanomolar y la inclusión de nuevos disruptores endocrinos hace que el campo objeto de estudio responda de pleno a las recomendaciones de la Unión Europea. Con esta memoria se pretende aportar algo más de conocimiento al problema descrito.

I.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS COPS ESTUDIADOS

I.4.1 Hexaclorobenceno (HCB)

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. HCB fue introducido en 1945 como fungicida para enlentecer la tasa de crecimiento de los hongos. 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 entre otros cultivos, 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 algunos pesticidas (ATSDR 1996).

Figura I.1 Estructura química del hexaclorobenceno (HCB)



La Agencia de Protección Medioambiental americana (EPA) ha revelado que se encuentran niveles detectables de HCB, aproximadamente, en los tejidos del 95% de la población (Robinson *et al.* 1990). HCB está presente en alimentos, por ejemplo, margarinas (Pozo Lora y col, 1983), leche humana (Conde y col, 1993), leche esterilizada (Garrido y col, 1994) y queso (Bentabol y col, 1994). Para medir la ingesta diaria de HCB en la población catalana, Falcó y col

(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.* 1999a). 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 algunos PCBs 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-Fito *et al.* 2003). Otros estudios han encontrado también niveles detectables de HCB en la población española (Barcelona). Por ello, a pesar de que la exposición ha sido reducida en los últimos años, la población estudiada aún acumula cantidades significativas de este posible carcinógeno (To-Figueras *et al.* 1995; To-Figueras *et al.* 1986).

HCB es muy persistente en el medio ambiente y sus efectos en animales de laboratorio han resultado 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, Jr. & 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 muestras de tejido adiposo de niños con criptorquidismo presentan 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).

Existe controversia en cuanto a sí el HCB está asociado o no al cáncer de mama. Mussalo-Rauhamaa y colaboradores describieron niveles mayores de HCB en el tejido graso mamario de pacientes con cáncer de mama que en sus controles (Mussalo-Rauhamaa *et al.* 1990). Otros autores, sin embargo, no apoyan esta hipótesis (Zheng *et al.* 1999).

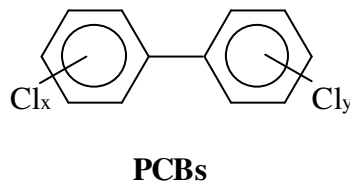
I.4.2 Bifenilos policlorados (PCBs)

Son un grupo de sustancias pertenecientes al subgrupo de hidrocarburos aromáticos clorados diseñados en 1930 bajo diferentes nombres comerciales: Aroclor, Clophen, Phenoclor y Pyralene, entre otros. Por su gran estabilidad, resistencia al paso de la corriente eléctrica, inflamabilidad y lipofilia, estos compuestos se empezaron a utilizar como lubricantes hidráulicos, fluidos de transferencia térmica de aceites aislantes, coadyuvantes de plaguicidas y líquidos selladores. Con el tiempo, estas sustancias han encontrado aplicación en una gran cantidad de productos de consumo. Sin embargo, estas mismas propiedades son las que han contribuido a su importante impacto ambiental, ya que una vez liberados al medio ambiente como consecuencia fundamentalmente de accidentes, incineraciones o vertidos incontrolados, su degradación es muy lenta, bioacumulándose en la cadena trófica.

Desde finales de los 70 su uso fue prohibido en EE.UU, debido a que en ensayos con animales se observó un incremento de tumores hepáticos. Sin embargo, la industria química mundial ha generado más de un millón y medio de toneladas de PCBs en medio siglo de producción, una gran parte de las

cuales se ha liberado ya al medio ambiente. Actualmente, estos compuestos siguen presentes en transformadores y equipos cerrados (Castillo *et al.* 2002). Se conocen 209 congéneres que varían entre sí en el grado de cloración y en la posición de los átomos de cloro en los dos anillos aromáticos, aunque en las mezclas comerciales se han identificado solo 132 PCBs congéneres diferentes. Las muestras biológicas presentan una composición diferente a las mezclas comerciales tendiendo las primeras a tener un porcentaje mayor de isómeros con un grado menor cloración (Safe *et al.* 1985).

Figura 1.2 Estructura química general de los bifenilos policlorados (PCBs)



La toxicidad de los PCBs depende de la estructura química y alguno de sus miembros ha demostrado poseer actividad estrogénica o antiestrogénica (Wolff & Toniolo 1995). Los PCBs pueden absorberse por la piel, pulmones y tracto gastrointestinal. Se transportan por la sangre al hígado, desde donde son posteriormente redistribuidos al tejido adiposo (ATSDR 1987). El metabolismo de los PCBs se realiza por medio del complejo enzimático citocromo p450 y comienza con la hidroxilación, proceso que origina hidroxibifenilos que son estrógenos más potentes *in vitro* que los PCBs de los que proceden, siendo capaces de producir un efecto uterotrópico (Soto *et al.* 1995). Hay numerosos estudios que relacionan los PCBs con alteraciones en la reproducción animal como pueden ser: disminución de la fertilidad, menor tamaño del útero (Toppari *et al.* 1996), disminución del tamaño de los testículos en cerdos expuestos intraútero y durante lactancia y fertilidad reducida e inhibición de la conducta de apareamiento en ratas expuestas a través de la lactancia (Moore & Peterson

1996). Además, también se han descrito otras alteraciones en humanos como son casos de bajo peso al nacer, retraso en el crecimiento y baja habilidad mental y motora (Rylander *et al.* 2000; Jacobson & Jacobson 1996; Guillette, Jr. *et al.* 1995). La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasifica los PCBs como probables cancerígenos (2A) (IARC 1998). Además los PCBs de uso comercial se han relacionado con hepatomegalia, hígado graso, letalidad aguda, pérdida de peso, atrofia de timo, inmunosupresión, efectos en el desarrollo y en la reproducción, toxicidad dérmica, neurotoxicidad, modulación endocrina y carcinogénesis.

Por otra parte, se han realizado distintos estudios para determinar cuáles son los niveles detectado en población humana. Así, un estudio llevado a cabo en Córdoba para determinar niveles de PCBs en muestras de tejido mamario de 123 mujeres, teniendo en cuenta hábitos alimentarios, edad y ocupación pasada y actual, dió como resultado que el congénere encontrado en mayor concentración fue el PCB-180 (0,134 $\mu\text{g/g}$ lípido) así como la existencia de una correlación positiva entre edad y los niveles tisulares de los PCBs más abundantes (Costabeber & Emanuelli 2003).

Los informes nacionales sobre exposición humana a agentes químicos ambientales de EEUU (el tercer informe fue recientemente publicado, julio 2005) muestran una tendencia a la baja en la ingesta de PCBs que han disminuido desde 7 $\mu\text{g/día}$ detectados a principios de los 70, hasta 0,1 $\mu\text{g/día}$ a finales de los 80. Una tendencia similar se ha observado en otros países industrializados como Japón, Canadá y Dinamarca (Ahlborg *et al.* 1995). En España no hay datos poblacionales aunque si datos puntuales de algunas poblaciones, por ejemplo en la Comunidad Autónoma Vasca, donde también se ha observado este efecto. Así, mientras que a principios de los 90 la ingesta de PCBs congéneres con comportamiento toxicológico similar al de las dioxinas era de 315 pg de equivalentes tóxicos/día, a finales de la misma década se redujo a 121 pg de equivalentes tóxicos/día (Jalon *et al.* 1997; Cuervo 2002).

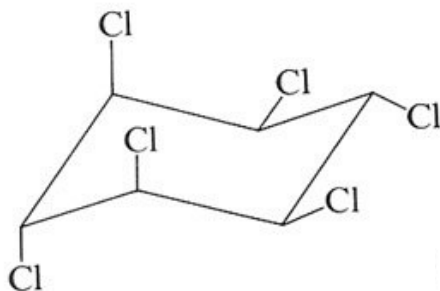
En términos generales podemos afirmar que las principales características de estos compuestos son:

- 1) Carácter estrogénico que depende del porcentaje de cloro de la molécula (a menos cloro mayor estrogenicidad).
- 2) Gran estabilidad que se incrementa con la cloración (Lilienthal & Winneke 1991).
- 3) Gran toxicidad que depende de su mayor o menor grado de cloración y de las posiciones de los átomos de cloro en las moléculas de benceno. Según su toxicidad los PCBs se clasificado en tres grupos: Mono-*orto*-PCBs, No-*orto* PCBs y resto (Wolff & Toniolo 1995).

I.4.3 Hexaclorociclohexano

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. 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 para usos agrícolas específicos.

Figura 1.3 Estructura química del hexaclorociclohexano (HCH)



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

El HCH tiene propiedades estrogénicas claramente demostradas. Así se ha demostrado al estimular 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 ovariectomizadas 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 & 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 1998).

I.4.4 DDT y metabolitos

El DDT 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 premio 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 se puso de manifiesto en la reproducción de las aves, cuyos huevos tenían unas cáscaras extraordinariamente finas y frágiles y muchas se rompían durante la incubación. Ello hizo que las poblaciones de algunas especies disminuyeran de forma alarmante (Colborn & 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 una menor eficacia.

Figura 1.4 Estructura química del Dicloro-difenil-tricloroetano (DDT)

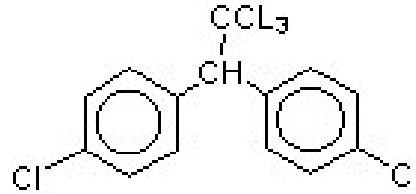
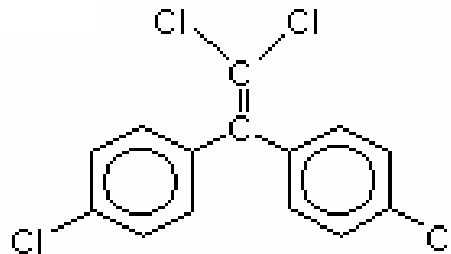


Figura 1.5 Estructura química del dicloro-difenil-dicloroetano (DDE)



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.

Un hecho curioso en relación con el DDT es que cuando se aplica sobre una extensión de cultivo suele encontrarse en una concentración bajísima en las plantas mientras que en los insectos que se alimentan de ellas se acumula en concentraciones diez veces mayores. Si el insecto resiste al DDT resulta atrapado por ranas, por ejemplo, la concentración en ellas alcanza valores 100 veces mayores a los de las plantas. 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 altos de la cadena trófica, como es el

hombre. Todas las poblaciones humanas, en cualquier parte del mundo, están expuestas a DDT y presentan niveles tisulares y séricos apreciables (Longnecker *et al.* 1997;Porta *et al.* 2002b;Rivas *et al.* 2001;Botella *et al.* 2004).

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 1995). El DDT comercial esta formado por aproximadamente un 77% del isómero *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.* 2002b;Botella *et al.* 2004).

La posibilidad de una exposición actual al pesticida no degradado aún existe en nuestro país. La orden que prohibió el uso del DDT entró en vigor en 1977 pero no está documentado cuando terminó realmente su utilización, y no se sabe si es que ha terminado completamente. Esta duda obedece a varias razones. En primer lugar, a que DDT se sigue usando para fabricar algunos productos, como por ejemplo el herbicida dicofol (World Health Organisation 1996). En segundo lugar, existen indicios de que cantidades menores de DDT podrían estar entrando ilegalmente en España procedentes de otros países donde está permitido su uso. 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.* 2002b).

Se ha demostrado que países de África, Asia y Latinoamérica (donde aun se utiliza este compuesto y por tanto con una reciente exposición a DDT y DDE, tienen mayores niveles en tejido adiposo cuando se compara con los niveles detectados en Europa y EEUU (Jaga & Dharmani 2003). Como se verá más adelante, 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 (Hunter *et al.* 1997; Olaya-Contreras *et al.* 1998; Krieger *et al.* 1994; van't Veer *et al.* 1997; Lopez-Carrillo *et al.* 1997). La hipótesis que relaciona a estos compuestos con la etiología de cáncer mamario se fundamenta en su capacidad de alterar la diferenciación de las células de la glándula mamaria, además de promover el crecimiento tumoral (Bitman & Cecil 1970; Scribner & Mottet 1981; Robinson *et al.* 1990; Soto *et al.* 1995). 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 & Sumpter 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, Jr. *et al.* 1994; Kelce & Wilson 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 estrogénica. La IARC ha clasificado al DDT como posible cancerígeno para el hombre (2B) (IARC 2001).

El DDT pasó 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 en profundidad en muy diversas partes del planeta (Longnecker *et al.* 1997; Cooper *et al.* 2004).

I.5 LOS COPS EN ESPAÑA

Se estima que en España, la generación de COPs alcanzó en 1996 una cantidad de 155 gramos de dioxinas y furanos, y 6.065 kilogramos de hexaclorobenceno, en su mayoría procedentes de instalaciones de combustión como centrales térmicas, fundiciones, cementeras o incineradoras de residuos donde se hayan quemado productos tales como aceites, disolventes o plásticos que contengan cloro. Además, el Gobierno ha estimado 210.000 toneladas el volumen de aceites y aparatos contaminados con PCBs que aún existen en nuestro país.

Por otro lado, 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, con la situación de otros cultivos como el cereal que, ocupando una extensión del 15%, consume sólo el 16% de los pesticidas

aplicados (Olea & Olea-Serrano 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 el área litoral de Granada se sigue en la actualidad una tendencia al incremento paulatino de la agricultura intensiva 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 la utilización frecuente y continuada de 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.

I.6 EXPOSICIÓN HUMANA A COPS

La contaminación por COPs en la población general es un hecho relevante desde una perspectiva de salud pública. Es, asimismo, importante para el sistema sanitario asistencial y para las políticas ambientales, alimentarias, industriales y económicas. En España los datos sobre la contaminación de los alimentos por COPs presentan grandes vacíos temporales y geográficos, pero aún es menor la información sobre sus concentraciones en las personas, ya que no existe ningún estudio representativo de una población general sana, efectuado en una zona geográfica amplia (a excepción de la encuesta nutricional de Canarias, realizada en 1998 en la que se determinaron las concentraciones de DDT y sus derivados (Zumbado *et al.* 2005).

Los estudios disponibles indican que en un 80-100% de la población existen concentraciones detectables de *p,p'*-DDE, bifenilos policlorados, heclaclorobenceno o hexaclorociclohexanos, entre otros compuestos (Campoy *et al.* 2001; Rivas *et al.* 2001; Porta *et al.* 2002b; Olea *et al.* 2002; Martí Lloret *et al.* 2000; Hernandez *et al.* 1994; Sala *et al.* 1999a; Sala *et al.* 2001; Perez de Ciria *et al.* 1990; Gomez-Catalan *et al.* 1993; Gomez-Catalan *et al.* 1995; Barrotx 1995; van't Veer *et al.* 1997).

Por otra parte, para añadir más complejidad a este asunto, el número de estudios sobre los efectos que los COPs tienen en las personas es aún muy exiguo, y parece evidente que concentraciones de algunos disruptores endocrinos por debajo de las que legalmente se consideran “seguras” pueden causar efectos biológicos y clínicos relevantes (Porta *et al.* 2002b).

Como ya hemos comentado para cada uno de los compuestos anteriormente revisados, Los COPs que tienen una gran inercia química (persistencia en el medio, efectos a largo plazo, y bioacumulación), se han dispersado y contaminan amplias zonas del planeta, son muy difíciles de excretar por el cuerpo humano, donde tienen una larga vida media, y se acumulan en los tejidos grasos (Olea *et al.* 2002; Turusov *et al.* 2002; Hansen 1998). Además, cuando un compuesto químico de estas características penetra en los tejidos vegetales y animales puede metabolizarse, es decir, sufrir una biotransformación, que puede ser detoxificadora, pero también cabe la posibilidad de que se convierta en una forma molecular más tóxica que el compuesto original. Además de metabolizarse, el compuesto una vez dentro del organismo, puede almacenarse en la grasa o excretarse sin cambio alguno. En conjunto, las biotransformaciones permiten cambiar un xenobiótico apolar en derivados polares, más fáciles de eliminar por vía renal o biliar. De hecho, las diferencias de toxicidad entre especies se explican por un metabolismo diferente. Pero estas diferencias pueden ser, no sólo cualitativas o de mecanismo, sino también cuantitativas. Es decir, que tiene gran importancia el

ritmo de detoxificación y de eliminación, pues cuanto más persisten los residuos en el organismo, más probables son los efectos a largo plazo (Coscolla 1993).

Muchos de estos COPs llegan hasta nuestro organismo a través de una exposición ambiental “de fondo”, continua, a dosis muy bajas, fundamentalmente a través de la dieta, sobre todo a partir de la grasa de los alimentos, especialmente de la grasa reciclada que se utiliza para fabricar productos de pastelería y piensos (Kalantzi *et al.* 2001; Schepens *et al.* 2001). Diversos estudios han observado que, en España, muchas muestras de carne, pescado, huevos, leche, mantequilla, queso o cereales contienen residuos de DDE, PCBs, hexaclorobenceno e isómeros de hexaclorohexano, por ejemplo lindano (Kalantzi *et al.* 2001; Lazaro *et al.* 1999; Hernandez *et al.* 1994). De esta forma, la vía digestiva se convierte en la principal ruta de exposición a COPs para el hombre, aunque las formas de exposición y las vías de entrada de los estos contaminantes. Tanto es así que la composición de las mezclas lipofílicas encontradas en los tejidos humanos varía de acuerdo con las diferencias regionales en el uso de estos compuestos y con los hábitos dietéticos de las poblaciones expuestas (Woodruff *et al.* 1994).

Además de los alimentos, la exposición a contaminantes ambientales-disruptores endocrinos 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. Esta contaminación ambiental ha sido documentada en recientes análisis, especialmente en áreas dedicadas a la agricultura intensiva (Garcia-Rodriguez *et al.* 1996; Fernandez-Alba *et al.* 1998; Olea *et al.* 1999; Aronson *et al.* 2000); y afecta a las poblaciones que residen en estas áreas geográficas (Campoy *et al.* 2001; Botella *et al.* 2004).

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 2002;Garcia 1998). Por todo lo expuesto, la dificultad para identificar la exposición a estos compuestos, resulta cuanto menos significativa.

Para la mayoría de los productos químicos descritos hay un patrón de exposición con un 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.
3. El metabolismo más lento y la imposibilidad de detoxificación a través de la lactancia o el embarazo en individuos de mayor edad.

En España, sólo se ha publicado un estudio que haya medido las concentraciones de estos contaminantes en una población humana de forma longitudinal; es decir, que haya efectuado mediciones con la misma metodología, en la misma población y a lo largo del tiempo. Se trata de un trabajo efectuado en Mataró a raíz de la apertura de una planta incineradora. El hallazgo más importante del mismo es que durante los 4 años de seguimiento las concentraciones de dioxinas y furanos aumentaron un 45% en la población de Mataró que vive lejos de la planta y un 40% en el grupo que residía cerca de la misma. La explicación más probable es que la contaminación se produjo por vía alimentaria. Además, el valor de dioxinas en ambas poblaciones fue aproximadamente un 25% superior a lo observado en otros países (Gonzalez *et al.* 2000;Gonzalez *et al.* 2001).

Como ya se ha comentado anteriormente, varios estudios realizados en España han identificado pesticidas históricos clasificados como disruptores endocrinos presentes en distintos alimentos según su concentración en materia

grasa y su procedencia. 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 (Arino *et al.* 1995). Un año después, se analizaron los niveles de DDT y hexaclorociclohexano en leche pasteurizada, obteniéndose valores positivos en el 96% y el 74%, respectivamente, de las muestras analizadas para estos contaminantes (Martinez *et al.* 1997). Un estudio posterior observó que el 50% de los alimentos basados en pescado contenía residuos de PCBs (Lazaro *et al.* 1999). Un estudio reciente 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 perdiceras españolas del norte y del sur (Herrera *et al.* 2000). El grupo de las triazinas fue el principal grupo de pesticidas detectado en el agua de los ríos que suministran agua a la ciudad de Barcelona (Quintana *et al.* 2001). También se han encontrado niveles de siete organoclorados diferentes en el hígado, músculo, riñón y suprarrenales de doce lobos de la provincia de Galicia, siendo el *p,p'*-DDE el compuesto más frecuente y abundante encontrado (Carril Gonzalez-Barros *et al.* 2000). 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 el de su metabolito *p,p'*-DDE (Fernandez *et al.* 2000).

Al analizar el tejido graso de la población infantil de nuestro país 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 (Carrasco *et al.* 1976; Olea & Olea-Serrano 1996). En un trabajo realizado por nuestro grupo sobre leche materna de mujeres de Almería y Granada, aparece una correlación positiva entre los valores encontrados de *p,p'*-DDD y metoxicloro y la ingesta total de grasa de la población. También se ha encontrado una relación significativa entre la ingesta

de vegetales y los niveles de endosulfán-lactona. En este estudio 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 acúmulo 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.* 1999). 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.* 1999;Lopez-Navarrete 2000). Además del empleo de insecticidas y fertilizantes ya aludido en esta presentación, otras fuentes de exposición a otros tipos de disruptores endocrinos son igualmente inquietantes: i) la producción cárnica descansa de manera importante en el amplio uso de estimulantes del crecimiento y antibióticos; ii) el rápido desarrollo del uso de plásticos ha resultado ser una fuente de exposición a compuestos químicos que llegan a los alimentos; iii) el número de medicamentos ha aumentado enormemente y la eliminación de sus metabolitos por vía urinaria y fecal contamina los cursos del agua.

Como conclusión podemos afirmar que son escasos los estudios en humanos con una base poblacional, por lo que carecemos de indicadores fiables sobre las concentraciones internas de disruptores endocrinos según zonas geográficas, grupos de edad y género, hábitos alimentarios, ocupación y otros factores ((Porta *et al.* 2002b;Porta 2001). Además, sería conveniente prestar especial atención a la exposición de grupos de individuos de mayor riesgo (Olea *et al.* 1999) como son el embrión-feto, la infancia y las mujeres embarazadas, especialmente debido al hecho de que la experiencia en modelos animales y en la fauna salvaje es lo suficientemente concluyente como para sugerir que el efecto disruptor es mucho más marcado si la exposición ha ocurrido en alguna de estas fases del desarrollo.

II. Hipótesis y Objetivos

La relación existente entre exposición a sustancias químicas con actividad hormonal (disruptores endocrinos-DE) a lo largo de la vida, y la aparición de patologías en la vida adulta constituye un problema complejo y de difícil enjuiciamiento. En primer lugar porque la exposición del ser humano a DE puede ser de carácter ocupacional o ambiental y ocurre a través de múltiples vías, incluyendo el agua, la comida, el aire, el suelo, medicinas o productos de aseo personal. Además, en algunos casos, la vía de exposición puede no haber sido aún establecida –exposición inadvertida- y es muy difícil encontrar poblaciones libres de exposición, aunque sea posible definir poblaciones de

mayor riesgo de exposición. La evaluación del riesgo de exposición define el ámbito del conocimiento científico en el que se enmarca la investigación propuesta.

En segundo lugar porque, a pesar de poder establecer y cuantificar la exposición humana, la demostración del efecto sobre salud se ha limitado al estudio de enfermedades complejas, de causa multifactorial y prolongados tiempos de incubación, en las cuales la exposición a DE es un factor mas, no exclusivo ni excluyente, de la etiología de la enfermedad.

Trabajos previos de nuestro grupo de investigación han permitido establecer un protocolo de evaluación de la exposición a contaminantes químicos medioambientales que ha sido de utilidad en el estudio de enfermedades de base hormonal, como son el cáncer de mama o las malformaciones al nacimiento criptorquidia e hipospadias. Tanto la medida de compuestos químicos de forma individualizada como la estimación de la actividad hormonal de carácter estrogénico en los extractos titulares son dos formas igualmente útiles de aproximación a la estimación de la exposición. Mediante la cuantificación química de algunos residuos es posible conocer el nivel de exposición, identificar los compuestos químicos más frecuentes en la población de estudio, incluidos los factores que la han condicionado y establecer un procedimiento de seguimiento de las fuentes de exposición. La medida de la carga de xeno-hormonas permite indagar en el efecto combinado de múltiples residuos químicos y su interacción con las hormonas endógenas.

El presente estudio se enmarca dentro de los objetivos planteados en proyecto de investigación *“Evaluación de la exposición a xenoestrogenos en población adulta de la provincia de Granada, e identificación de factores asociados a la exposición”* dirigido y llevado a cabo por un grupo multidisciplinar de clínicos, investigadores básicos y epidemiólogos de distintas instituciones, financiados por la Conserjería de Salud de la Junta de Andalucía (Proyecto nº 264/01) y el Fondo de Investigaciones Sanitarias (Proyecto nº 02/974). La presente Tesis Doctoral trata de contribuir a la valoración del grado de exposición de la población general y al esclarecimiento de las vías de exposición para algunos

contaminantes orgánicos persistentes, clasificados como DE, considerando distintas distribuciones por edad y sexo, aspecto que representa uno de los pilares fundamentales en la valoración de los efectos sobre la salud humana de los DEs, y que constituye una de las prioridades principales dentro de la Estrategia Comunitaria en la materia.

La hipótesis de partida es que la población andaluza ha estado y está expuesta a compuestos orgánicos de alta persistencia medioambiental, baja degradabilidad y que se magnifican en la cadena alimentaria y se bioacumulan por su lipofilicidad en los depósitos grasos, por lo que el muestreo del tejido adiposo es un buen indicador de exposición humana. Además, las propiedades mismas de cada uno de los contaminantes ambientales, así como las características personales –edad, sexo, hábitat, alimentación, trabajo, entre otros- determinan el grado de exposición.

El **objetivo general** de este estudio es caracterizar el grado de exposición a disruptores endocrinos (DE) en población adulta en Andalucía.

Los **objetivos específicos** son:

1. Analizar el grado de exposición a un grupo seleccionado de DE en población adulta mediante la aplicación de la metodología químico-analítica desarrollada por nuestro grupo de trabajo para la extracción de contaminantes orgánicos persistentes DE (COP-DE) en muestras de tejido adiposo.
 2. Determinar la frecuencia de presentación y los niveles medios de estos contaminantes en muestras de tejido adiposo para cada individuo.
 3. Cuantificar la carga estrogénica total efectiva (TEXB) en tejido adiposo mediante el empleo del bioensayo E-SCREEN.
-

4. Estudiar los factores que condicionan la exposición a COP-DE en esta población y analizar la asociación entre las características antropométricas y sociodemográficas, las condiciones de salud, el estilo de vida, las condiciones de trabajo, con los parámetros de exposición determinados

III. Material y Métodos

III.1 DISEÑO DEL ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO

III.1.1 Tipo de estudio

Para llevar a cabo los objetivos planteados en este trabajo y descritos anteriormente se diseñó un estudio transversal descriptivo sobre una muestra de población de base hospitalaria que acudió a los servicios de cirugía de dos hospitales de referencia de la provincia de Granada, entre Julio de 2002 y Junio de 2004.

III.1.2 Ámbito de estudio

El estudio se llevó a cabo sobre dos muestras de población de dos áreas geográficas de la provincia de Granada, definidas cada una de ellas por uno de los hospitales de reclutamiento:

- *Ciudad de Granada y área metropolitana*, cubierta por el Hospital Universitario San Cecilio. La ciudad de Granada tiene una población de 240.000 habitantes. Las principales actividades económicas son la industria y el turismo, aunque esta zona está también rodeada de pueblos con actividad agrícola.
- *Motril y poblaciones circundantes*, con una población de 50.000 habitantes, cubierta por el Hospital Santa Ana. Las principales actividades económicas son el turismo y la agricultura.

III.1.3 Período de estudio

El reclutamiento de los sujetos se llevó a cabo en dos fases, según el área geográfica que se tratara y de manera consecutiva:

- *Área de Motril*: desde Julio a Noviembre del 2003.
- *Área de Granada*: desde Febrero del 2004 hasta Junio del 2004.

Previamente se realizó un estudio piloto, en el Hospital Universitario San Cecilio, sobre 50 muestras, para comprobar la coordinación entre el personal investigador, la viabilidad de la metodología y la obtención de datos preliminares de la población, que permitieran una mejor planificación del estudio.

Una vez obtenidas las muestras biológicas, se procedió a la extracción y al análisis químico, así como al procesamiento estadístico de los resultados durante el período comprendido entre Junio del 2004 a Junio de 2006.

III.1.4 Sujetos de estudio

La muestra de población (n=400) se recogió teniendo en cuenta los siguientes **criterios de inclusión**:

- Sujetos de ambos sexos
- Edad superior a los 16 años
- Residencia en la zona de referencia para cada uno de los hospitales participantes durante al menos los últimos cinco años.

Se excluyeron del estudio todos aquellos sujetos que presentaban las siguientes características (**criterios de exclusión**):

- Habían padecido o padecían alguna patología tumoral maligna.
- Diagnóstico de cualquier enfermedad hormonal relacionada con el eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Los sujetos eran seleccionados por el equipo investigador sobre el parte diario de quirófano de los servicios de cirugía de ambos hospitales, en base a los criterios de selección (inclusión/exclusión) previamente señalados.

El mismo día de la intervención se contactaba de forma individualizada con los sujetos seleccionados, se les informaba de las características del estudio y, si aceptaban participar, se les invitaba a firmar la hoja de consentimiento

informado. Además, se les realizaba en el mismo momento un cuestionario epidemiológico diseñado *ad hoc*. La estancia media de los sujetos seleccionados en el hospital era de 48 horas.

.

III.1.5 Variables de estudio

- Dependientes

Conforme a los objetivos del estudio, la variable dependiente viene determinada por el grado de exposición de los individuos a COPs. Esta variable se midió mediante los siguientes parámetros:

- Caracterización, cualitativa y cuantitativa, de la exposición a los compuestos seleccionados, medidos en muestras de tejido adiposo de cada paciente.
- Determinación de la carga estrogénica total efectiva (TEXB) en las muestras de tejido adiposo.

- Independientes

Las variables independientes se obtuvieron de la información recogida a partir del cuestionario epidemiológico realizado a cada individuo. Esta información fue recogida durante entrevistas personalizadas a cada paciente, las cuales fueron llevadas a cabo por un solo encuestador entrenado, empleándose cuestionarios validados previamente en el estudio piloto, con el objetivo de recoger información acerca de factores que podrían afectar a las concentraciones de COPs, separando las fuentes de exposición en diferentes grupos acorde con su naturaleza.

El encuestador estaba en constante contacto con el equipo de cirujanos, los cuales le comunicaban cuando los sujetos cumplían los criterios de inclusión, y siempre que la extracción de muestras de tejido adiposo se pudiera llevar a cabo dentro de los principios éticos establecidos (consentimiento informado y de extracción sin peligro alguno para el paciente).

El cuestionario se dividía en las siguientes secciones:

- a) *Hoja de no respuesta: Se recogía información mínima acerca del sexo, la edad, motivo de la intervención y razón por la cuál no quería participar en el estudio.*

 - b) *Características sociodemográficas:*
 - Fecha de nacimiento.
 - Residencia actual, tiempo de residencia y proximidad a zonas de invernaderos, agrícolas y/o industriales.
 - Residencias a lo largo de la vida, tiempo vivido en cada una de ellas y proximidad de éstas a zonas de invernaderos, agrícolas y/o industriales.
 - Segunda/s residencia/s, tiempo vivido en cada una y proximidad de éstas a zonas de invernaderos, agrícolas y/o industriales.
 - Actividad laboral durante su vida
 - Actividad laboral de su pareja
 - Ocupación de sus progenitores durante el embarazo de los sujetos de estudio

 - c) *Exposición percibida a productos específicos: Se pidió a los sujetos que realizaran una estimación del promedio de horas semanales*
-

durante las cuales estaban en contacto con determinados productos químicos y el lugar donde solía ocurrir dicha exposición.

d) *Características antropométricas del paciente:*

- Peso, talla e Índice de Masa Corporal (IMC) que se calculaba posteriormente con los datos obtenidos de peso y talla.
- Pérdida de peso importante durante los últimos 12 meses.

e) *Condiciones de salud del paciente:*

- Enfermedades padecidas y/o actuales
- Frecuencia de visita al dentista, número y tipo de empastes dentales:
 - Tiempo transcurrido desde que le implantaron el último empaste (meses)
- Consumo de medicamentos durante los últimos 3 meses y específicamente durante la última semana, así como la causa que les llevó a tomarlos.

f) *Historia reproductiva (sólo mujeres):*

- Número de embarazos y de hijos.
- Problemas de salud al nacer de algún hijo.
- Tiempo de lactancia

g) *Estilo de vida:*

- Hábito tabáquico actual y pasado
- Cantidad promedio de bebidas alcohólicas ingeridas por semana.

g) *Aspectos relacionados con la dieta:*

- Tipo y cantidad de agua ingerida diariamente, así como la usada para cocinar.
-

- Tipo y cantidad semanal ingerida de diversos grupos de alimentos (carne, pescado, lácteos, vegetales, frutas y verduras)
- Número de latas de conserva ingeridas semanalmente.
- Variaciones en la dieta durante el último año.

III.2 METODOLOGÍA QUÍMICO ANALÍTICA

III.2.1 Obtención y codificación de las muestras de tejido adiposo

Las muestras de tejido adiposo fueron obtenidas en quirófano, durante la intervención quirúrgica. El peso aproximado de las muestras fue de 2 gramos. Los cirujanos extrajeron las muestras siguiendo el protocolo aprobado previamente por los comités de ética de ambos hospitales.

Las muestras de grasa eran guardadas en tubos de cristal, y mantenidas a una temperatura de -80°C hasta el momento de su procesado analítico. Cada una de las muestras fue identificada siguiendo una codificación numérica con el objeto de que fuera imposible relacionarlas con el sujeto de estudio durante el análisis químico, biológico y/o estadístico

III.2.2 Extracción de muestras de tejido adiposo

Antes de efectuar el análisis químico de las muestras fue necesario someterlas a un proceso de extracción química con el objeto de aislar los COPs de interés del resto de compuestos y tejidos presentes en las mismas.

Previo a la extracción, las muestras se descongelaron a temperatura ambiente. Para la extracción de los COPs a partir de las muestras de tejido adiposo, se

ha desarrollado una metodología basada en el método validado en trabajos realizados por nuestro grupo de investigación (Botella *et al.* 2004; Rivas *et al.* 2001). Para cada muestra, se siguió el protocolo que se detalla a continuación:

- Preparación de una columna de alúmina:
 - Se deseca alúmina (MERCK® 90 1.01097.1000) en horno mufla durante 4 horas a 600 °C. (HERAEUS® MR 170).
 - Se rellena una columna de vidrio Pyrex, de 6 mm de diámetro interno para cromatografía, con 0,2 g de alúmina previamente hidratada con 0,2 ml de agua, de forma que ajustamos a un grado de hidratación del 5%.
 - Se pesa entre 0,2-0,3 g de muestra descongelada, mantenida hasta su procesamiento a -80°C.
 - Se homogeniza la muestra con 20 ml de n-hexano, añadiéndolo en fracciones de 5 ml y empleando para ello un homogenizador de pistón.
 - Se pasa el homogenado a través de la columna de vidrio y el eluido se recoge en un matraz.
 - El eluido se concentra en rotavapor hasta un volumen final de 1 ml.
 - Se lleva el extracto concentrado a un tubo de ensayo pequeño, enjuagamos con n-hexano el matraz, y secamos completamente el tubo en corriente de nitrógeno.
-

III.2.3 Cromatografía de gases-espectrometría de masas en modo tándem (CG-MS/MS)

Las determinaciones químico-analíticas se llevaron a cabo en el Laboratorio Analítico Bioclínico de Almería (LAB, S.L.).

III.2.3.1 Método Cromatográfico

Para el análisis químico se empleó un sistema CG-MS/MS Saturn 2000 (Varian, Walnut Creek, CA, USA), el cuál llevaba acoplado un inyector automático, modelo Varian 8200, que realiza inyecciones de 10 μ l usando una jeringa de 100 μ l. El cromatógrafo de gases (modelo CP-3800) estaba equipado con un inyector de temperatura programada con/sin división de flujo, modelo 1079, operado en el modo de inyección de grandes volúmenes y con un sistema de control electrónico de flujo. Se usó una columna capilar, no tratada, de sílice fundido de 2 m x 0,25 mm D.I, de Supelco (Bellefonte, PA, USA), conectada a una columna analítica Factor FOUR VF-5MS 30 m x 0,25 mm D.I, 0,25 μ m de espesor de relleno marca Varian. Los electrodos de la trampa de iones tenían recubrimiento de SilChrom para reducir las interacciones químicas con las superficies.

El espectrómetro de masas trabajó en los modos de ionización de impacto electrónico (IE) e ionización química (IQ) y se seleccionó la opción MS/MS. Como gas portador se empleó Helio (pureza 99,999%) a un flujo constante de 1 ml/min. El programa de temperaturas para el inyector y el horno se resumen en la Tabla III.1 y la Tabla III.2.

Tabla III.1 Programación de temperaturas para el inyector

Temp (°C)	Rate (°C/min)	Hold (min)	Total (min)
60	0	0,5	0,5
310	100	10	13

Tabla III.2 Programación de temperaturas para el horno cromatográfico

Temp (°C)	Rate (°C/min)	Hold (min)	Total (min)
60	0	3,5	3,5
150	56	0	5,11
270	15	2	15,11
300	90	5,6	21,04

III.2.3.2 Método del patrón interno

Para identificar de forma cuantitativa los compuestos químicos se siguió el método del patrón interno. El patrón interno utilizado fue cafeína, ya que se trata de una de las sustancias químicas que mejor se adaptan al concepto de patrón interno para la determinación de los compuestos químicos seleccionados para este estudio, ya que:

- Eluye próximo a los picos de interés, pero está bien resuelto sin interferir con ellos

- Es químicamente similar a los analitos y no reacciona con ningún componente de la muestra
- Como cualquier estándar, está disponible en forma pura (99%)

La reproducibilidad para el patrón interno fue excelente y la curva de calibrado tuvo un ajuste $R^2 = 0,992$

III.2.3.3 Tiempos de Retención

Los tiempos de retención de los COPs analizados se muestran en la Tabla III.3, junto con los correspondientes parámetros que definen las curvas de calibrado, coeficientes de correlación y límite de detección.

Tabla III.3 *Tiempos de retención, curvas de calibrado, coeficientes de correlación para cada uno de los COPs analizados*

Compuesto químico	Curva de calibrado	R²
α-HCH	$y = 5,619 x + 0,321$	0,986
HCB	$y = 10,83 x + 0,067$	0,973
Dicloran	$y = 7,195 x + 0,674$	0,992
β-HCH	$y = 2,344 x + 0,257$	0,989
γ-HCH	$y = 8,564 x + 0,675$	0,953
δ-HCH	$y = 11,23 x + 0,098$	0,993
Endosulfán éter	$y = 2,689 x + 0,543$	0,998
Vinclozolina	$y = 6,821 x + 0,071$	0,999
Heptacloro	$y = 7,143 x - 0,665$	0,989
Aldrin	$y = 0,189 x - 0,074$	0,958
Dicofol	$y = 10,195 x + 0,474$	0,988
Endosulfán lactona	$y = 4,716 x + 0,349$	0,972
Heptacloro epóxido	$y = 9,452 x - 0,223$	0,976
Endosulfán alfa	$y = 3,223 x + 0,998$	0,990
p,p'-DDE	$y = 7,405 x + 0,199$	0,975
Dieldrín	$y = 7,411 x + 0,197$	0,960
PCB 77	$y = 10,867 x + 0,552$	0,990
o,p'-DDT	$y = 6,883 x + 0,073$	0,988
Endosulfán beta	$y = 1,234 x + 0,777$	0,993
PCB-53	$y = 8,989 x + 0,232$	0,962
p,p'-DDT	$y = 9,945 x + 0,111$	0,969
PCB-38	$y = 3,345 x + 0,324$	0,966
Endosulfán sulfato	$y = 7,222 x + 0,109$	0,989
Metoxicloro I	$y = 1,518 x + 0,084$	0,959
Metoxicloro II	$y = 7,443 x + 0,235$	0,955
Iprodiona	$y = 6,987 x + 0,562$	0,960
PCB 180	$y = 4,563 x + 0,738$	0,959
Mirex	$y = 2,224 x + 0,114$	0,987

III.2.3.4 Límite de Detección y Límite de Cuantificación

La determinación de los límites de detección y cuantificación se realizó en base a la definición de (McDougall *et al.* 1980).

El límite de detección se define como un número expresado en unidades de concentración (o cantidad) que describe el nivel más bajo de concentración (o cantidad) de un elemento que se puede determinar analíticamente (Long & Winefordner 1983). También se define como la “concentración neta mínima detectable” (equivalente al límite de detección), o como la concentración (o cantidad) neta verdadera de analito en el material sujeto a análisis que conducirá a la conclusión de que la concentración (o cantidad) de analito en el material analizado es mayor que la de un blanco.

El límite de cuantificación es la concentración mínima que se puede determinar con garantía en cuanto a su exactitud. A partir de este valor, se establece el intervalo lineal que corresponde al rango de concentraciones para las que se ha establecido su relación con la respuesta instrumental y que, por tanto, dará lugar al intervalo de trabajo en el que podemos trabajar cuantitativamente con la técnica. Es la cantidad más baja de analito que puede ser determinada con precisión aceptable. Se define como la concentración correspondiente a una señal de magnitud igual al blanco más tres veces la desviación estándar del blanco.

Los límites de detección y cuantificación para cada compuesto químico analizado se detallan en la Tabla III.4.

Tabla III.4 *Compuestos analizados*

COMPUESTO	LD¹(µg/L)	LC²(µg/L)
o,p'-DDT	0,09	4
p,p'-DDT	3	20
p,p'-DDE	0,05	4
Metoxicloro I	0,30	4
Metoxicloro II	4,62	20
Dicofol	0,01	4
Aldrín	0,12	4
Dieldrín	0,01	4
PCB-77	0,14	4
PCB-138	0,01	4
PCB-153	0,03	4
PCB-180	0,03	4
α-HCH	0,05	4
δ-HCH	0,16	4
γ-HCH	0,09	4
β-HCH	0,09	4
HCB	0,01	4
Iprodiona	1	20
Diclorán	0,33	4
Mírex	0,38	4
Endosulfán alfa	0,23	4
Endosulfán beta	0,11	4
Endosulfán éter	0,04	4
Endosulfán lactona	0,25	4
Endosulfán sulfato	0,80	4
Heptacloro	0,86	4
Heptacloro epóxido	7,50	20
Vinclozolina	0,67	4

1 Límite de detección; 2 Límite de cuantificación

III.2.4 Cuantificación química en muestras de tejido adiposo

Las 378 muestras de tejido adiposo obtenidas se sometieron al proceso de extracción química previamente descrito. Cada extracto seco se resuspendió en 1ml, y 0,1ml se inyectaba en el cromatografo para determinar mediante esta técnica analítica (CG-MS/MS) la concentración de los COPs de interés.

III.3 Expresión de los resultados

III.3.1 Determinación de lípidos totales en muestras de tejido adiposo

Para expresar los niveles de residuo químico por gramo de grasa se ha procedido a la determinación de los lípidos totales de cada una de las muestras, mediante método gravimétrico. Para ello se realiza una extracción líquido-líquido con una mezcla de extracción compuesta por cloroformo-metanol-ácido clorhídrico (Capilla 1973). El método de determinación es el siguiente:

- Se pesan entre 0,2-0,3 g de muestra de tejido adiposo.
 - Se homogeniza la muestra con 5ml de *mezcla extractora* (cloroformo, metanol, ácido clorhídrico 200:100:1 v/v/v) dos veces consecutivas recogiendo el extracto en 2 tubos diferentes.
 - A cada uno de ellos se le añaden 5 ml de ácido clorhídrico 0,1N.
 - Se centrifugan los dos tubos 5 minutos a 3000 rpm.
 - Se separa, con ayuda de una pipeta pasteur, la fase orgánica de cada tubo y las unificamos en un mismo vaso de precipitado pequeño previamente pesado a temperatura ambiente y perfectamente seco.
 - Se deja evaporar el contenido del vaso durante 24 horas en estufa.
-

- Por diferencia de peso entre el vaso lleno y el vacío se calcula el contenido en lípidos de la muestra.

La cantidad de materia grasa contenida en la muestra viene definida por la siguiente expresión:

$$\frac{P_1 - P_2}{P_0} = \%$$

Donde:

P_2 = peso en gramos del matraz seco.

P_1 = peso en gramos del matraz con la materia grasa.

P_0 = peso en gramos del tejido adiposo.

III.4 METODOLOGÍA BIOLÓGICA: TEST E-SCREEN

III.4.1 Líneas celulares

Se ha utilizado la línea celular de cáncer humano MCF-7. Esta línea fue establecida por Soule y colaboradores (Soule *et al.* 1973) a partir de un carcinoma de mama humano. Su gran difusión como modelo experimental de cáncer de mama puede ser atribuida a que se trata de la primera línea celular documentada como receptor estrogénico positivo (Horwitz *et al.* 1978) que responde con cambios metabólicos y estructurales a la acción de los estrógenos (Lippman *et al.* 1986). La línea celular MCF-7 presenta, además,

receptores específicos para otros agentes hormonales, entre los cuales se encuentran los andrógenos, progestágenos, glucocorticoides, vitamina D3, hormonas tiroideas, prolactina, insulina, calcitonina y factores estimuladores del crecimiento celular (Lippman *et al.* 1986).

En el presente estudio, se ha empleado el stock de las células MCF-7 BUS cedidas por el Dr. C. Sonnenschein (Tufts University, Boston, EE.UU.) y clonadas como C7MCF-7 a partir del pase 173 de la cepa MCF-7 original, cedida por el Dr. McGrath de la Michigan Cancer Foundation.

III.4.2 Medios de Cultivo

Se usaron los siguientes medios de cultivo:

- **Medio de Mantenimiento (DMEM+RF)**

Las líneas celulares MCF-7 fueron mantenidas de rutina en medio mínimo esencial con sales de Earle modificado por Dulbecco (DMEM) (GIB0, Grand Island, NY, EEUU) suplementado con el 10% de suero bovino fetal (FBS) (Hyclone, Logan, UT, EEUU), y suplementado además con el indicador de pH rojo fenol (+RF), L-Glutamina (Sigma), y bicarbonato sódico (Merck).

- **Medio Experimental (DMEM-RF)**

Como medio experimental se usó medio mínimo esencial sin la adición de rojo fenol. En este caso, para regular el pH se llevó a cabo utilizando, como tampón, bicarbonato sódico y HEPES (Sigma). El medio experimental se suplementa con 10% de suero bovino fetal desprovisto de estrógenos (10%CDFBS)

- **Medio de congelación**

El medio de congelación está compuesto por DMEM+RF suplementado con 10% FBS y entre el 7,5-10% de dimetilsulfóxido (DMSO). La adición de DMSO evita la formación de cristales de agua durante el proceso de congelación-descongelación.

III.4.3 Preparación del suero libre de estrógenos: tratamiento con carbón-dextrano

Para la preparación del suero libre de estrógenos a partir de FBS se siguieron los siguientes pasos basados en el procedimiento descrito por Soto y colaboradores (Soto *et al.* 1995).

1. Se prepara una suspensión de carbón al 5% en agua destilada según la cantidad de suero a tratar y se centrifuga a 3500 rpm durante 10 minutos. El carbón se lava y se activa con agua destilada estéril y fría. Este proceso se realiza dos veces consecutivas.
 2. Se suspende el carbón por tercera vez en agua destilada, se añade a la mezcla dextrano T70 al 0,5% y se centrifuga a 3500 rpm durante 10 minutos.
 3. Se aspira el sobrenadante (agua) y se añade el suero precipitado resultante.
 4. La mezcla de carbón-dextrano-suero se mantiene agitando a una velocidad media de 4 ciclos/minuto y a 37°C durante una hora. Transcurrido este tiempo la suspensión se centrifuga a 3500 rpm durante 20 minutos.
 5. El sobrenadante se filtra para lograr su esterilización utilizando sucesivamente filtros de 0,45 µm de tamaño de poro hasta terminar con uno de 0,22 µm que asegura la esterilidad.
-

Marcando el suero con $^3\text{H-E}_2$ se comprueba que esta metodología permite extraer el 99% de los esteroides sexuales presentes en el suero. Los niveles de estradiol tras el tratamiento con carbón-dextrano, medidos utilizando técnicas de radioinmunoensayo, fueron menores de 0,01 pg/ml (Soto *et al.* 1995).

El suero libre de estrógenos y alícuotado se almacena a -20°C hasta su uso. Muestras de este suero alícuotadas mantienen sus propiedades incluso un año después de ser almacenado.

III.4.4 Congelación-descongelación de líneas celulares

Para mantener las líneas celulares congeladas y evitar cualquier daño a la estructura celular derivado de este proceso se siguieron los siguientes pasos:

1. Se aspira el medio de cultivo de cajas semiconfluentes y se lava con tripsina EDTA.
2. Una vez despegado el tapiz celular se neutraliza la suspensión celular en el medio de mantenimiento habitual y se centrifuga para obtener el precipitado celular.
3. Las células obtenidas se resuspenden en el medio de congelación descrito con anterioridad y se distribuyen en viales de congelación para nitrógeno líquido, utilizando un protocolo estándar que procura el descenso gradual de la temperatura.

Para descongelar líneas celulares se elige el vial congelado que se necesite y se mantiene a 37°C hasta que el bloque esté completamente líquido. La suspensión celular se resuspende en medio de cultivo de mantenimiento (preferiblemente al 10% de FBS) y se centrifuga, con el fin de eliminar el DMSO contenido en el medio de congelación en el que se mantenía, y anteriormente

descrito. Si el precipitado es muy grande, la suspensión se distribuye en dos cajas de cultivo T-25 y si no lo es, solamente en una.

III.4.5 El bioensayo E-SCREEN

El test E-Screen se realizó siguiendo la metodología previamente descrita por Soto y colaboradores (Soto *et al.* 1992) y modificada por Villalobos (Villalobos *et al.* 1995). Células MCF-7 en confluencia fueron tripsinizadas y alícuotas de 1 ml de la suspensión celular se sembraron en placas de 48 pocillos (Limbro, McLean, VA) a una concentración de entre 20,000-30,000 células por pocillo, en medio de mantenimiento. Tras 24 horas, lo que permite su adhesión al soporte plástico de la placa, se retira el medio de mantenimiento y se sustituye por medio experimental. En este momento se añaden los compuestos a testar y estradiol-17 β (control positivo). El ensayo finaliza tras 144 horas de subcultivo (fase exponencial) mediante la aspiración del medio y fijación de las células para su tinción con sulforrodamina-B (SRB).

El bioensayo E-Screen presenta ciertas características que lo hacen el método de elección para medir la estrogenicidad en los extractos biológicos, como son:

- Crecimiento celular óptimo, permitiendo el cultivo durante todo el experimento sin necesidad de cambiar el medio y sin que éste se pierda por evaporación,
- Expansión aritmética de los clones celulares, que proliferan de forma exponencial durante los días que dura el experimento.

El test podrá llevarse a cabo con éxito siempre que se realice cumpliendo unos criterios determinados, el cultivo y mantenimiento en condiciones muy precisas de las células MCF-7 (Ibarluzea *et al.* 2004; Soto *et al.* 1992) la selección

estricta de los clones celulares de probada dependencia hormonal (Villalobos *et al.* 1995) y el establecimiento de un protocolo adecuado.

III.4.6 Cuantificación de la proliferación celular: Método de la sulforrodamina-B

Se siguió la metodología descrita previamente por Skehan y colaboradores en 1990, ligeramente modificada por Villalobos y colaboradores en 1995. El protocolo fue el siguiente:

1. Una vez terminado el experimento tras 144 horas, aspirar el medio, lavar con 1 ml de PBS, a temperatura ambiente cada pocillo (añadiéndolo suavemente por las paredes del pocillo para evitar despejar las células). Aspirar bien el sobrenadante.
 2. Disponer las placas sobre hielo y añadir suavemente 200 μ l TCA al 10 % frío (sin dejar nunca secar las células). Incubar durante 20-30 min para fijar bien las células al soporte.
 3. Eliminar el TCA por decantación y lavar suavemente con agua corriente fría varias veces.
 4. Invertir las placas y dejar secar completamente. (Podemos acelerar el secado colocando las placas en incubador a 37°C).
 5. Añadir 400 μ l de una solución de sulforrodamina B (Sigma S-9012) al 0,4 % (peso/vol) en 1% (vol/vol) de ácido acético. Es necesario realizar la operación en la mayor oscuridad posible ya que la SRB es
-

fotosensible. Dejar incubando en oscuridad a temperatura ambiente 20 minutos.

6. Decantar el colorante y lavar los pocillos varias veces con ácido acético al 1% (vol/vol). Asegurarse de eliminar cualquier traza de colorante que no esté unido a las células.
7. Dejar secar bien las placas siempre preservando de luz. Cubrir con papel de aluminio.
8. Añadir 500 µl de TRIS-BASE 10 mM (pH=10,5) y disolver colorante agitándolo suavemente.
9. Alicuotar un triplicado de 100 µl de cada pocillo a placas de 96 pocillos.
10. Medir absorbancia a 492nm en espectrofotómetro (Titertek Multiskan).

Los resultados de densidad óptica obtenidos se convierten en número de células utilizando una recta patrón previamente construida para la línea celular utilizada, la cual se detalla en el siguiente apartado.

III.4.7 Cálculo de los equivalentes de estradiol (Eq)

Para el cálculo de los equivalentes de estradiol obtenidos debemos tener en cuenta tres conceptos que se pueden calcular a partir de los resultados de proliferación celular:

- *Tasa máxima de proliferación celular o efecto proliferativo (EP):* relación entre la máxima tasa de proliferación obtenida para cada compuesto y la tasa de proliferación del control de estradiol.
-

- *Eficacia proliferativa relativa (EPR)*: Relación entre la tasa máxima de proliferación celular obtenida para cada compuesto y la tasa máxima de proliferación celular alcanzada por el estradiol-17 β (que se sitúa generalmente entorno a $6,2 \pm 0,3$ veces por sobre el control). El valor resultante se expresa en tanto por ciento, estimando el 100% para el estradiol-17 β .
- *Potencia Proliferativa Relativa (PPR)*: Relación entre la concentración a la cual el producto testado presenta máxima capacidad proliferativa y aquella a la que el estradiol-17 β presenta su máximo EP. El valor resultante se expresa en tanto por ciento, estimando el 100% para el estradiol-17 β .

Si un xenoestrógeno presenta una EPR entre 80 y 100, se le considera agonista completo, mientras que si el valor se encuentra alrededor de 1 se estima que no posee actividad estrogénica, para valores intermedios se habla de agonistas parciales.

Para estimar la concentración de estradiol que produciría un efecto similar al observado en nuestras muestras debemos expresar la actividad biológica de las mismas en unidades de equivalentes de estradiol (Eeq). Para ello los resultados se extrapolan en una recta patrón previamente elaborada, en la que se representa el EPR obtenido por incrementos graduales en la concentración de estradiol. Esta recta se construye con valores crecientes de concentración de estradiol desde 10^{-14} a 10^{-8} pM. Tras su obtención se procede a su transformación logarítmica con el objeto de mejorar la extrapolación de los resultados de una curva sigmoideal a una representación recta.

Las dos curvas estándar se detallan en la Figura III.1 y la Figura III.2.

Figura III.1 Curva estándar de estradiol

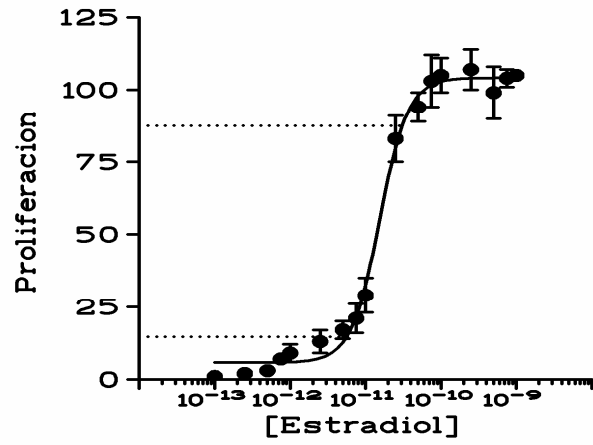
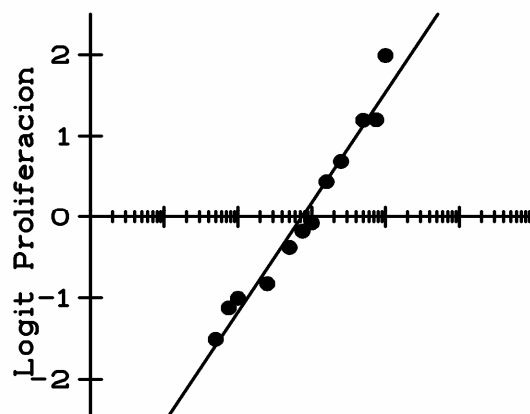


Figura III.2 Transformación logarítmica de la curva estándar de estradiol



Tras la extrapolación en la curva obtenemos directamente el valor de actividad estrogénica expresada en unidades de Eeq, los cuales pueden ser posteriormente corregidos por el contenido lipídico de cada muestra. Este estimador de la actividad estrogénica, conocido como carga *estrogénica total efectiva* o *total effective xenoestrogen burden* (TEXB) es un biomarcador de exposición que ha resultado de mucha utilidad en distintos estudios epidemiológicos llevados a cabo por nuestro grupo de investigación (Ibarluzea *et al.* 2004; Fernández *et al.* 2007c) ya que va más allá de la cuantificación individual de los contaminantes químicos (COPs) ambientales contenidos en las muestras biológicas, ya que mide la actividad biológica resultante de la mezcla de los mismos.

III.4.8 Procedimiento de análisis biológico de las muestras

El bioensayo E-SCREEN se llevó a cabo sobre las 387 muestras de tejido adiposo usadas para el análisis químico. Una vez sometidas a extracción química, el extracto seco era resuspendido en 0,1 ml de etanol, que se resuspendía en 5 ml de medio de cultivo experimental suplementado con el 10% de CDHuS, se esterilizaba con filtro de tamaño de poro de 0,22 μm y se realizaban diluciones en medio de cultivo de 1:1, 1:5 y 1:10 con objeto de impedir que los efectos tóxicos de las muestras enmascararan actividades estrogénicas o antiestrogénicas. Las diluciones obtenidas se sometieron, finalmente, al test junto a grupos celulares no tratados (control) y grupos celulares expuestos a estradiol a concentraciones de 10 pM.

Por otro lado se seleccionaron, con el objetivo de detectar posibles interacciones entre hormonas endógenas y COPs, 50 muestras de tejido adiposo, las cuales se volvieron a extraer por el mismo procedimiento químico

y los extractos eran fraccionados por HPLC mediante el proceso descrito a continuación. Mediante HPLC y utilizando la metodología puesta a punto por nuestro grupo de investigación es posible separar las moléculas organocloradas con actividad estrogénica de compuestos mas hidrosolubles (hormonas naturales y aditivos y monómeros de plásticos como los bifenoles y alquilfenoles), lo que permite diferenciar la actividad hormonal de diferentes compuestos presentes en la misma muestra al obtener dos fracciones que se identifican así: 1) fracción α que se colecta durante los primeros 11 minutos y contiene los compuestos organohalogenados; 2) fracción β que se colecta entre los minutos 13 y 25 y contiene las hormonas naturales y otros compuestos no halogenados tipo alquilfenoles y bisfenoles. Ambas fracciones tambien se ensayan en el test E-Screen.

III.5 Análisis estadístico de los resultados

EL análisis estadístico de los resultados se llevó a cabo usando el programa informático SPSS 14.00 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Para el estudio de las concentraciones de los compuestos medidos, cuando un dato de concentración cromatográfica estaba situado por debajo del límite de detección (LD), este era sustituido por un número aleatorio comprendido entre 0 y el límite de detección para ese compuesto.

Para todas las variables de los resultados analíticos se llevó a cabo una transformación a su logaritmo neperiano con el objetivo de aproximar lo más posible la distribución de los resultados a la normalidad.

En el análisis bivalente, para evaluar las diferencias de concentraciones de los compuestos químicos investigados y de los valores de TEXB obtenidos, entre

los diferentes grupos, se usaron las pruebas no paramétricas de Mann-Whitney, de Kruskal Wallis y correlación de Spearman.

Para llevar a cabo el análisis de regresión multivariante se usó la técnica paso a paso hacia atrás, introduciendo primero todas las variables consideradas como importantes en el modelo (aquellas que habían resultado con significación estadística en el análisis bivariante y las consideradas de interés en otros estudios epidemiológicos similares) y eliminando progresivamente las que carecían de significación estadística. A su vez, se estudió la existencia de posibles interacciones entre variables que pudieran influir sobre el modelo final. Todas las variables que aparecen en este análisis se estudiaron previamente mediante análisis bivariante, aunque algunas de ellas fueron agrupadas en un número menor de categorías para mejorar la interpretación de los resultados del análisis.

Todas las variables susceptibles de relación con la concentración de COPs obtenidas a partir del cuestionario epidemiológico e historia clínica se describen a continuación. También se recogen las variables referentes al análisis químico y biológico. En el capítulo de análisis estadístico que se muestra en el apartado de resultados de esta tesis doctoral sólo se recogen las variables que se consideraron importantes sobre la concentración de COPs, tanto por los datos obtenidos en la revisión bibliográfica realizada para este trabajo, como por el análisis estadístico de los resultados realizado en el presente estudio, por eso algunas variables recogidas en el cuestionario epidemiológico no aparecen reflejadas en dicho análisis.

III.5.1 Variables referentes a las características sociodemográficas de la población de estudio

- *Edad*, variable continua calculada como años cumplidos hasta la fecha de la intervención. Para el análisis multivariante, esta variable se centró por su valor medio, es decir, a cada valor de edad se le restó 50 años, con el objeto de mejorar la interpretación de resultados.

- *Sexo*, variable dicotómica (hombre/mujer).

- *Motivo de la intervención quirúrgica*, esta variable se recodificó en las siguientes categorías: colelitiasis, hernias, sinus pilonidal, varices, cesárea, prótesis, otros.

- *Nivel de estudios*, esta variable se categorizó en: sin estudios/primaria incompleta, estudios primarios, estudios secundarios/superior.

- *Actividad laboral*, se recodificó en forma de variables dicotómicas (sí/no) que explicaban el hecho de haber trabajado o no durante, al menos 10 años de su vida, en alguna actividad relacionada con cada una de las cuatro categorías profesionales establecidas como potencialmente relacionadas con exposición a COPs. Debido a la naturaleza de esta remodificación, un mismo sujeto puede estar incluido en más de una categoría "sí" de estas variables.

- *Proximidad de la residencia habitual a tres zonas de exposición potencial a COPs (agricultura, invernaderos, e industria)*. Esta variable se recodificó de dos formas:

- *Variable dicotómica (sí/no)*: en función de haber declarado residir o no cerca de cada una de las zonas de exposición, considerándose que un sujeto reside cerca de una zona cuando lo hace a una distancia inferior a 6 Km.
 - *Variable categórica*, en la que la distancia a zonas de exposición potencial se recodificó en las siguientes categorías: menos de 100 metros, entre 100 y 1000 metros, más de 1000 metros.
-

- *Actividad laboral de los progenitores durante el embarazo del sujeto de estudio*, se recogió en forma de dos variables:
 - *Actividad laboral de la madre*, variable categórica recodificada en las siguientes categorías: ama de casa, actividad agrícola, otros.
 - *Actividad laboral del padre*, variable categórica recodificada en las siguientes categorías: construcción, actividad agrícola, otros.
- *Exposición percibida a compuestos químicos*, se recogió, en forma de variables dicotómicas (sí/no), si los sujetos consideraban estar o no expuestos durante, al menos tres horas semanales, a cada uno de los productos químicos considerados como fuente potencial de exposición a COPs.

III.5.2 Variables referentes a las características antropométricas

- *Índice de Masa Corporal (IMC)*, variable continua calculada como el peso (kilogramos) dividido entre la altura (metros) elevada al cuadrado. Para el análisis multivariante, esta variable se centró por su valor medio, es decir, a cada valor de IMC se le restó 27 Kg/m², con el objeto de mejorar la interpretación de resultados.

III.5.3 Variables referentes a la historia reproductiva

- *Número de hijos*, variable continua que indica el número de hijos que la mujer tiene en el momento de la intervención.
-

- *Número de meses de lactancia*, variable continua, se expresó como la media de los meses de lactancia para todos sus hijos.
- *Hijo o hija con algún problema de salud al nacer*, se recogió de forma dicotómica (sí/no), si alguno de sus hijos había tenido algún problema de salud en el momento del nacimiento.
- *Estado menopáusico*, variable dicotómica (premenopáusica-posmenopáusica), se consideró que una mujer era posmenopáusica cuando no había tenido menstruación en los últimos doce meses. Las mujeres perimenopáusicas se agruparon con las premenopáusicas.
- *Uso de anticonceptivos orales (AO)*, variable dicotómica (si/no), en función de si la mujer había usado AO alguna vez en su vida.

III.5.4 Variables referentes al estilo de vida

- *Hábito tabáquico*, se recogió en forma de dos variables:
 - Hábito tabáquico actual, variable dicotómica (fumador/no fumador).
 - Hábito tabáquico pasado (no fumador/exfumador).
 - *Consumo de agua*, variable continua que expresa el número de vasos de agua ingeridos diariamente.
 - *Consumo de alimentos*, se recogió en forma de variables categóricas el consumo de diversos grupos de alimentos, dependiendo del grupo la información se recogió en tres tipos de variables:
 - *Consumo habitual de un grupo de alimentos*, variable dicotómica (sí/no). El concepto de sujeto consumidor habitual se describe, para cada grupo de alimentos, en el análisis descriptivo del capítulo de Resultados.
 - Frecuencia de consumo, variable categórica, se recoge la frecuencia semanal de consumo de un tipo de alimentos.
-

Las diferentes categorías para cada grupo se explican en el análisis descriptivo del capítulo de Resultados.

- Tipo de alimento consumido, variable categórica, se usaba cuando, dentro de un mismo grupo de alimentos, interesaba discriminar entre varias categorías diferentes. Al igual que las anteriores las diversas categorías usadas para cada grupo de alimentos se explican en el análisis descriptivo del capítulo de resultados.

III.5.5 Variables del análisis químico

- *Concentración de cada uno de los COPs analizados en el tejido*

adiposo: variable cuantitativa continua expresada en ng/gramo de lípido (ng/g lípido), obtenida para los COPs analizados: HCB, PCB-138, PCB-153, PCB-180, β -HCH, *p,p'*-DDE.

- *Porcentaje lipídico de las muestras de tejido adiposo*, variable cuantitativa continua. Esta variable se calculó en la forma desarrollada en el apartado III.3.1 relativo a determinación de lípidos totales de las muestras de tejido adiposo.

III.5.6 Variables del análisis biológico

- *TEXB*: se refiere a la carga estrogénica total efectiva de cada una de las muestras de tejido adiposo y está expresada en unidades de equivalentes de estradiol (pM) por gramo de grasa (pM Eeq/g). Los valores de equivalentes de estradiol están corregidos por el porcentaje lipídico de cada una de las muestras de tejido adiposo. Variable cuantitativa continua.

IV. Resultados

IV.1 PARTICIPACIÓN, CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN Y COMPUESTOS DETECTADOS

IV.1.1 Participación

Durante el período de reclutamiento (Julio 2003 - Mayo 2004) se contactó con un total de 420 pacientes susceptibles de entrar en el estudio. De este conjunto se descartaron un total de 33 personas, bien por haber rechazado participar tras ser informados, o bien por no cumplir alguno de los criterios de inclusión establecidos (ser mayor de 16 años, haber residido en la provincia de Granada al menos 10 años, no padecer cáncer ni patologías homono-dependientes y no estar bajo tratamiento hormonal). La muestra final está formada por 387 sujetos, que se distribuyen entre las zonas de estudio conforme a lo recogido en la Tabla IV.1.

Tabla IV.1 Distribución de los sujetos seleccionados y no seleccionados

	Motril n(%)	Granada n(%)	Total n(%)
Población elegible	212 (100)	208 (100)	420 (100)
Rechazaron participar	10 (4,7)	12 (5,8)	22 (5,2)
No cumplen criterios	4 (1,9)	7 (3,4)	11 (2,6)
Población final	198 (93,4)	189 (90,9)	387 (92,1)

Las características de los sujetos que finalmente no fueron seleccionados para el estudio se resumen, en comparación con los sujetos seleccionados, en la Tabla IV.2.

Tabla IV.2 Características de los sujetos seleccionados y no seleccionados

	Seleccionados	No seleccionados
Total sujetos n (%)	387 (94,6)	22 (5,4)
Edad (años) <i>media</i> \pm DT ¹	50,7 \pm 17,1	45.1 \pm 34,3
Sexo n (%):		
Hombres	197 (50,9)	12 (54,5)
Mujeres	190 (49,1)	10 (45,5)
Motivo de la intervención n (%):		
Colelitiasis	66 (17,0)	4 (18,2)
Hernias	143 (36,8)	9 (40,9)
Sinus Pilonidal	19 (5,1)	2 (9,1)
Varices	46 (12,2)	1 (4,5)
Cesárea	8 (2,1)	1 (4,5)
Prótesis	12 (3,1)	2 (9,1)
Otros	93 (23,7)	3 (13,6)

¹ Desviación típica:

Los sujetos no seleccionados suponen un 5,4% del total de sujetos contactados en el estudio. A pesar de que sólo se dispone de información acerca de la edad

y el sexo de los sujetos seleccionados, puede observarse que no difieren significativamente de la muestra incluida en el estudio.

IV.1.2 Caracterización de la población de estudio

En los apartados siguientes se presenta un análisis descriptivo de las principales características de la población, conforme a criterios antropométricos, sociodemográficos, ocupacionales y de estilos de vida, recogidos mediante cuestionario epidemiológico (Anexo I).

IV.1.3 Hospitales de reclutamiento de los pacientes

Siguiendo el planteamiento de este trabajo, se buscó reclutar el mismo número de sujetos en ambos hospitales. Finalmente se obtuvo un número ligeramente superior de pacientes en el Hospital de Motril (201) que en Granada (186) (Tabla IV.3). Estas diferencias no son estadísticamente significativas ni en la muestra total ni estratificando por sexos.

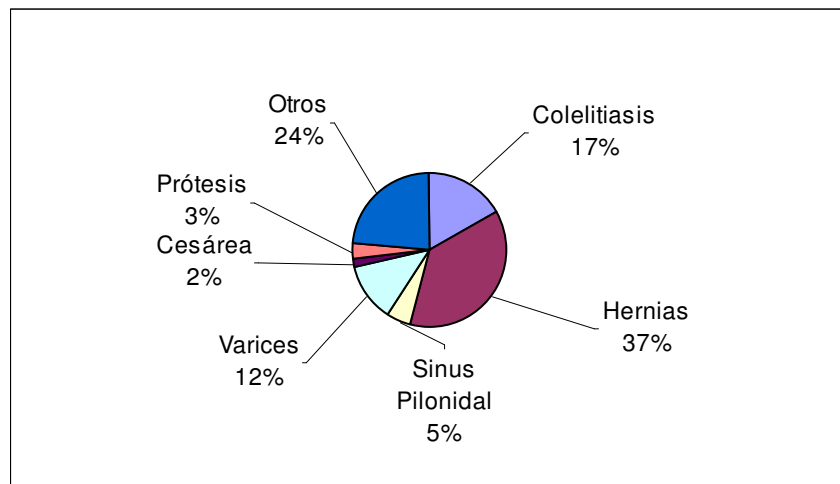
Tabla IV.3 *Distribución de la población por hospital de reclutamiento*

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
Granada	186	48,1%	105	53,3%	81	42,6%
Motril	201	51,9%	92	46,7%	109	57,3%
Total	186	48,1%	201	51,9%	387	100%

IV.1.4 Motivo de la intervención quirúrgica

Con respecto al motivo por el cual los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente (Figura III.3), predominó la cirugía abdominal, los motivos de intervención más frecuentes fueron diversas clases de hernias abdominales (38,0%) y colelitiasis (ATSDR 1987).

Figura III.3 Motivo de la intervención quirúrgica



IV.1.5 Sexo

La Tabla IV.4 muestra la distribución de la población por sexos, para el conjunto total y estratificando por hospital de reclutamiento. Se puede observar una distribución de la población muy similar en ambos sexos entre los dos centros de reclutamiento, aunque existe una proporción ligeramente mayor de hombres entre la población reclutada en Granada, invirtiéndose esta relación

en la población de Motril, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Tabla IV.4 *Distribución por sexos de la población de estudio*

	Total		Granada		Motril	
	n	%	n	%	n	%
Hombres	197	50,9	105	56,4	92	45,77
Mujeres	190	49,1	81	43,5	109	54,23

IV.1.6 Edad en el momento de la entrevista

La edad de cada individuo fue recogida en forma de variable continua y expresada en años (Tabla IV.5). La media para la población total fue de 50,7 ± 17,1 años.

Tabla IV.5 *Edad (años). Medidas de tendencia central*

	Media	D.T,	Mediana	IC95%	
Hombres	50,8	17,5	53,0	48,4	53,3
Mujeres	50,6	16,7	51,0	48,2	53,0
Total	50,7	17,1	52,0	49,0	52,4

DT: Desviación típica; IC: Intervalo de confianza

Observando la distribución de la población por grupos de edad (Figura III.4) y los resultados de la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, aplicando la corrección de Lilliefords (Tabla IV.6), se puede concluir que la distribución de la variable edad en nuestra población de estudio se aproxima a la normalidad.

Figura III.4 Histograma de edad en el momento de la entrevista

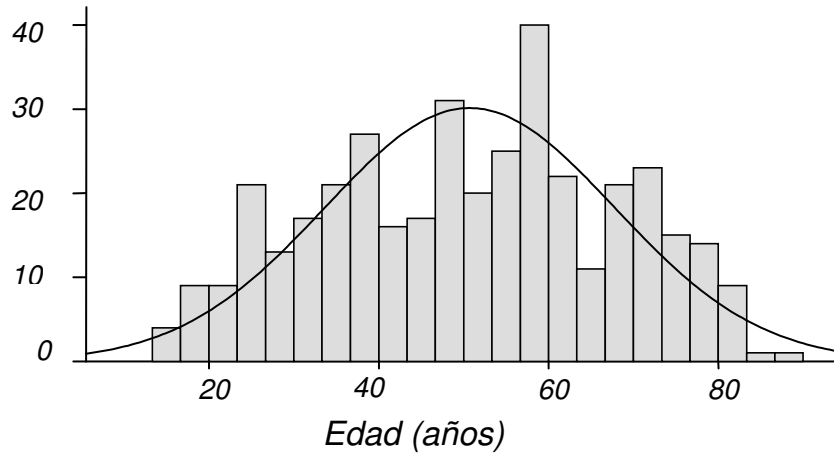


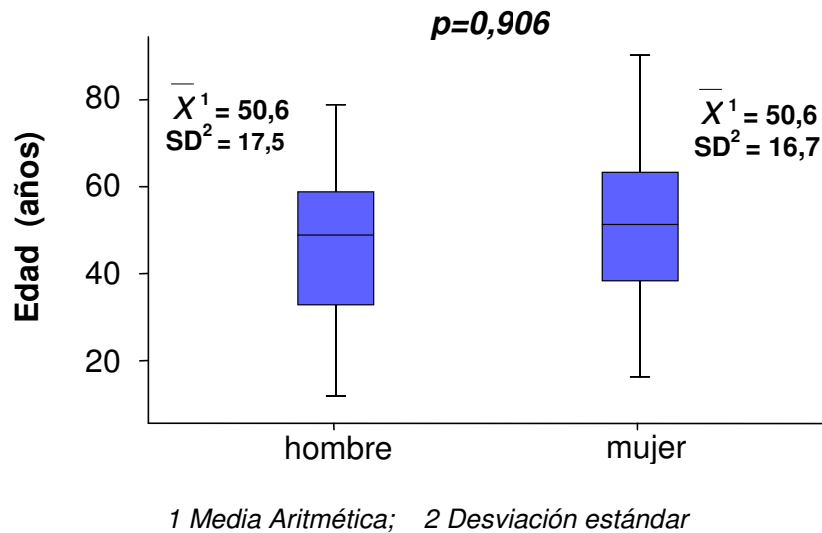
Tabla IV.6 Edad. Prueba de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ¹		
	Estadístico	GL ²	Sig.
Hombres	0,066	190	0,045
Mujeres	0,063	197	0,054
Total	0,058	387	0,004

¹ Aplicando la corrección de Lilliefords; GL: Grados de libertad

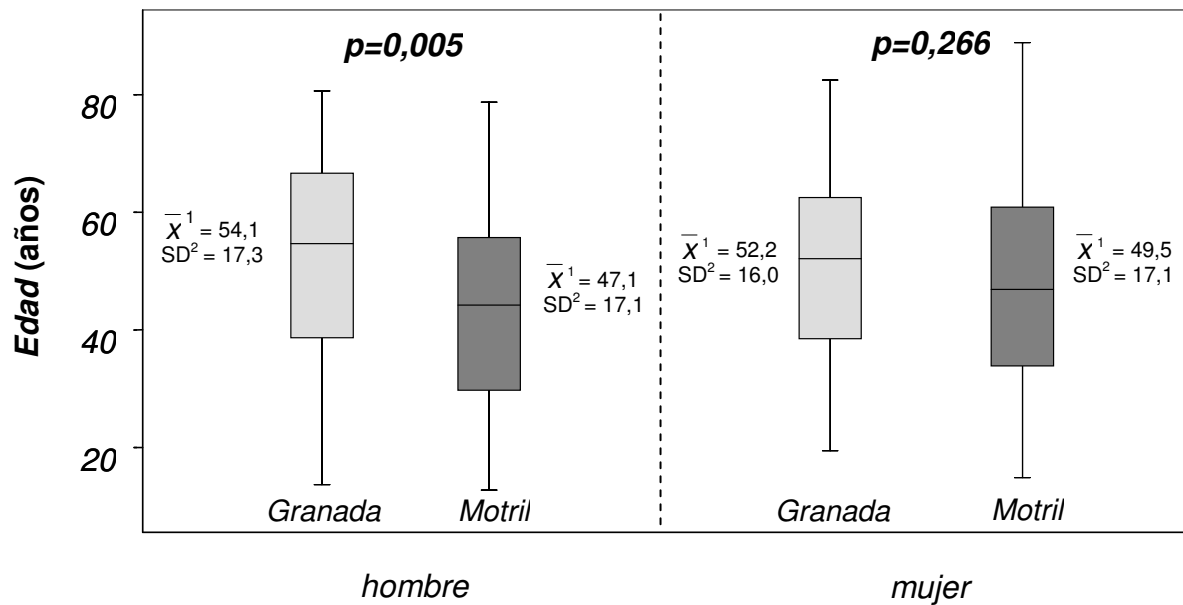
Estratificando por sexo, se aprecia una distribución muy similar de la edad en hombres y mujeres, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Figura III.5).

Figura III.5 Diagrama de cajas de edad (años) estratificado por sexos.



Si, además, se estratifica por hospital de reclutamiento, se puede observar que la edad es significativamente superior ($p=0,005$) entre los hombres reclutados en Granada en comparación con los de Motril, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de mujeres reclutadas en ambos centros (Figura III.6).

Figura III.6 Diagrama de cajas de edad (años) estratificando por hospital de reclutamiento y por sexo.



1 Media Aritmética; 2 Desviación estándar

IV.1.6.1 Índice de Masa Corporal (IMC)

La media de IMC de la población reclutada se encuentra en la categoría de sobrepeso, según la clasificación de la OMS (Tabla IV.7) (WHO 1995a).

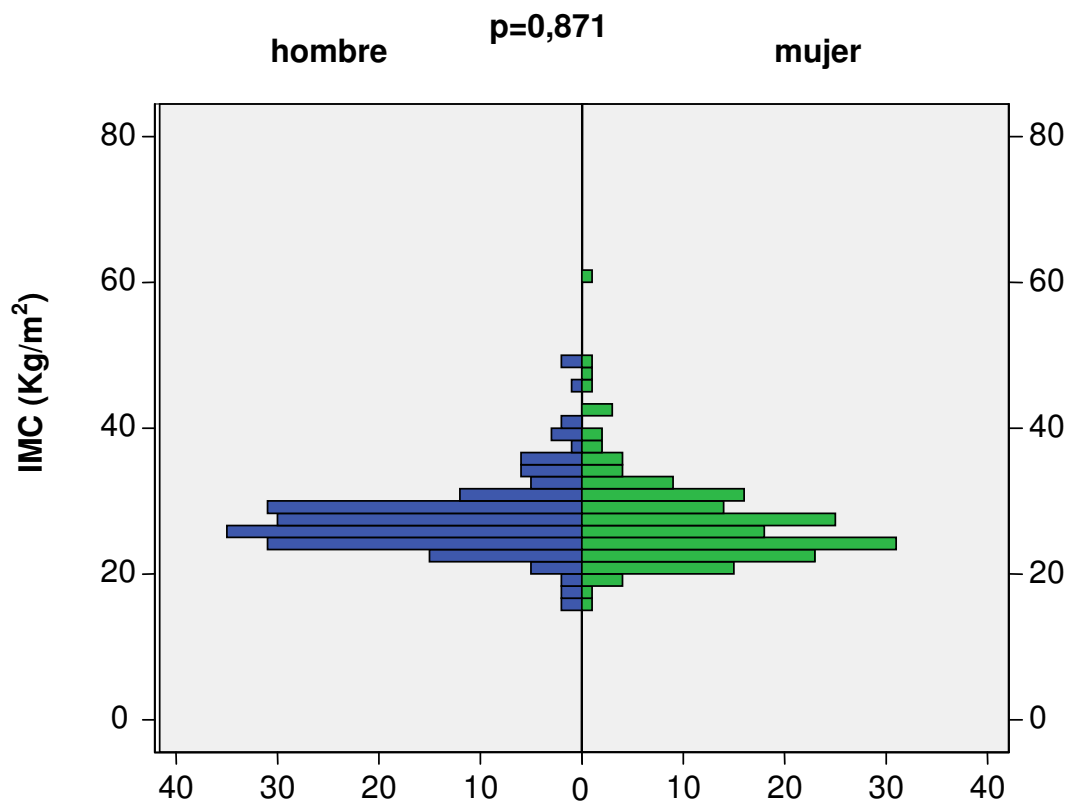
Tabla IV.7 IMC (Kg/m^2). Medidas de tendencia central

	Media	Mediana	D.T,	IC 95%	
Hombres	27,5	27,0	5,0	26,7	28,2
Mujeres	27,4	26,2	6,1	26,5	28,3
Total	27,4	26,6	5,5	26,8	28,0

DT: Desviación típica; IC Intervalo de confianza

Si tenemos en cuenta los valores del IMC estratificando por sexos, no se aprecian patrones significativamente diferentes ($p=0,871$) en hombres y en mujeres, según se muestra en la Figura III.7.

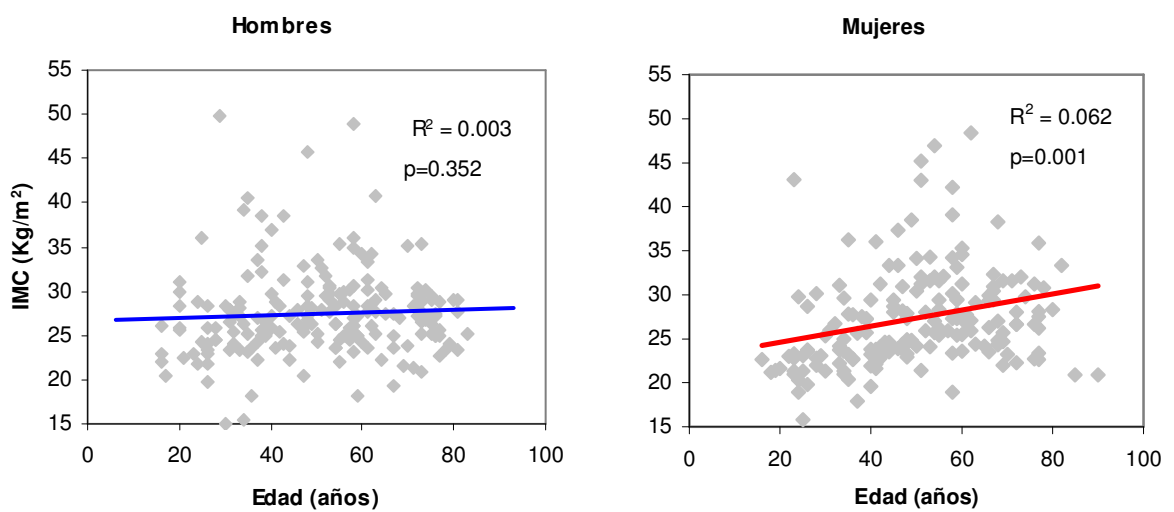
Figura III.7 Distribución del IMC estratificado por sexos.



Cuando se analiza el grado de correlación entre el IMC y la edad en el conjunto de la población, se encuentra una correlación significativa ($p<0,001$, coeficiente de Spearman = 0,236). Estratificando por sexo (Figura III.8), la población femenina presenta una correlación entre las dos variables de 0,362 (Coeficiente de Spearman), que, además, es estadísticamente significativa ($p<0,001$). En hombres, el análisis muestra una correlación no significativa. Por tanto, habrá que tener en cuenta una posible interacción entre edad e IMC

como variable predictora de las concentraciones de COPs medidos, especialmente en el caso de la población femenina.

Figura III.8 Representación gráfica de la correlación entre edad e IMC



Junto con el peso y la altura del paciente se recogió, en forma de variable dicotómica (sí/no) la pérdida de peso de forma significativa durante el último año (Tabla IV.8). Asimismo, en el caso que respondieran afirmativamente, se preguntó sobre la cantidad de peso aproximada que había perdido (Tabla IV.9).

Tabla IV.8 Pérdida de peso en el último año

	Hombres		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	%
No	122	61,9	103	54,2	225	58,1
Sí	75	38,1	86	45,3	161	41,6

Tabla IV.9 Cantidad de peso perdida (Kg)

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
0	225	58,1	122	61,9	103	54,2
0 - 4	61	15,8	25	12,7	36	18,9
4 - 6	30	7,8	18	9,1	12	6,3
> 6	68	17,6	31	15,7	37	19,5

IV.1.6.2 Proximidad de la residencia habitual a zonas de exposición potencial

Teniendo en cuenta el objetivo del estudio, se preguntó a los sujetos acerca de la localización de la residencia habitual, con especial hincapié en la proximidad de la misma a zonas y/o actividades potencialmente generadoras de exposición a COPs, tales como: proximidad a zonas con actividad agrícola, zonas industriales y zonas con invernaderos.

Se pidió a los sujetos que declararon residir de forma habitual en la cercanía de zonas con un riesgo potencialmente más alto de exposición a COPs, (agricultura, invernaderos y actividad industrial) que realizaran una estimación

de la distancia a la que se encuentra su residencia de dichas zonas. El haber declarado vivir cerca de alguna actividad no excluye la posibilidad de estar incluido en alguna de las otras dos categorías.

En la Tabla IV.10 se muestra el análisis descriptivo del número de personas que declararon vivir cerca de cada una de las zonas de exposición potencial, así como la distancia estimada de su residencia a dichas zonas. En la Tabla IV.12 y Tabla IV.11 se muestra el mismo análisis estratificando por sexos.

Tabla IV.10 Distancia (Km) de la residencia habitual a zonas de exposición potencial. Medidas de tendencia central. Población total

	n (%)	Media	DT ¹	Mediana	Mínimo	Máximo
Invernaderos	69 (18,1)	1,43	1,30	1,00	0,00	6,00
Agricultura	216 (55,2)	0,42	0,74	1,00	0,00	6,00
Industrial	132 (34,8)	0,79	1,06	0,50	0,00	5,00

¹ Desviación típica

Tabla IV.11 Distancia (Km) de la residencia habitual a zonas de exposición potencial entre la población masculina. Medidas de tendencia central

	n (%)	Media	DT ¹	Mediana	Mínimo	Máximo
Invernaderos	31 (19,3)	1,46	1,25	1,00	0,01	5,00
Agricultura	101 (51,2)	0,44	0,63	0,10	0,00	3,00
Industrial	72 (37,4)	0,82	1,19	0,50	0,00	5,00

¹ Desviación típica

Tabla IV.12 Distancia (Km) de la residencia habitual a zonas de exposición potencial entre la población femenina. Medidas de tendencia central

	n (%)	Media	DT ¹	Mediana	Mínimo	Máximo
Invernaderos	38 (20)	1,40	1,36	1,00	0,00	6,00
Agricultura	115 (61)	0,41	0,82	0,05	0,00	6,00
Industrial	60 (32)	0,74	0,88	0,50	0,00	5,00

¹ Desviación típica

Las variables de distancia a zonas de exposición potencial fueron recodificadas posteriormente de cara a la construcción de modelos en el análisis multivariante, de forma que se crearon variables categóricas a partir de ellas.

IV.1.6.3 Actividad laboral

Debido a la gran variabilidad en cuanto al número de actividades laborales declarado, se seleccionaron, por separado, las categorías profesionales de mayor relevancia para la exposición a COPs, creando variables dicotómicas que explicaban el haber trabajado o no en dicha profesión. En esas variables se diferenciaron los sujetos que habían trabajado, durante más de 10 años a lo largo de su vida en una categoría profesional, de aquellos que no lo habían hecho. El objetivo de esta clasificación es tener en cuenta la exposición ocupacional que el sujeto había sufrido históricamente, y no sólo la derivada del trabajo actual. La distribución final de nuestra población entorno a estas variables se muestra en la Tabla IV.13. El hecho de que una persona pertenezca a una categoría no es excluyente de quedar incluida en otra.

Tabla IV.13 Distribución de la población en función de haber trabajado en actividades laborales de riesgo potencial

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
Agricultura	145	37,5	83	42,1	62	32,6
Construcción	55	14,2	54	27,4	1	0,5
Hostelería	31	8,0	14	7,1	17	8,9
Actividad industrial	55	14,2	41	20,8	14	7,4

* Las categorías profesionales recogidas no son excluyentes, es decir, una misma persona puede estar incluida en más de una categoría.

IV.1.6.4 Actividad laboral de sus progenitores durante el embarazo

Se recogió la actividad laboral que desempeñaban los progenitores de los participantes en el estudio, durante el embarazo de los mismos, con el objeto de investigar la influencia de una posible exposición trasplacentaria durante este período sobre los niveles bioacumulados de COPs, así como la influencia del ámbito familiar sobre los mismos.

La actividad laboral de la madre de cada sujeto de estudio, durante el tiempo que duró el embarazo, se recodificó en las tres categorías profesionales que se muestran a continuación (Tabla IV.14), atendiendo a criterios de mayor representatividad.

Tabla IV.14 Actividad laboral de la madre durante el embarazo

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
Ama de casa	279	72,1	141	71,6	138	72,6
Agricultura	51	13,2	24	12,2	27	14,2
Otros	57	14,7	32	16,2	25	13,2

Asimismo, la actividad laboral del padre de cada sujeto de estudio durante el tiempo que duró el embarazo se recodificó en las tres categorías profesionales que se muestran a continuación (Tabla IV.15), atendiendo a las mismas razones que se han expuesto anteriormente.

Tabla IV.15 *Actividad laboral del padre durante el embarazo*

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
Construcción	35	9,0	18	9,1	17	8,9
Agricultura	177	45,7	82	41,6	95	50,0
Otros	175	45,2	97	49,2	78	41,1

IV.1.6.5 Exposición percibida a compuestos químicos

En la Tabla IV.16 se muestra la distribución de la población en cuanto a exposición percibida a determinados productos químicos. Se consideró que una persona estaba expuesta a un compuesto químico concreto cuando declaraba estar en contacto con éste durante, al menos, tres horas a la semana.

Tabla IV.16 *Exposición percibida a productos químicos*

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
Humos del plástico	45	11,6	25	12,7	20	10,5
Productos de limpieza	246	63,6	62	31,5	184	96,8
Disolventes orgánicos	51	13,2	35	17,8	16	8,4
Pinturas	69	17,8	41	20,8	28	14,7
Tinta de imprenta	33	8,5	20	10,2	13	6,8
Tintes y pigmentos	74	19,1	12	6,1	62	32,6
Pesticidas	111	28,7	80	40,6	31	16,3
Metales pesados	12	3,1	11	5,6	1	0,5

Se observa una mayor prevalencia de los hombres que han estado en contacto con estos compuestos, salvo para las categorías productos de limpieza y de tintes y pigmentos.

IV.1.6.6 Nivel de estudios

La distribución de población en cuanto a nivel de estudios se recoge en la Tabla IV.17. Existe un número similar de individuos en las categorías de estudios/primaria incompleta y estudios secundarios/superiores, siendo la categoría con mayor representatividad la que comprendía a los sujetos con estudios primarios (44,2%).

Tabla IV.17 Nivel de estudios

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
Sin estudios/primaria incompleta	111	28,7	58	29,4	53	27,9
Estudios primarios	171	44,2	84	42,6	87	45,8
Estudios secundarios/superiores	104	26,9	55	27,9	49	25,8

IV.1.6.7 Hábito tabáquico

En cuanto al consumo actual de tabaco, la Tabla IV.18 muestra la distribución de la población en función de si declararon ser fumadores o no en el momento de la entrevista.

Tabla IV.18 Hábito tabáquico actual

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
No fuma	259	66,9	111	56,3	148	77,9
Fuma	126	32,6	85	43,1	41	21,6

La distribución de los sujetos de estudio en cuanto al hábito tabáquico pasado queda reflejada en la Tabla IV.19.

Tabla IV.19 Hábito tabáquico pasado

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
No fumador	164	42,4	41	20,8	123	64,7
Exfumador	185	47,8	140	71,1	45	23,7

IV.1.6.8 Consumo de alcohol

Las medidas de tendencia central para el consumo diario de diversas bebidas alcohólicas para la población de estudio se resumen en la Tabla IV.20.

Tabla IV.20 Consumo de alcohol estratificando por sexos. Medidas de tendencia central

		Media	D.T ¹	Mediana	Mínimo	Máximo
Hombres	Cerveza	5,3	10,5	2,0	0	105
	Vino	3,3	5,6	0,0	0	42
	Licor	1,6	4,9	0,0	0	42
Mujeres	Cerveza	0,8	1,9	0,0	0	14
	Vino	0,4	1,3	0,0	0	8
	Licor	0,1	1,1	0,0	0	12
Total	Cerveza	3,1	7,9	0,0	0	105
	Vino	1,8	4,3	0,0	0	42
	Licor	0,9	3,6	0,0	0	42

1 Desviación típica; Consumo semanal

IV.1.6.9 Historia reproductiva

Del total de las mujeres incluidas en nuestro estudio (n=190), con una media de entre 2 y 3 hijos. Además, 144 mujeres (75,8%) habían amamantado a sus hijos, durante un tiempo medio de $5,7 \pm 5,2$ meses.

El 19,6% de los pacientes reclutados (hombres y mujeres) declaran haber tenido, al menos, un hijo o hija con algún problema de salud al nacer (Tabla IV.21). Este porcentaje es más elevado en las mujeres que en los hombres incluidos en este estudio.

Tabla IV.21 *Hijo o hija con problema de salud al nacer*

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
No	237	61,2	121	61,4	116	61,1
Sí	76	19,6	28	14,2	48	25,3

En la Tabla IV.22 se puede apreciar que aproximadamente la mitad de las mujeres de nuestro estudio son posmenopáusicas, considerando que una paciente es posmenopáusica cuando no ha tenido ninguna regla durante el último año.

Tabla IV.22 *Población femenina en función del estado menopáusico*

	Mujeres	
	n	%
Postmenopáusica	98	51,6
Premenopáusica	90	47,4

El uso de anticonceptivos orales (AO) por parte de la población femenina, así como el tiempo de uso de los mismos se resumen en la Tabla IV.23.

Tabla IV.23 *Uso de anticonceptivos orales (AO)*

	Mujeres	
	n	%
Nunca ha usado	120	63,2
Ha usado	68	35,8

El tiempo medio de uso de AO fue de $3,9 \pm 4,6$ años. La mujer que menos tiempo los usó fue durante 0,1 años y la de mayor tiempo fue de 20 años.

IV.1.6.10 Consumo de agua

Las medidas de tendencia central para el consumo diario de agua para la población de estudio se resumen en la Tabla IV.24:

Tabla IV.24 Consumo de agua estratificando por sexos. Medidas de tendencia central

	Media	D.T ¹	Mediana	Mínimo	Máximo
Hombres	6,0	4,6	5,0	0,0	27,5
Mujeres	5,2	3,0	4,0	1,0	16,0
Total	5,6	3,9	4,2	0,0	27,5

¹ Desviación típica Consumo diario

IV.1.6.11 Consumo de pescado

En la encuesta epidemiológica también se incluyeron algunas preguntas para recoger información referente a hábitos alimentarios, expresando el consumo de cada grupo de alimentos como frecuencia semanal o diaria.

En cuanto a la ingesta de pescado, la frecuencia semanal de consumo obtenida en el cuestionario se recodificó en las siguientes categorías reflejadas en la Tabla IV.25. Se muestra una distribución muy homogénea de la población entre las tres categorías de frecuencia de consumo, tanto en población total, como en hombres y mujeres. De cara a análisis posteriores, se consideró como

sujeto consumidor habitual a todo aquel que, en la pregunta acerca de la frecuencia de consumo de pescado o marisco del cuestionario epidemiológico (pregunta nº 85), no fue incluido en la categoría de “nunca”.

Tabla IV.25 Frecuencia de consumo de pescado

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1 raciones/semana	116	30,0	68	34,5	48	25,3
2 raciones/semana	132	34,1	66	33,5	66	34,7
≥ 3 raciones/semana	136	35,1	61	31,0	75	39,5

En la Tabla IV.26 se muestra los sujetos distribuidos en función de si consumían mayoritariamente pescado azul, pescado blanco o los dos tipos de forma indistinta. Existe un predominio de consumidores de los dos tipos de pescado frente a los que ingerían uno de ellos de forma mayoritaria.

Tabla IV.26 Tipo de pescado consumido

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
Azul	80	20,7	55	27,9	25	13,2
Blanco	115	29,7	47	23,9	68	35,8
Indistintamente	189	48,8	93	47,2	96	50,5

IV.1.6.12 Consumo de lácteos

En el caso de la leche y productos derivados, se recogió la información sobre la frecuencia de consumo de leche, productos lácteos, queso y mantequilla (y/o margarina).

En la Tabla IV.27 se recoge información acerca de la cantidad diaria ingerida de leche.

Tabla IV.27 Consumo de leche. Medidas de tendencia central

	Media	D.T. ¹	Mediana	Mínimo	Máximo
Hombres	1,5	1,2	1,0	0,0	6,0
Mujeres	1,4	1,3	1,0	0,0	10,0
Total	1,5	1,3	1,0	0,0	10,0

¹ Desviación típica; Consumo diario

Por otro lado, con el objeto de facilitar la posibilidad de inclusión del consumo de leche en los modelos multivariantes, la frecuencia de consumo de leche fue recodificada en una variable dicotómica, la cual indicaba si el sujeto era consumidor habitual de leche o no, definiéndose como consumidor habitual todo aquel que, en la pregunta acerca de cuánta leche consume al día del cuestionario epidemiológico (pregunta nº 89), respondió que sí consumía un cierto número de vasos de leche al día.

Tabla IV.28 Frecuencia de consumo de leche

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
No toma habitualmente	36	9,6	19	10,2	17	9,0
Toma habitualmente	339	90,4	167	89,8	172	91,0

Por otro lado, se estudió si los sujetos consumían de manera diaria algún producto derivado de la leche (Tabla IV.29) exceptuando el queso, el cual se valoró como una variable independiente.

Tabla IV.29 Frecuencia de consumo de productos lácteos (sin incluir queso)¹

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
No consume	57	14,7	30	15,2	27	14,2
Consume	328	84,8	166	84,3	162	85,3

¹ Consumo diario

La frecuencia de consumo de queso se valoró en tres categorías (Tabla IV.30); así como el tipo de queso consumido de forma mayoritaria (Tabla IV.31). De cara a análisis posteriores, se consideró como sujeto consumidor habitual a todo aquel que, en la pregunta acerca de la frecuencia de consumo de queso del cuestionario epidemiológico (pregunta nº 90), no fue incluido en la categoría de “nunca”.

Tabla IV.30 Frecuencia de consumo de queso

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
≤ 2 veces/semana	196	50,6	88	44,7	108	56,8
3 - 6 veces/semana	114	29,5	68	34,5	46	24,2
Todos los días	75	19,4	40	20,3	35	18,4

Tabla IV.31 Tipo de queso consumido

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
No consume queso	24	6,2	11	5,6	13	6,8
Fresco	97	25,1	24	12,2	73	38,4
Curado/semicurado	199	51,4	137	69,5	62	32,6
Indistintamente	65	16,8	24	12,2	41	21,6

La frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina y la distribución en función de cuál de estos dos derivados se consumía preferentemente se recogen en la Tabla IV.32 y Tabla IV.33. De cara a análisis posteriores, se consideró como sujeto consumidor habitual a todo aquel que, en la pregunta acerca si consume mantequilla y/o margarina del cuestionario epidemiológico (pregunta nº 97), no fue incluido en la categoría de “nunca”.

Tabla IV.32 Frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
Nunca	193	49,9	100	50,8	100	48,9
Una vez/semana	90	23,3	50	25,4	50	21,1
Tres o cuatro veces/semana	37	9,6	16	8,1	16	11,1
Diariamente	63	16,3	28	14,2	28	18,4

Tabla IV.33 Consumo de mantequilla y/o margarina

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
No consume	182	47,0	94	47,7	88	46,3
Mantequilla	77	19,9	51	25,9	26	13,7
Margarina	107	27,6	42	21,3	65	34,2
Indistintamente	17	4,4	7	3,6	10	5,3

IV.1.6.13 Consumo de carne

En cuanto al consumo de carne, se estudiaron los patrones de frecuencia de consumo de carne (Tabla IV.34) y del tipo de carne consumida (Tabla IV.35). De cara a análisis posteriores, se consideró como sujeto consumidor habitual a todo aquel que, en la pregunta acerca de la frecuencia de consumo de carne del cuestionario epidemiológico (pregunta nº 94), no fue incluido en la categoría de “nunca”.

Tabla IV.34 Frecuencia de consumo de carne

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1 vez/semana	25	6,5	7	3,6	18	9,5
2 veces/semana	100	25,8	54	27,4	46	24,2
> 2 veces/semana	243	62,8	126	64,0	117	61,6

Tabla IV.35 Tipo de carne consumida

		Total		Hombres		Mujeres	
		n	%	n	%	n	%
Vacuno/porcino/ovino	No consume	157	40,6	60	30,5	97	51,1
	Consume	228	58,9	136	69,0	92	48,4
Pollo	No consume	77	19,9	50	25,4	27	14,2
	Consume	308	79,6	146	74,1	162	85,3

IV.1.6.14 Consumo de huevos

En la Tabla IV.36 se detalla el patrón de frecuencia de consumo semanal de huevos en nuestra población. De cara a análisis posteriores, se consideró como sujeto consumidor habitual a todo aquel que, en la pregunta acerca de la frecuencia de consumo huevos del cuestionario epidemiológico (pregunta nº 103), no fue incluido en la categoría de “nunca”.

Tabla IV.36 Frecuencia de consumo de huevos

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1 vez/semana	147	38,0	62	30,6	85	44,7
2 veces/semana	124	32,0	60	30,5	64	33,7
> 2 veces/semana	112	28,9	73	37,1	39	20,5

IV.1.6.15 Consumo de pastas

La distribución de los sujetos de estudio entorno a la frecuencia de consumo de pastas se detalla en Tabla IV.37.

Tabla IV.37 Frecuencia de consumo de pastas

	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1 vez/semana	289	75,5	146	74,9	143	76,1
1-6 veces/semana	78	20,4	41	21,0	37	19,7
Todos los días	16	4,2	8	4,1	8	4,3

IV.1.7 Compuestos detectados

Se presentan a continuación los datos estadísticos sobre la frecuencia y la concentración de los COPs medidos en muestras de tejido adiposo de los participantes incluidos en el estudio.

Por cuestiones de número de muestras y de significación estadística, para el estudio de los factores de riesgo asociados a la exposición se seleccionaron compuestos que se encontraban por encima del límite de detección en, al menos, el 25% de las muestras. Siguiendo este criterio los COPs seleccionados para el estudio fueron los siguientes: HCB, β -HCH, p,p' -DDE, PCB 153, PCB 138 y PCB 180.

En la Tabla IV.38 se muestran los porcentajes de muestras tejido adiposo que superaron el límite de detección (LD) y el límite de cuantificación (LC) para cada COP.

Tabla IV.38 COPs en muestras de tejido adiposo.

	> LD ¹ (%)	> LC ² (%)
Alfa lindano	21 ,45	-
* HCB	90 ,70	42 ,27
Dicloran	0 ,26	-
* β-HCH	83 ,70	27 ,90
γ-HCH	-	-
δ-HCH	-	-
Endosulfán éter	-	-
Vinclozolina	-	-
Heptacloro	-	-
Aldrin	-	-
Dicofol	18 ,86	1 ,00
Endosulfán lactona	-	-
Heptacloro epóxido	-	-
Endosulfán alfa	-	-
* p,p'-DDE	100	82 ,90
Dieldrín	1 ,29	-
PCB 77	-	-
o,p'-DDT	4 ,65	1 ,60
Endosulfán beta	1 ,03	0 ,30
* PCB 153	91 ,95	23 ,10
p,p'-DDT	-	-
* PCB 138	85 ,79	1 ,00
Endosulfán sulfato	-	-
Metoxicloro I	1 ,81	1 ,80
Metoxicloro II	-	-
Iprodiona	-	-
* PCB 180	90 ,44	12 ,70
Mirex	1 ,29	0 ,50

1 Límite de Detección; 2 Límite de cuantificación

* Compuestos finalmente seleccionados para el estudio

IV.2 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE VARIABLES DE LA ENCUESTA Y LA EXPOSICIÓN A COPs

IV.2.1 HCB

En este apartado se describen los niveles encontrados de HCB en las muestras de tejido adiposo, así como los análisis bivariante y multivariante de los posibles factores de exposición asociados a dichos niveles.

IV.2.1.1 Niveles de HCB

La Tabla IV.39 muestra las medidas de tendencia central para las concentraciones de HCB en tejido adiposo, expresadas en nanogramos de residuo por gramo de lípido de la muestra.

Tabla IV.39 Niveles de HCB. Medidas de tendencia central (ng/g lípido)

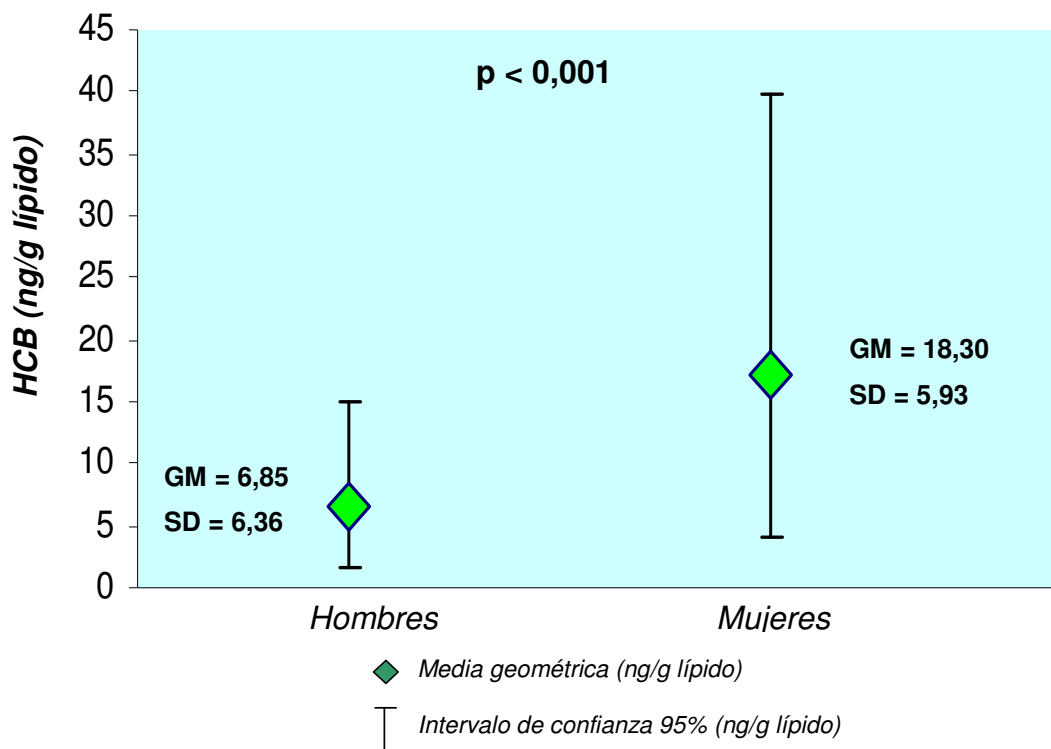
GM	GSD	IC95%	
11,10	6,54	9,20	13,39

GM: Media Geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.1.2 Sexo

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre hombres y mujeres en las concentraciones de HCB, presentando la población femenina los valores más altos, con una media geométrica de 18,30 ng/g lípido, frente a los 6,85 ng/g lípido, de la población masculina Figura III.9.

Figura III.9 Distribución de las concentraciones de HCB en función del sexo. Medias geométricas (ng/g lípido) con intervalos de confianza 95%.



IV.2.1.3 Edad en el momento de la entrevista

Se aprecia una correlación positiva entre la edad de los sujetos reclutados y las concentraciones de HCB (coeficiente de Spearman=0,507, $p < 0,001$), la relación se mantiene una vez estratificado por sexos. Los detalles del análisis de regresión lineal entre las dos variables se muestran en la Tabla IV.40.

Tabla IV.40 Regresión lineal. Niveles de HCB¹ en tejido adiposo y edad

Total			Hombres			Mujeres		
β	r^2	Sig	β	r^2	Sig	β	r^2	Sig
0,054	0,237	<0,001	0,048	0,204	<0,001	0,061	0,323	<0,001

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano

La correlación se expresa de forma gráfica en la Figura III.10, para la población total, y en la Figura III.11, estratificando por sexos.

Figura III.10 Correlación entre edad y concentración de HCB en tejido adiposo. Población total

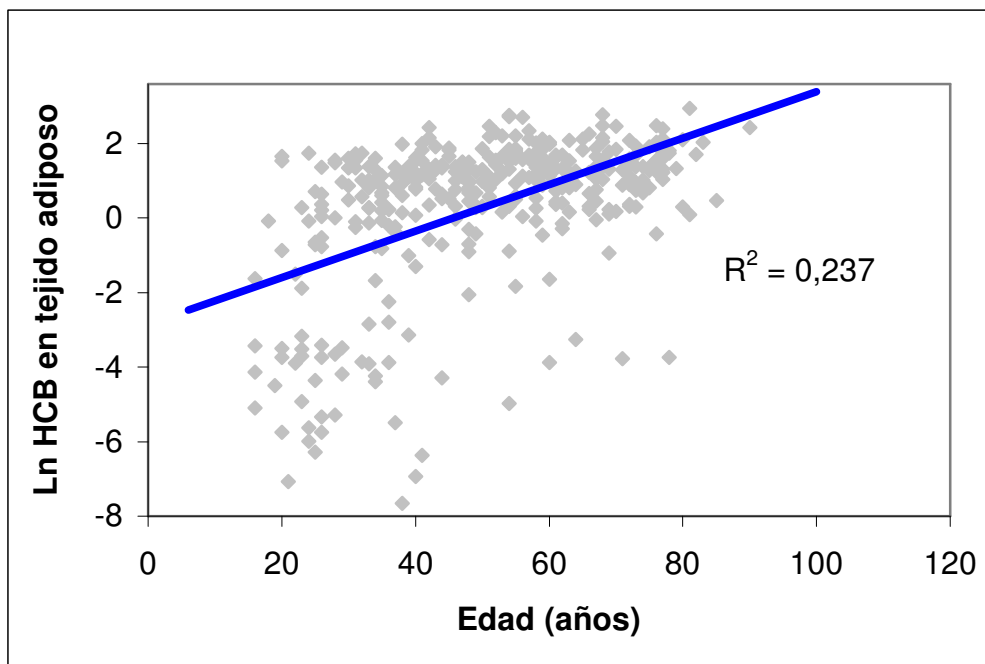
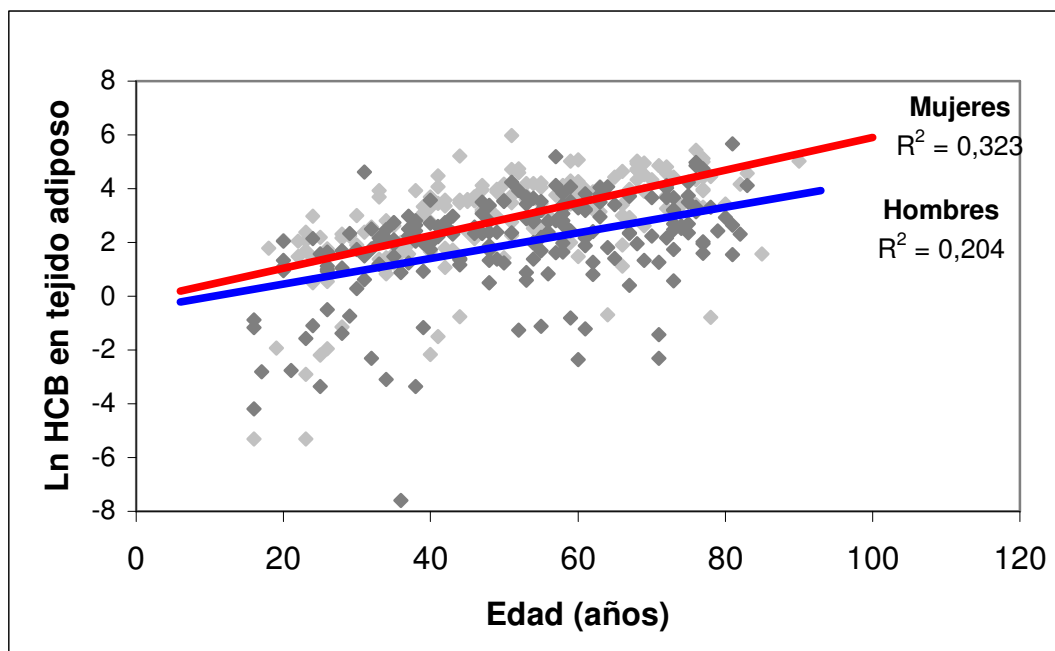


Figura III.11 Correlación entre edad y concentraciones de HCB en tejido adiposo. Hombres y mujeres.



IV.2.1.4 Índice de Masa Corporal (IMC)

Se encuentra correlación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre las concentraciones de HCB en tejido adiposo y el IMC (Figura III.12 y Figura III.13), la cual presenta mayor potencia estadística en el grupo de las mujeres (coeficiente de Spearman=0,451). Los resultados del análisis de regresión lineal entre las dos variables se presentan en la Tabla IV.41.

Tabla IV.41 Regresión lineal. Niveles de HCB¹ en tejido adiposo e IMC.

Total			Hombres			Mujeres		
β	r^2	Sig	β	r^2	Sig	β	r^2	Sig
0,129	0,124	<0,001	0,048	0,129	<0,001	0,134	0,143	<0,001

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano

Figura III.12 Correlación entre IMC y concentración de HCB en tejido adiposo. Población total

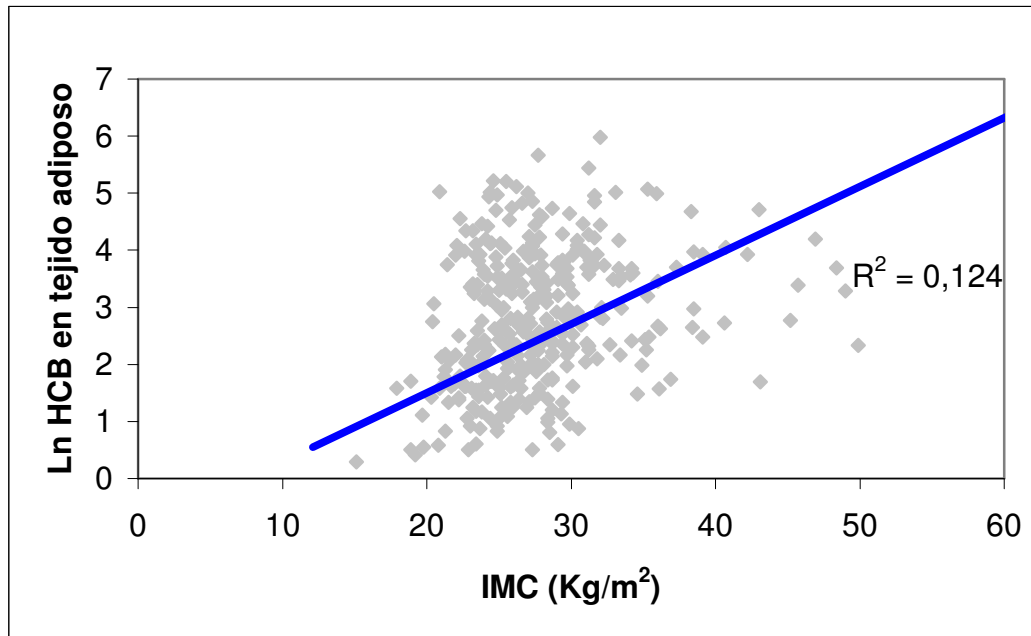
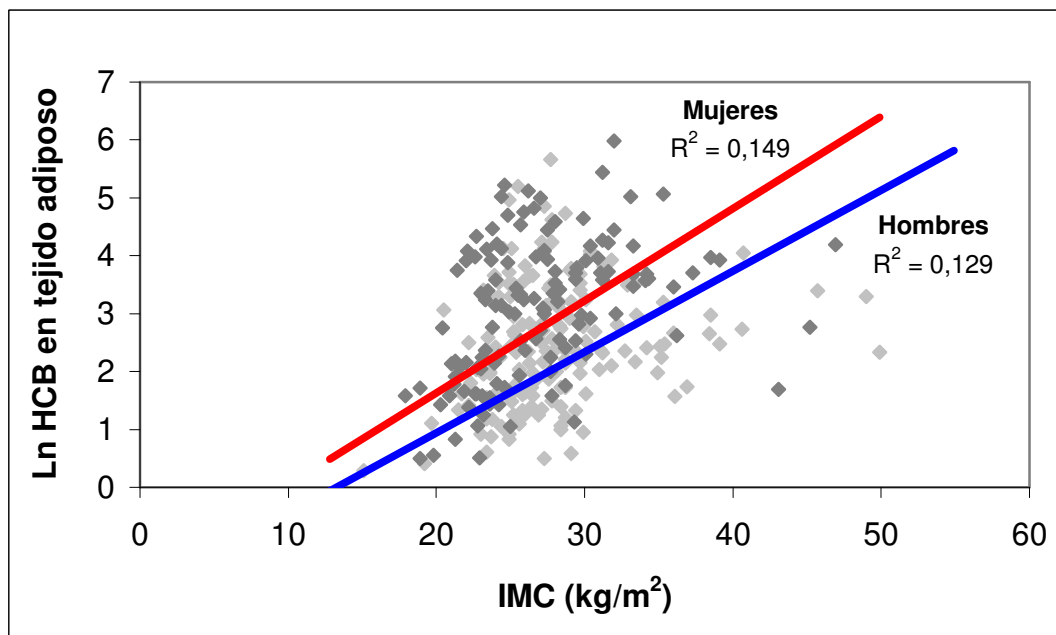


Figura III.13 Correlación entre IMC y concentraciones de HCB en tejido adiposo. Hombres y mujeres



IV.2.1.5 Hospital de reclutamiento

En la Tabla IV.42 y en Tabla IV.43 se muestran las medias geométricas de las concentraciones de HCB estratificando por los dos hospitales de reclutamiento (Hospital San Cecilio de Granada y Hospital Santa Ana de Motril) para hombres y para mujeres.

Tabla IV.42 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y hospital de reclutamiento. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						<0,001
Granada	105	11,06	4,36	8,19	14,93	
Motril	92	3,62	8,15	2,31	5,67	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.43 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y hospital de reclutamiento. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,071
Granada	81	21,40	5,91	14,05	32,59	
Motril	109	14,70	6,26	10,18	21,24	

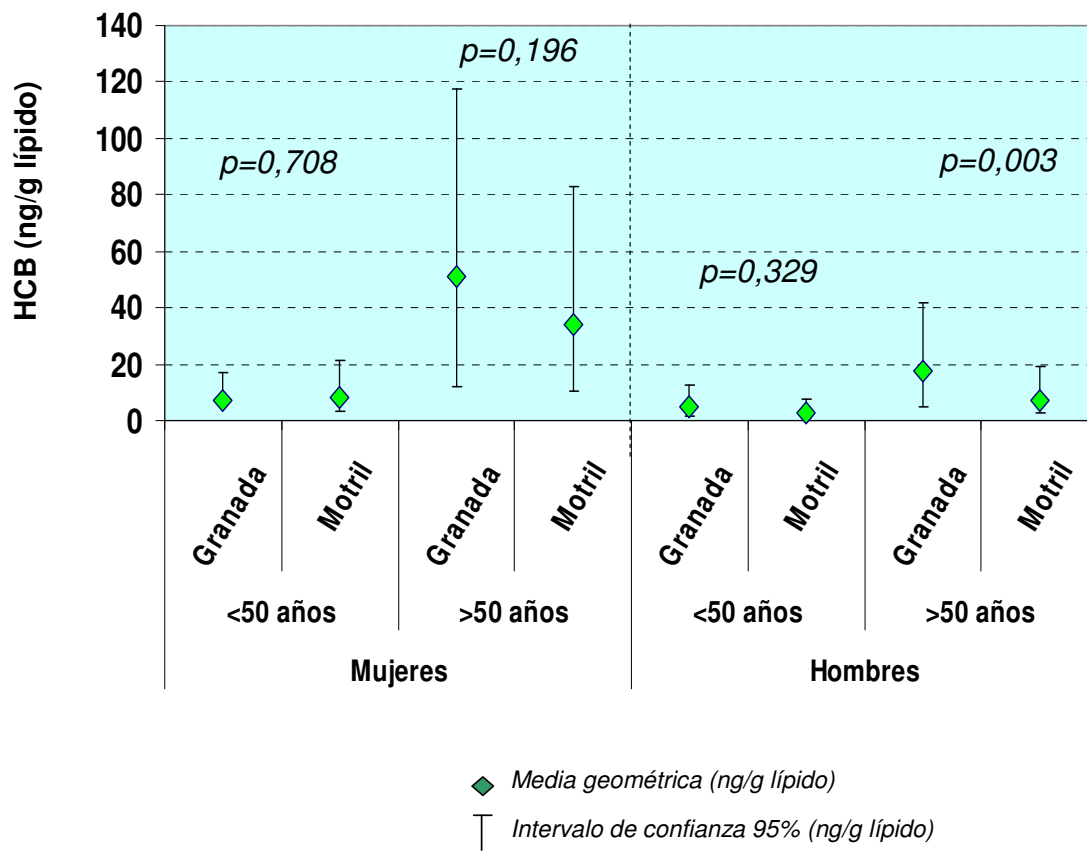
GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tanto en hombres como en mujeres, se observan niveles superiores de HCB en las personas reclutadas en el hospital de Granada, siendo éstas estadísticamente significativas en hombres ($p < 0,001$) (Tabla IV.42) con una $p = 0,071$ en mujeres (Tabla IV.43).

Considerando el hecho de que la edad es uno de los factores más importantes que determinan la bioacumulación de COPs en el organismo, en la Figura I.6

se representan las concentraciones de HCB en tejido adiposo para hombres y mujeres estratificando en dos grupos de edad (mayores y menores de 50 años) y por hospital de reclutamiento.

Figura I.6 Concentraciones de HCB en tejido adiposo según hospital de reclutamiento.



IV.2.1.6 Proximidad de la residencia habitual de exposición potencial a COPs

En la Tabla IV.44 y Tabla IV.45 se reflejan la variación de las concentraciones de HCB en diferentes grupos de población según la cercanía de la residencia habitual a zonas de exposición potencial (invernaderos, áreas agrícolas e industriales). Entre la población masculina las únicas diferencias

estadísticamente significativas se dan al estudiar la cercanía de la residencia a zona industrial ($p=0,024$), donde se observa que existe una graduación en los niveles de HCB de manera que estos aumentan al disminuir la distancia a zona industrial. Entre mujeres la proximidad a zona industrial tiene una significación estadística de $p=0,082$, desapareciendo la relación antes descrita, a pesar de que las mujeres que viven más alejadas de la zona industrial presentan niveles menores de HCB.

Tabla IV.44 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y proximidad de la residencia a zonas de exposición potencial. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Distancia a invernaderos</u>						0,401
<100 m	6	6,47	2,63	1,95	21,48	
100-1000 m	12	4,95	4,42	1,82	13,43	
> 1000 m	179	6,62	6,86	4,92	8,90	
<u>Distancia a zona agrícola</u>						0,848
<100 m	53	7,39	3,89	4,96	11,00	
100-1000 m	37	7,62	4,38	4,47	12,97	
> 1000 m	107	5,83	8,84	3,80	8,95	
<u>Distancia a zona industrial</u>						0,024
<100 m	22	14,60	6,87	5,93	35,97	
100-1000 m	41	7,55	4,44	4,56	12,50	
> 1000 m	134	5,47	6,99	3,88	7,72	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

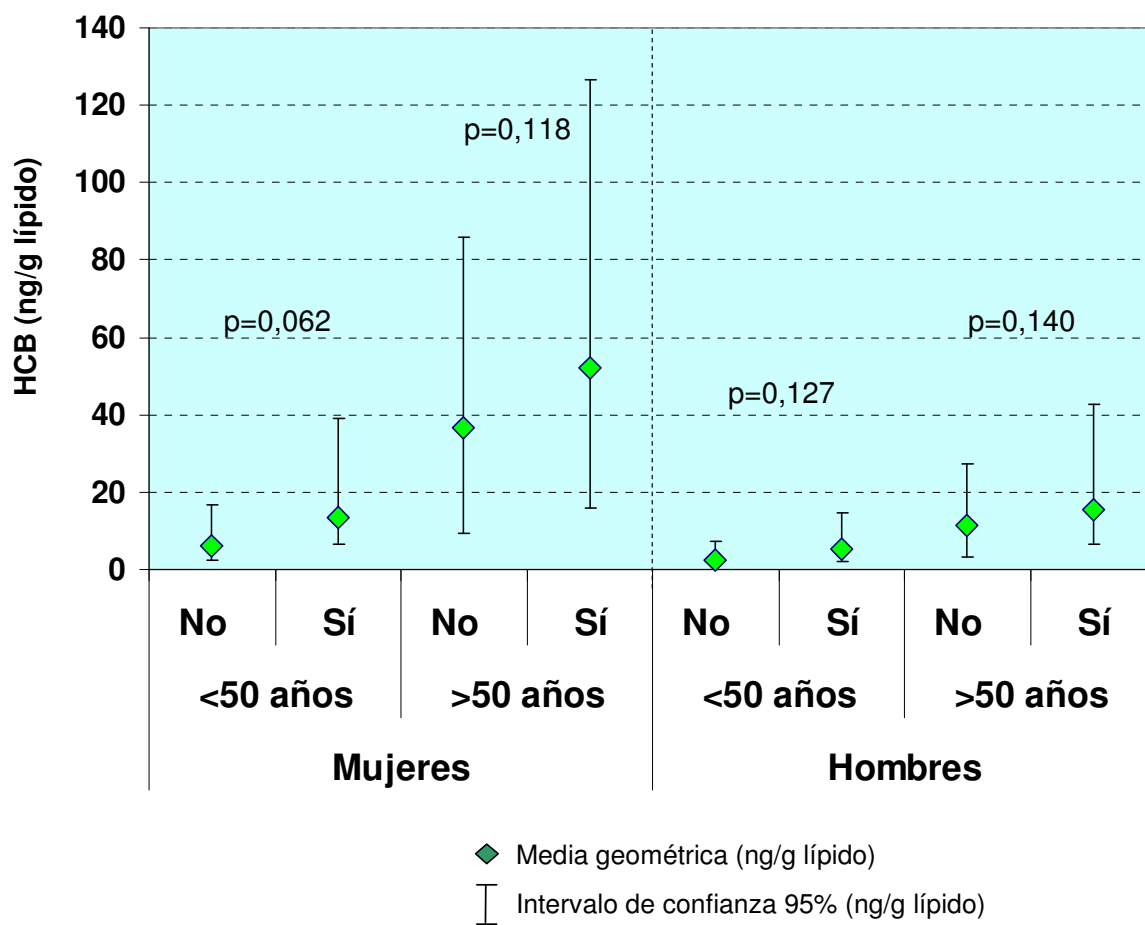
Tabla IV.45 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y proximidad de la residencia a zonas de exposición potencial. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Distancia a invernaderos</u>						0,932
<100 m	9	24,15	3,07	10,19	57,27	
100-1000 m	13	17,65	3,86	7,48	41,65	
> 1000 m	168	16,83	6,58	12,39	22,85	
<u>Distancia a zona agrícola</u>						0,509
<100 m	71	19,94	6,56	12,46	31,91	
100-1000 m	36	16,71	5,19	9,32	29,97	
> 1000 m	83	15,31	6,30	9,93	23,60	
<u>Distancia a zona industrial</u>						0,082
<100 m	20	28,20	3,24	15,73	50,57	
100-1000 m	28	34,46	2,92	21,91	54,19	
> 1000 m	142	14,08	7,07	9,99	19,85	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

La Figura I.7 muestra las medias geométricas de las concentraciones de HCB en tejido adiposo en función de la proximidad (<6Km) de alguna zona industrial próxima (<6Km) a la residencia principal, estratificando por sexo y por dos grupos de edad (mayores de 50 años y menores de 50).

Figura I.7 Relación entre niveles de HCB y proximidad de la residencia habitual a zona industrial (<6 Km)



IV.2.1.7 Actividad laboral

En la Tabla IV.46 y Tabla IV.47 se recoge la distribución de los sujetos de estudio en función de si habían ejercido durante al menos 10 años de su vida alguna profesión directamente relacionada con las cuatro actividades laborales consideradas en este estudio, como posibles fuentes de exposición potencial a COPs. Dada la naturaleza de las variables, un mismo individuo puede estar incluido en más de una categoría.

Tabla IV.46 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y actividad laboral.

<i>Hombres</i>						
	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Agricultura</u>						
No	114	8,08	5,53	5,79	11,27	0,105
Sí	83	4,85	7,84	3,04	7,73	
<u>Construcción</u>						
No	143	6,98	6,73	5,02	9,70	0,027
Sí	54	5,40	6,08	3,23	9,02	
<u>Hostelería</u>						
No	183	7,19	5,48	5,55	9,32	0,187
Sí	14	1,77	26,11	0,25	12,71	
<u>Industria</u>						
No	156	6,42	7,20	4,62	8,91	0,626
Sí	41	6,81	4,54	4,20	11,04	

Tabla IV.47 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y actividad laboral.*Mujeres*

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Agricultura</u>						0,211
No	128	14,72	7,00	10,23	21,19	
Sí	62	23,41	4,44	15,76	34,78	
<u>Hostelería</u>						0,011
No	173	18,46	6,21	13,79	24,72	
Sí	17	8,82	4,87	3,79	20,51	
<u>Industria</u>						0,100
No	176	16,13	6,26	12,08	21,53	
Sí	14	40,45	3,71	17,58	93,07	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.1.8 Actividad laboral de los progenitores durante el embarazo

La distribución de la población según la actividad laboral de la madre durante el embarazo, para hombres y para mujeres, se refleja en la Tabla IV.48 y en la Tabla IV.49, respectivamente. No se aprecian diferencias significativas ni entre hombres ni entre mujeres.

Tabla IV.48 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y actividad laboral de la madre durante el embarazo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,977
Agricultura	24	5,86	6,10	2,68	12,80	
Ama de casa	141	6,83	6,83	4,89	9,55	
Otros	32	5,65	5,95	2,87	11,14	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.49 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y actividad laboral de la madre durante el embarazo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,071
Agricultura	27	28,06	5,39	13,30	59,21	
Ama de casa	138	17,98	5,84	13,17	24,55	
Otros	25	7,94	7,93	3,09	20,37	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

La distribución de la población según la actividad laboral del padre, para hombres y para mujeres, se refleja en la Tabla IV.50 y en la Tabla IV.51, respectivamente. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en hombres pero sí en mujeres, presentando mayores niveles de HCB en tejido adiposo las mujeres cuyos padres habían trabajado en tareas relacionadas con la agricultura ($p=0,001$).

Tabla IV.50 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y actividad laboral del padre durante el embarazo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,285
Otros	97	5,77	8,27	3,70	9,00	
Agricultura	82	7,67	5,49	5,18	11,35	
Construcción	18	5,86	3,40	3,13	11,00	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.51 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y actividad laboral del padre durante el embarazo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,001
Otros	78	11,54	6,79	7,23	18,42	
Agricultura	95	26,33	5,01	18,64	37,21	
Construcción	17	9,34	7,07	3,29	26,48	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.1.9 Exposición percibida a productos químicos

En la Tabla IV.52 y en la Tabla IV.53 se muestran las medias geométricas de las concentraciones de HCB en función de si los sujetos declararon estar expuestos habitualmente a diferentes grupos de productos químicos considerados como potenciales fuentes de exposición a COPs. En hombres (Tabla IV.52), no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, y en mujeres (Tabla IV.53), las únicas diferencias estadísticamente significativas se encuentran para la exposición a productos de limpieza, presentando niveles menores las personas que declararon no estar expuestas de forma habitual a productos de limpieza ($p=0,009$).

Tabla IV.52 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y exposición percibida a productos químicos. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Humos del plástico						0,056
No	172	7,10	6,64	5,27	9,56	
Sí	25	3,54	5,35	1,71	7,31	
Productos de limpieza						0,665
No	134	6,60	6,56	4,73	9,21	
Sí	62	6,36	6,70	3,80	10,64	
Disolventes orgánicos						0,140
No	161	7,34	5,89	5,50	9,79	
Sí	35	3,81	9,72	1,68	8,64	
Pinturas						0,330
No	155	7,10	5,83	5,30	9,51	
Sí	41	4,76	9,73	2,26	10,06	
Tinta de imprenta						0,288
No	176	6,94	6,01	5,25	9,18	
Sí	20	3,86	12,40	1,15	13,00	
Tintes y pigmentos						0,074
No	184	6,65	6,81	4,97	8,89	
Sí	12	4,79	3,07	2,15	10,68	
Pesticidas						0,953
No	116	6,68	6,04	4,70	9,50	
Sí	80	6,32	7,39	4,02	9,96	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.53 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y exposición percibida a productos químicos. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Humos del plástico						0,529
No	169	16,78	5,89	12,59	22,35	
Sí	20	19,35	8,75	6,80	55,05	
Productos de limpieza						0,009
No	5	1,49	24,62	0,03	79,30	
Sí	184	18,37	5,58	14,09	23,97	
Disolventes orgánicos						0,377
No	172	17,32	6,41	12,85	23,36	
Sí	16	16,19	4,09	7,64	34,31	
Pinturas						0,430
No	161	19,13	4,75	14,77	24,78	
Sí	28	9,08	16,36	2,94	28,09	
Tinta de imprenta						0,150
No	176	17,13	6,41	12,78	22,96	
Sí	13	15,91	2,97	7,66	33,04	
Tintes y pigmentos						0,402
No	127	15,72	7,20	10,84	22,78	
Sí	62	19,98	4,31	13,56	29,44	
Pesticidas						0,434
No	158	17,43	6,42	12,76	23,81	
Sí	31	15,35	4,99	8,33	28,30	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En estos análisis se observan resultados algo sorprendentes, como que, en muchos casos, las personas no expuestas presentan niveles superiores de HCB en tejido adiposo. No se puede olvidar que este tipo de análisis puede estar sesgado por muchas variables confusoras, siendo la edad uno de los principales determinantes.

IV.2.1.10 Nivel de estudios

Las concentraciones de HCB en tejido adiposo de hombres no muestran ningún tipo de relación con el nivel de estudios, según se concluye de los resultados mostrados en la Tabla IV.54. En mujeres se observan niveles de HCB superiores en las que tienen niveles educativos inferiores (Tabla IV.55).

Tabla IV.54 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y nivel de estudios.

Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,595
Primaria incompleta	58	7,61	5,29	4,81	12,04	
Primaria	84	5,36	8,41	3,33	8,60	
Secundaria o superior	55	7,55	5,17	4,68	12,16	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.55 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y nivel de estudios.

Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						<0,001
Primaria incompleta	53	33,90	3,35	23,87	48,14	
Primaria	87	16,83	7,10	10,75	26,35	
Secundaria o superior	49	8,52	6,56	4,81	15,10	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.1.11 Hábito tabáquico

En la Tabla IV.56 y la Tabla IV.57 se muestra la distribución de los niveles en tejido adiposo de HCB en función del hábito tabáquico, para hombres y mujeres, respectivamente.

Tabla IV.56 Concentraciones de HCB en tejido adiposo en función del hábito tabáquico actual. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,009
No fuma	111	9,41	4,53	6,99	12,66	
Fuma	85	4,53	6,96	2,92	7,01	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

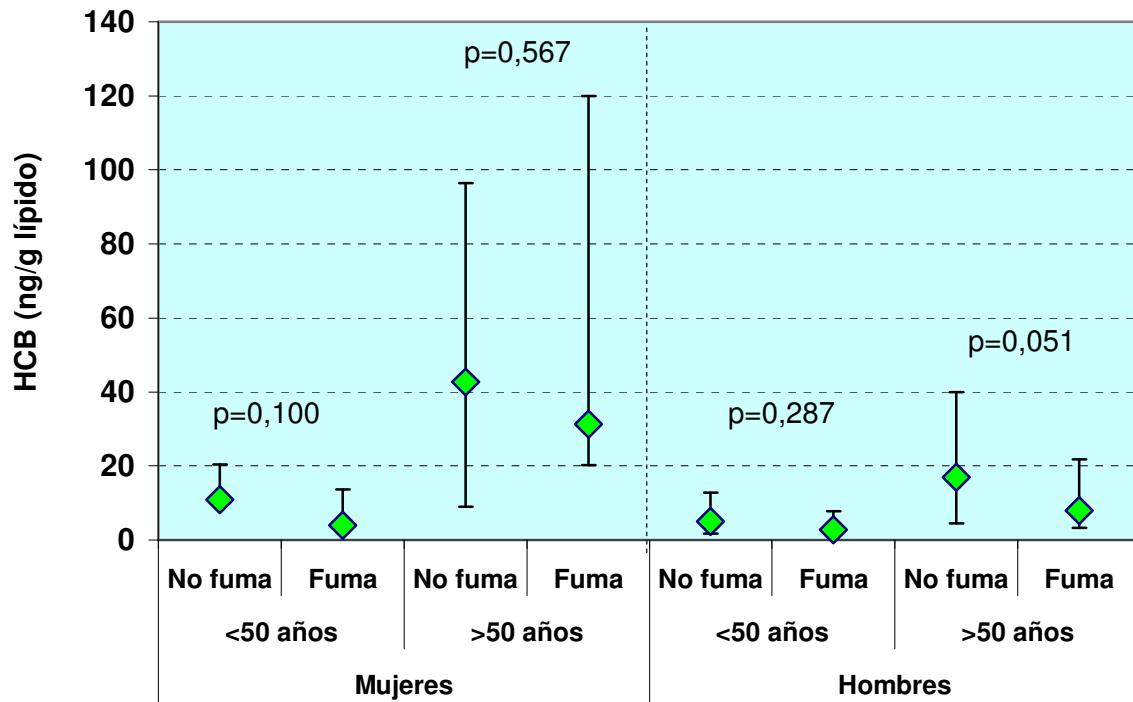
Tabla IV.57 Concentraciones de HCB en tejido adiposo en función del hábito tabáquico actual. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						<0,001
No fuma	148	23,31	4,33	18,08	30,06	
Fuma	41	6,08	11,65	2,71	13,64	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Con el objeto de minimizar la influencia de la edad como variable confusora sobre la relación entre las concentraciones de HCB en tejido adiposo y el hecho de fumar en el momento de la entrevista, en la Figura I.8 se representan las concentraciones de HCB en función del hábito tabáquico actual, estratificando por sexo y por edad (mayores y menores de 50 años).

Figura I.8 Concentraciones de HCB en tejido adiposo en función del hábito tabáquico actual



Si analizamos la variable tabaco en el pasado, en la Tabla IV.58 y en la Tabla IV.59 se muestran los diferentes niveles de HCB en tejido adiposo dependiendo de si han sido fumadores o no durante algún período de su vida.

Tabla IV.58 Concentraciones de HCB en tejido adiposo en función del hábito tabáquico pasado. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,272
No fumador	41	6,13	6,83	3,26 11,53	
Exfumador	140	8,46	4,82	6,42 11,15	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.59 Concentraciones de HCB en tejido adiposo en función del hábito tabáquico pasado. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,031
No fumador	123	23,59	4,56	17,69 31,46	
Exfumador	45	12,95	7,15	6,84 24,49	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.1.12 Consumo de alcohol

La Tabla IV.60 y la Tabla IV.61 muestran la relación entre las concentraciones de HCB y el consumo de alcohol. En hombres no se aprecian correlaciones estadísticamente significativas; en mujeres se encuentran correlaciones estadísticamente significativas entre los niveles de HCB en tejido adiposo y el número de vasos de cerveza ingeridos semanalmente ($p=0,018$), así como con la cantidad de vasos de licor ($p=0,032$).

Tabla IV.60 Correlación entre concentraciones de HCB¹ en tejido adiposo y consumo de alcohol². Correlación de Spearman. Hombres

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Cerveza	192	-0,11	0,130
Vino	193	0,10	0,172
Licor	192	-0,06	0,383

1 Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; 2 Consumo semanal

Tabla IV.61 Correlación entre concentraciones de HCB¹ en tejido adiposo y consumo de alcohol². Correlación de Spearman. Mujeres

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Cerveza	189	0,17	0,018
Vino	189	0,04	0,549
Licor	189	0,16	0,032

1 Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; 2 Consumo semanal

IV.2.1.13 Historia reproductiva

En la población femenina se aprecia una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el número de hijos y las concentraciones de HCB en tejido adiposo (coeficiente de Spearman=0,417, $p<0,001$).

En cuanto al hecho de haber tenido un hijo con algún problema de salud al nacer, no se observa relación con los niveles de HCB en tejido adiposo de hombres (Tabla IV.62). Por el contrario, en mujeres se observan niveles significativamente mayores ($p=0,039$) en las concentraciones de HCB en tejido adiposo de las que no habían tenido algún hijo con problema de salud al nacer, en relación a las que lo habían tenido (Tabla IV.63).

Tabla IV.62 Concentraciones de HCB en tejido adiposo en función de haber tenido o no algún hijo con problema de salud al nacer. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,938
No	121	7,80	6,97	5,40	11,25	
Sí	28	11,21	2,63	7,59	16,55	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.63 Concentraciones de HCB en tejido adiposo en función de haber tenido o no algún hijo con problema de salud al nacer. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,039
No	116	24,36	4,03	18,44	32,17	
Sí	48	16,59	4,81	10,46	26,31	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En cuanto al uso de anticonceptivos orales en la población femenina (Tabla IV.64), se aprecian niveles significativamente menores en las mujeres que declararon haberlos tomado alguna vez. En esta variable, como en otras, hay que tener en cuenta el efecto de la edad sobre las concentraciones.

Tabla IV.64 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y uso de anticonceptivos orales (AO).

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						<0,001
Nunca ha usado	120	22,36	6,44	15,59	32,06	
Ha usado	68	10,67	5,21	7,01	16,22	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la Tabla IV.65 se muestran las concentraciones de HCB en tejido adiposo de mujeres en función de su estado menopáusico en el momento de la entrevista. Al comparar los dos grupos, se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), con niveles mucho mayores entre las mujeres posmenopáusicas.

Tabla IV.65 Concentraciones de HCB en tejido adiposo de mujeres según estado menopausico

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Posmenopáusica	98	38,75	3,03	30,56	49,13	<0,001
Premenopáusica	90	7,21	7,63	4,60	11,30	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.1.14 Consumo de agua

La Tabla IV.66 muestra la relación entre las concentraciones de HCB y el consumo de agua para los hombres y para las mujeres. No se observa correlación estadísticamente significativa ni entre los hombres ni entre las mujeres.

Tabla IV.66 Correlación entre concentraciones de HCB¹ en tejido adiposo y consumo de agua². Correlación de Spearman

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Hombres	193	0,02	0,729
Mujeres	189	-0,08	0,247

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; ² Consumo semanal

IV.2.1.15 Consumo de pescado

La Tabla IV.67 y la Tabla IV.68 muestran las diferencias de medias geométricas de HCB en tejido adiposo en función del tipo de pescado consumido de forma mayoritaria entre las personas que declararon consumir pescado de forma regular. Tanto para hombres como para mujeres, las personas que consumen pescado blanco presentan niveles mayores de HCB en tejido adiposo, mientras que las que comen principalmente pescado azul son las que menos cantidad de HCB tienen en sus muestras de tejido adiposo.

Tabla IV.67 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y tipo de pescado consumido. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,015
azul	55	3,34	8,65	1,82	6,13	
blanco	47	10,55	4,54	6,62	16,81	
indistintamente	93	7,57	6,00	5,15	11,15	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.68 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y tipo de pescado consumido. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,022
azul	25	8,43	6,16	3,84	18,51	
blanco	68	21,61	6,10	13,65	34,20	
indistintamente	96	17,68	6,05	11,94	26,19	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si se considera la frecuencia de consumo de pescado, no se observan diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de HCB en hombres (Tabla IV.69) pero sí entre mujeres, en las que los grupos que declararon comer pescado con una frecuencia de dos o más veces a la semana presentan niveles superiores a los demás ($p < 0,001$) (Tabla IV.70).

Tabla IV.69 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y consumo de pescado. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,746
≤1 vez/semana	68	5,80	6,62	3,62	9,31	
2 veces/semana	66	7,96	4,16	5,58	11,37	
> 2 veces/semana	61	5,79	10,47	2,99	11,22	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.70 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y consumo semanal de pescado. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						<0,001
≤1 vez/semana	48	7,98	9,19	4,07	15,67	
2 veces/semana	66	22,15	4,54	14,88	32,96	
> 2 veces/semana	75	22,98	5,18	15,34	34,43	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.1.16 Consumo de lácteos

No se encuentran correlaciones estadísticamente significativas entre el consumo diario de leche y los niveles de HCB en tejido adiposo en hombres (coeficiente de Spearman=-0,015, $p=0,839$) ni tampoco en mujeres (coeficiente de Spearman=-0,044, $p=0,542$).

Por otro lado, se encuentran niveles superiores en las personas consumidoras habituales de leche frente a las que declararon no consumirla de forma habitual. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en el caso de mujeres ($p=0,017$) (Tabla IV.71), y en el caso de los hombres presentaron una $p=0,105$ (Tabla IV.72).

Tabla IV.71 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y consumo de leche.
Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No toma habitualmente	19	3,55	7,20	1,33	9,48	0,105
Toma habitualmente	167	7,02	6,76	5,17	9,52	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.72 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y consumo de leche.
Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No toma leche habitualmente	17	7,07	7,50	2,51	19,91	0,017
Toma leche habitualmente	172	19,02	5,90	14,29	25,30	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Las concentraciones de HCB en función de consumir o no de forma diaria productos lácteos (sin incluir queso) se muestran en la Tabla IV.73 y en la Tabla IV.74. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HCB en cuanto a distintos patrones de consumo de productos lácteos.

Tabla IV.73 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y consumo de productos lácteos¹ (sin incluir queso). Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No consume	30	6,85	5,72	3,49	13,47	0,904
Consume	166	6,47	6,77	4,76	8,79	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza;
1 Consumo diario

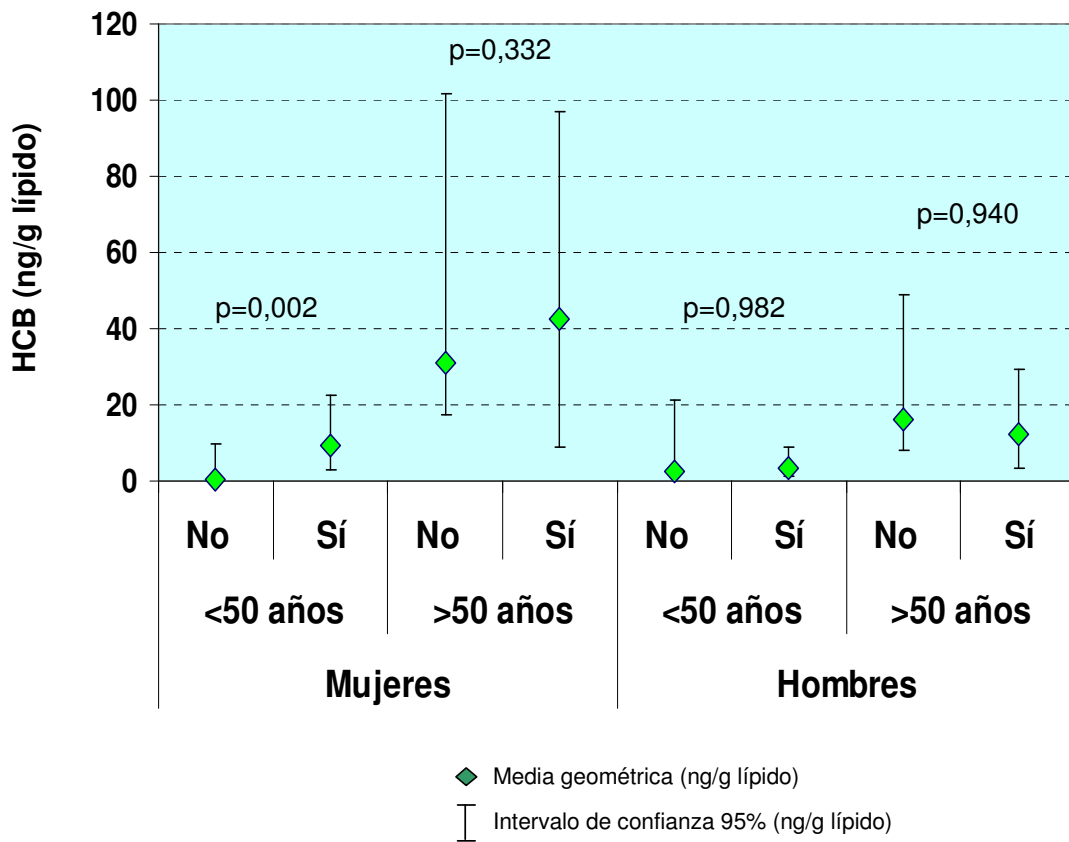
Tabla IV.74 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y consumo de productos lácteos¹ (sin incluir queso). Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No consume	27	10,11	8,24	4,23	24,14	0,380
Consume	162	18,88	5,79	14,12	25,24	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza;
1 Consumo diario

Considerando el consumo de queso como variable dicotómica, aparecen niveles significativamente mayores, dentro del grupo de mujeres menores de 50 años, que declararon consumir queso de forma habitual, respecto a las que declararon no ser consumidoras habituales de queso (Figura I.9).

Figura I.9 Concentraciones de HCB en tejido adiposo en relación al consumo de queso.



Por otro lado, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas estudiando la frecuencia semanal de consumo de queso, tanto en hombres como en mujeres.

Tabla IV.75 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y frecuencia de consumo de queso. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,841
≤ 2 veces/semana	88	6,65	6,16	4,43 9,96	
3-6 veces/semana	68	5,69	8,13	3,37 9,60	
todos los días	40	8,01	5,13	4,61 13,94	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.76 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y frecuencia de consumo de queso. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,362
≤ 2 veces/semana	108	16,22	8,54	10,48 25,10	
3-6 veces/semana	46	15,59	4,05	10,19 23,85	
todos los días	35	24,22	2,93	16,10 36,44	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si analizamos la variedad de queso consumida, en hombres y mujeres se encuentran niveles de HCB superiores en los sujetos que consumían habitualmente queso fresco, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en mujeres ($p=0,004$).

Tabla IV.77 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y consumo de queso.
Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,078
ninguno	11	4,27	9,49	0,65	28,00	
fresco	24	16,85	3,16	9,99	28,43	
curado/semicurado	137	6,10	5,41	4,54	8,19	
indistintamente	24	4,66	18,44	1,32	16,42	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.78 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y consumo de queso.
Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,004
ninguno	13	5,00	18,05	0,87	28,69	
fresco	73	37,10	2,88	28,30	48,64	
curado/semicurado	62	11,99	5,19	7,65	18,80	
indistintamente	41	12,96	8,34	6,58	25,54	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la Tabla IV.79 y Tabla IV.80 se muestran los niveles de HCB en tejido adiposo en función de la frecuencia semanal de consumo de mantequilla y/o margarina.

Tabla IV.79 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,042
<1 vez/semana	100	8,74	5,26	6,20	12,33	
1 vez/semana	50	6,90	7,56	3,76	12,68	
2-6 veces/semana	16	2,06	10,24	0,54	7,88	
todos los días	28	4,03	6,82	1,92	8,49	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.80 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,003
<1 vez/semana	93	28,61	4,27	20,91	39,13	
1 vez/semana	40	9,87	9,49	4,61	21,14	
2-6 veces/semana	21	7,75	11,99	2,25	26,64	
todos los días	35	12,67	3,61	7,78	20,65	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Los niveles de HCB en tejido adiposo según el la Tabla IV.81 y Tabla IV.82 se muestran las concentraciones de HCB según el patrón de consumo de mantequilla y/o margarina.

Tabla IV.81 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y consumo de mantequilla y/o margarina. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,005
mantequilla	51	3,88	10,28	1,97	7,63
margarina	42	7,28	5,66	4,09	12,98
indistintamente	7	2,08	5,81	0,41	10,57
no consume	94	9,15	4,96	6,49	12,90

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.82 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y consumo de mantequilla y/o margarina. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,004
mantequilla	26	9,08	10,50	3,36	24,50
margarina	65	10,79	6,83	6,45	18,05
indistintamente	10	17,24	2,30	8,58	34,62
no consume	88	28,88	4,42	20,75	40,20

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.1.17 Consumo de carne

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HCB en cuanto a la frecuencia semanal de consumo de carne, tanto para hombres como para mujeres (Tabla IV.83, Tabla IV.84).

Tabla IV.83 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y frecuencia de consumo de carne. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,374
≤1 vez/semana	14	10,73	3,20	5,48	21,01	
2 veces/semana	54	7,65	8,55	4,10	14,27	
> 2 veces/semana	126	5,70	6,34	4,06	8,00	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.84 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y frecuencia de consumo de carne. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,466
≤1 vez/semana	26	14,99	7,40	6,31	35,62	
2 veces/semana	46	27,31	2,88	19,79	37,68	
> 2 veces/semana	117	14,51	7,46	9,76	21,58	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si categorizamos la población en función del tipo de carne consumida de forma habitual, se aprecian niveles de HCB superiores en las personas no consumidoras habituales de carne de vacuno, ovino y/o cerdo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en la población femenina ($p=0,048$) (Tabla IV.85, Tabla IV.86)

Tabla IV.85 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y consumo de carne de vacuno, ovino y/o cerdo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,157
No consume	60	8,36	6,41	5,06	13,82	
Consume	136	5,85	6,62	4,19	8,18	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.86 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y consumo de carne de vacuno, ovino y/o cerdo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,048
No consume	97	20,97	5,26	14,72 29,88	
Consume	92	13,91	7,13	9,01 21,47	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

La distribución de las concentraciones de HCB en tejido adiposo en función de si la persona declaró ser o no consumidora habitual de carne de pollo se muestran en la Tabla IV.87 y Tabla IV.88, observándose niveles significativamente superiores entre los hombres consumidores respecto a los no consumidores ($p=0,001$) (Tabla IV.87).

Tabla IV.87 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y consumo de carne de pollo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,001
No consume	50	2,85	10,23	1,42 5,73	
Consume	146	8,61	5,09	6,52 11,35	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.88 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y consumo de carne de pollo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,640
No consume	27	18,29	6,38	8,51 39,30	
Consume	162	17,02	6,17	12,60 22,99	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.1.18 Consumo de huevos

Respecto a la frecuencia semanal de consumo de huevos, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los hombres pero sí en las mujeres, presentando éstas niveles mayores en los grupos que menos cantidad de huevos consumen habitualmente ($p < 0,001$).

Tabla IV.89 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y frecuencia de consumo de huevos. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,608
≤ 1 vez/semana	62	7,06	4,94	4,62	10,79	
2 veces/semana	60	7,39	6,61	4,41	12,37	
> 2 veces/semana	73	5,53	8,28	3,32	9,23	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.90 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y frecuencia de consumo de huevos. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						<0,001
≤ 1 vez/semana	85	30,63	4,15	22,13	42,39	
2 veces/semana	64	11,15	8,86	6,25	19,90	
> 2 veces/semana	39	9,34	4,90	5,36	16,27	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.1.19 Consumo de pasta

La distribución de las concentraciones de HCB en tejido adiposo en función de la frecuencia de consumo de pasta se muestra en la Tabla IV.91 y Tabla IV.92. No se aprecia un patrón claro de distribución de los niveles de HCB para hombres ni para mujeres.

Tabla IV.91 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y frecuencia de consumo de pasta. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,065
≤ 1 vez/semana	146	7,98	5,94	5,87	10,84	
2-6 veces/semana	41	3,41	8,86	1,71	6,79	
Todos los días	8	5,72	2,66	2,05	15,95	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.92 Concentraciones de HCB en tejido adiposo y frecuencia de consumo de pasta. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,608
≤ 1 vez/semana	143	16,37	7,00	11,58	23,13	
2-6 veces/semana	37	21,44	3,75	13,62	33,75	
Todos los días	8	11,62	5,84	2,66	50,83	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.2 HCB. Análisis multivariante

IV.2.2.1 Hombres

Con el objetivo de encontrar las variables independientes que expliquen de forma significativa las concentraciones de HCB en tejido adiposo de la población masculina del estudio, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante de las variables independientes asociadas a las concentraciones logarítmicas de HCB. Los resultados del mismo se muestran en la Tabla IV.93. El modelo final explica un 44,93% de la variabilidad de los niveles de HCB en tejido adiposo ($r^2=0,4493$).

Se asociaron positivamente con las concentraciones de HCB en tejido adiposo las siguientes variables: edad, IMC, residencia cercana a zona industrial, actividad paterna en agricultura o en la construcción durante el embarazo del sujeto, consumo habitual de pescado blanco, consumo habitual de leche, consumo habitual de pollo.

Se asociaron negativamente con los niveles de HCB en tejido adiposo las variables: ser fumador actual y haber trabajado en actividad agrícola.

Tabla IV.93 Concentraciones de HCB en tejido adiposo en hombres. Análisis multivariante.

	β_1	Error estándar	Sig.
Constante	0,63	0,44	0,151
Edad ¹ (años)	0,04	0,01	<0,001
IMC ² (Kg/m ²)	0,13	0,02	<0,001
Residencia cercana a zona industrial (<6Km)	0,42	0,21	0,044
<i>Actividad laboral de su padre:</i> ³			
Agricultura	0,40	0,25	0,105
Construcción	0,61	0,43	0,095
Fumador actual	-0,50	0,22	0,023
Trabaja o trabajó en agricultura	-0,80	0,25	0,001
Consumidor habitual de pescado blanco	0,56	0,23	0,015
Consumidor habitual de leche	0,82	0,26	0,023
Consumidor habitual de pollo	0,44	0,24	0,062

1 variable centrada en 50 años; 2 variable centrada en 27 Kg/m²; 3 Categoría de referencia: "Otros"

IV.2.2.2 Mujeres

Con el objetivo de encontrar las variables independientes que expliquen de forma significativa las concentraciones de HCB en tejido adiposo de la población femenina del estudio, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante de las variables independientes asociadas a las concentraciones logarítmicas de HCB. Los resultados del mismo se muestran en la Tabla IV.94. El modelo final explica un 53,26% de la variabilidad de los niveles de HCB en tejido adiposo ($r^2=0,5326$).

Se asociaron positivamente con las concentraciones de HCB en tejido adiposo las siguientes variables: edad, IMC, haber trabajado en actividades industriales, consumo habitual de leche y consumo habitual de queso.

Tabla IV.94 Concentraciones de HCB en tejido adiposo en mujeres. Análisis multivariante.

	β_1	Error estándar	Sig.
Constante	0,90	0,44	0,042
Edad ¹ (años)	0,06	0,01	<0,001
IMC ² (Kg/m ²)	0,07	0,02	<0,001
Trabaja o trabajó en la industria	0,77	0,37	0,039
Consumidora habitual de leche	0,64	0,36	0,075
Consumidora habitual de queso	1,43	0,40	<0,001

1 variable centrada en 50 años; 2 variable centrada en 27 Kg/m²

IV.2.3 PCB-138

En este apartado se describen los niveles encontrados de PCB-138 en las muestras de tejido adiposo así como los análisis bivalente y multivalente de los posibles factores de exposición asociados a dichos niveles.

IV.2.3.1 Niveles de PCB-138

La Tabla IV.95 muestra las medidas de tendencia central para las concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo.

Tabla IV.95 Niveles de PCB-138. Medidas de tendencia central (ng/g lípido)

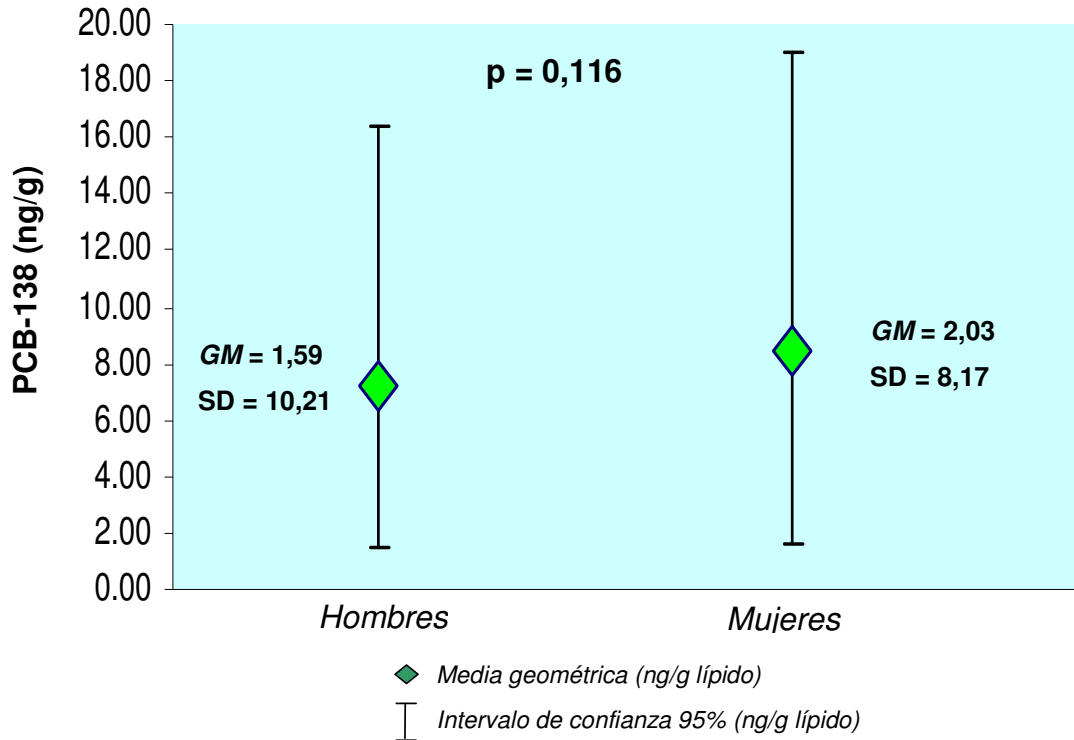
GM	GSD	IC95%	
1,92	8,61	1,55	2,38

GM: Media Geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.3.2 Sexo

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en cuanto a las concentraciones de PCB-138. Las mujeres presentan una media geométrica de 2,03 ng/g lípido, y los hombres 1,59 ng/g lípido (Figura I.10).

Figura I.10 Distribución de las concentraciones de PCB-138 en función del sexo. Medias geométricas (ng/g lípido) con intervalos de confianza 95%.



IV.2.3.3 Edad en el momento de la entrevista

Se aprecia una correlación positiva entre la edad de los sujetos reclutados y las concentraciones de PCB-138 (coeficiente de Spearman=0,422; $p < 0,001$), la relación se mantiene estratificando por sexos. Los detalles del análisis de regresión lineal entre las dos variables se muestran en la Tabla IV.96 y la correlación se expresa de forma gráfica en la Figura I.11, para la población total, y en la Figura I.12, estratificando por sexos.

Tabla IV.96 Regresión lineal. Niveles de PCB-138¹ en tejido adiposo y edad

Total			Hombres			Mujeres		
β	r^2	Sig	β	r^2	Sig	β	r^2	Sig
0,058	0,213	<0,001	0,059	0,211	<0,001	0,058	0,221	<0,001

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano

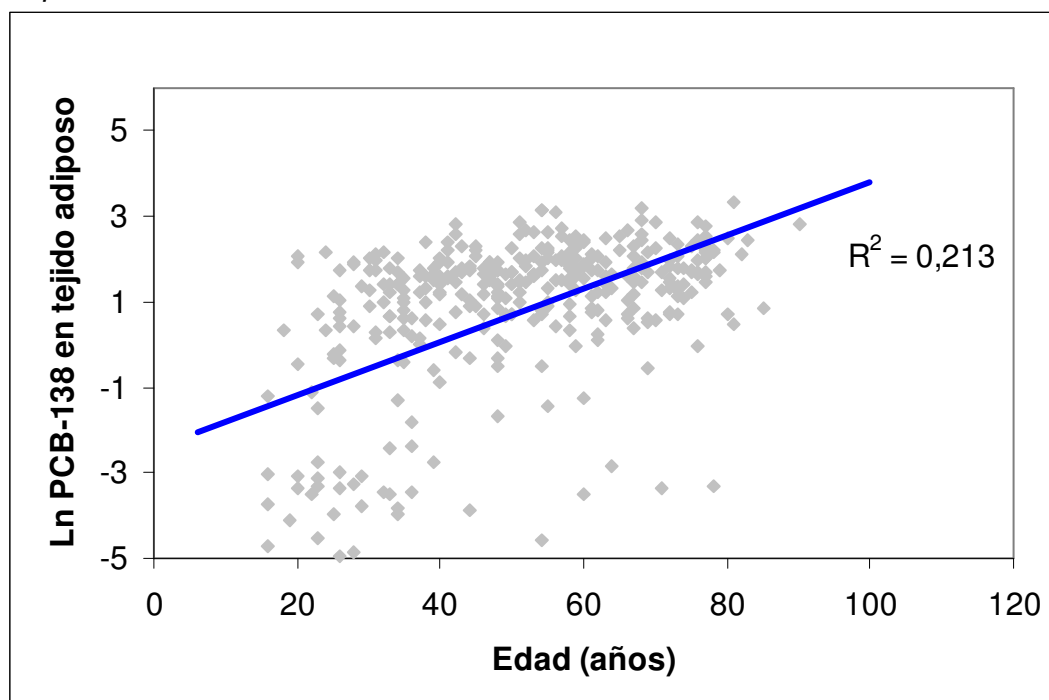
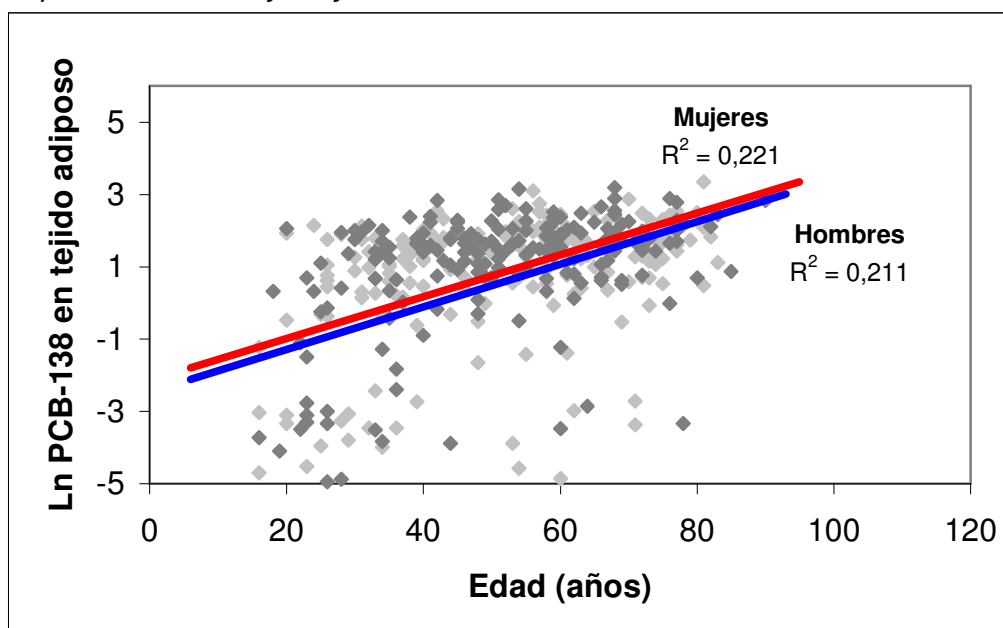
Figura I.11 Correlación entre edad y concentración de PCB-138 en tejido adiposo. Población total

Figura I.12 Correlación entre edad y concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo. Hombres y mujeres.



IV.2.3.4 Índice de Masa Corporal (IMC)

Se encontró correlación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre las concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y el IMC (Tabla IV.97) (Figura I.13), tanto en mujeres (coeficiente de Spearman=0,287) como en hombres (coeficiente de Spearman=0,214).

Tabla IV.97 Regresión lineal. Niveles de PCB-138¹ en tejido adiposo e IMC

Total			Hombres			Mujeres		
β	r^2	Sig	β	r^2	Sig	β	r^2	Sig
0,059	0,050	<0,001	0,063	0,029	<0,001	0,053	0,084	<0,001

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano

Figura I.13 Correlación entre IMC y concentración de PCB-138 en tejido adiposo. Población total

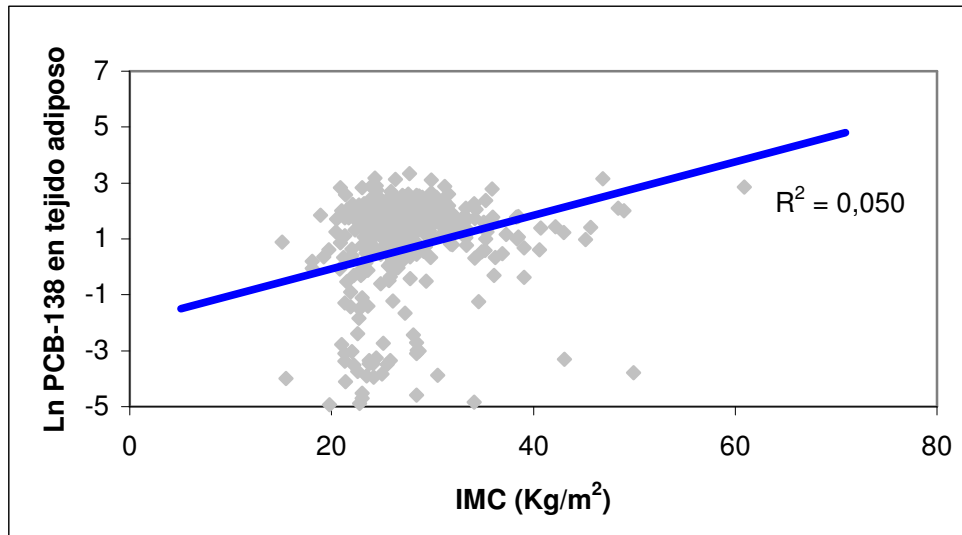
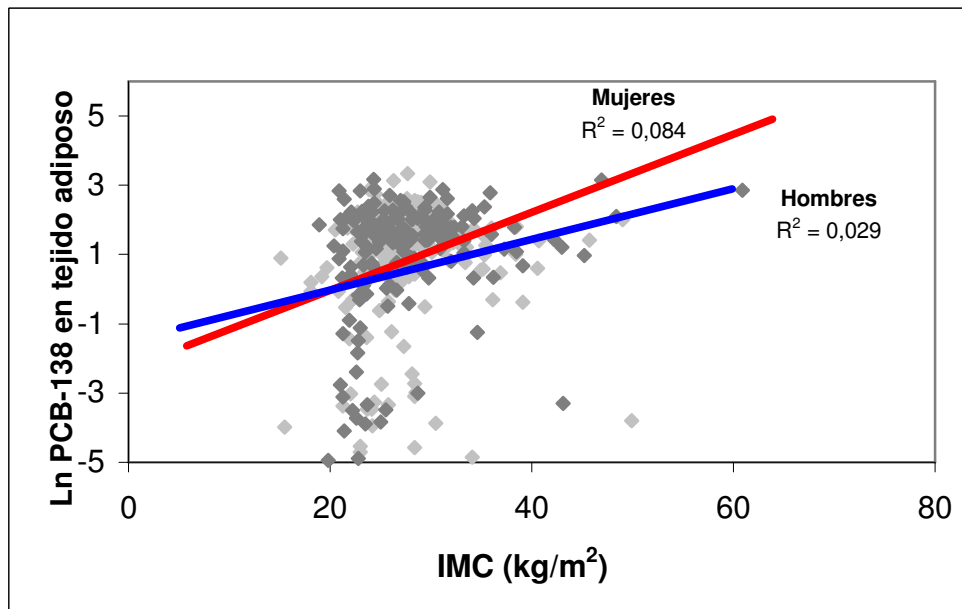


Figura I.14 Correlación entre IMC y concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo. Hombres y mujeres



IV.2.3.5 Hospital de reclutamiento

En la Tabla IV.98 y en Tabla IV.99 se muestran las medias geométricas de las concentraciones de PCB-138 estratificando por los dos hospitales de reclutamiento (Hospital San Cecilio de Granada y Hospital Santa Ana de Motril) para hombres y para mujeres.

Tabla IV.98 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y hospital de reclutamiento Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,247
Granada	105	2,11	8,13	1,38	3,23	
Motril	92	1,17	12,51	0,68	2,00	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.99 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y hospital de reclutamiento. Mujeres

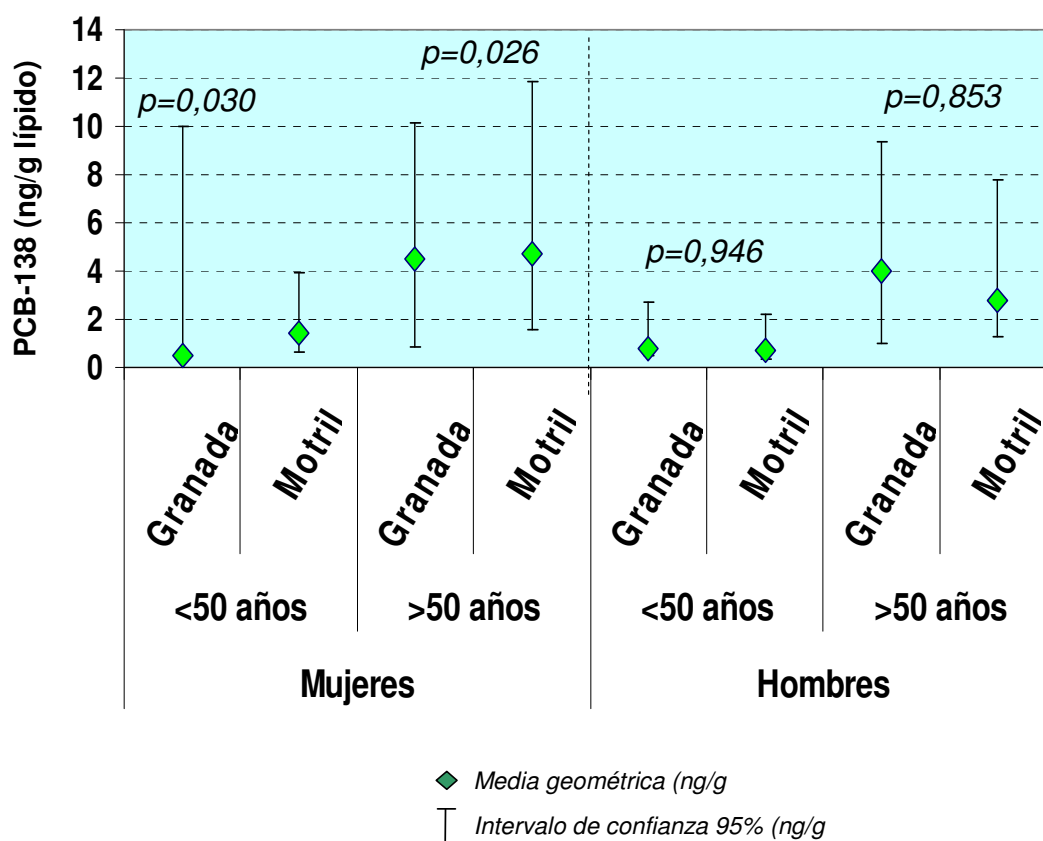
	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,031
Granada	81	1,69	9,08	1,00	2,84	
Motril	109	2,31	7,55	1,54	3,47	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En hombres no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en cuanto a hospital de reclutamiento (Tabla IV.98). En mujeres, las reclutadas en el Hospital de Motril presentan niveles más elevados de PCB-138, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,031$) (Tabla IV.99).

En la Figura I.15 se presenta la distribución de las concentraciones de PCB-138 en función del hospital de reclutamiento y estratificando por sexo y por edad (mayores y menores de 50 años).

Figura I.15 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo según hospital de reclutamiento.



IV.2.3.6 Proximidad de la residencia habitual a zonas de exposición potencial a COPs

En la Tabla IV.100 y Tabla IV.101 se reflejan la variación de las concentraciones de PCB-138 en diferentes grupos de población según la cercanía de la residencia habitual a las zonas de exposición potencial (invernaderos, agricultura e industria). En la población masculina no se observan diferencias significativas. En mujeres, la proximidad a zona industrial presenta una significación estadística con una $p=0,061$.

Tabla IV.100 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y proximidad de la residencia a zonas de exposición potencial. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Distancia a invernaderos</u>						0,820
<100 m	6	3,55	5,76	0,40	31,20	
100-1000 m	12	1,23	11,15	0,24	6,23	
> 1000 m	179	1,58	10,37	1,10	2,26	
<u>Distancia a zona agrícola</u>						0,586
<100 m	53	1,53	8,58	0,81	2,87	
100-1000 m	37	1,67	9,01	0,76	3,69	
> 1000 m	107	1,60	11,65	0,99	2,59	
<u>Distancia a zona industrial</u>						0,689
<100 m	22	2,03	8,08	0,77	5,41	
100-1000 m	41	1,74	11,77	0,76	4,02	
> 1000 m	134	1,49	10,28	0,99	2,25	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

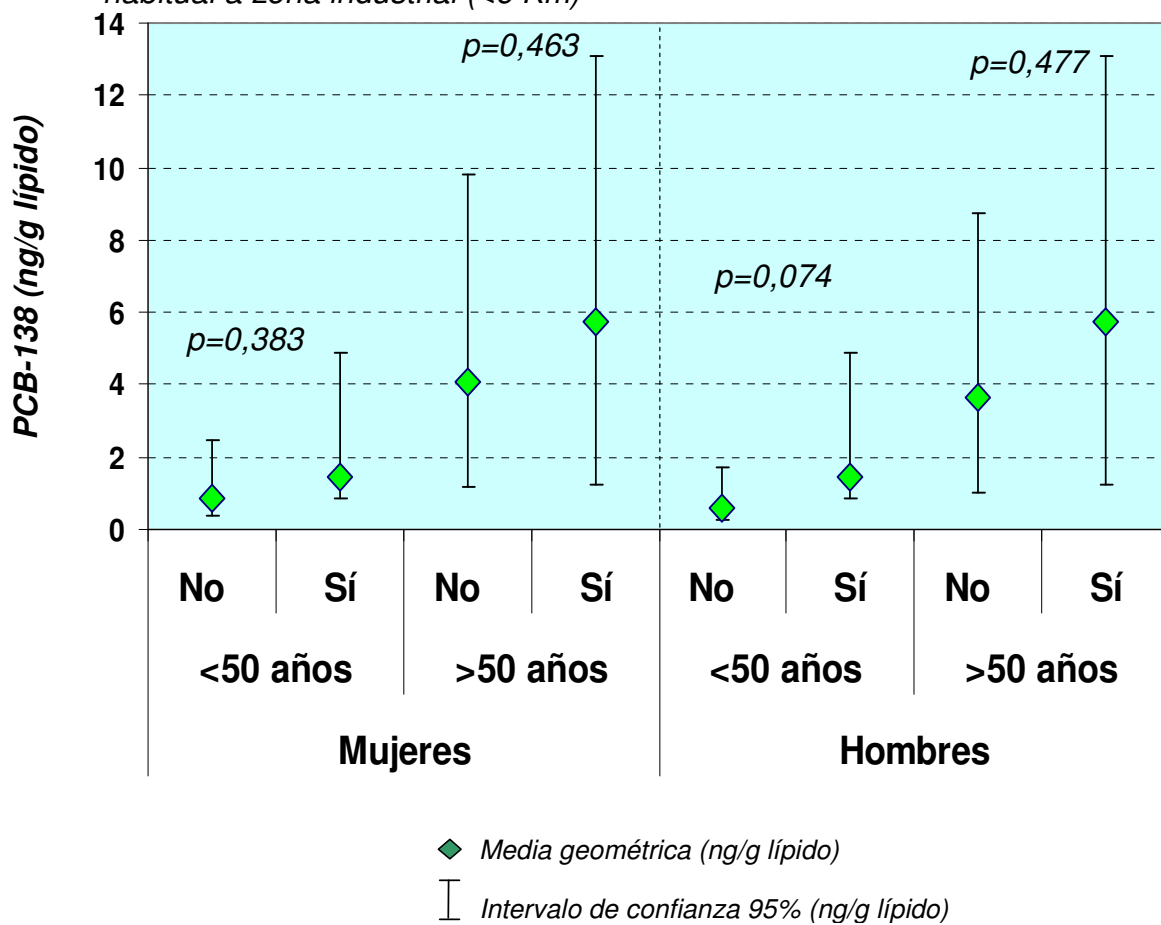
Tabla IV.101 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y proximidad de la residencia a zonas de exposición potencial. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Distancia a invernaderos</u>						0,842
<100 m	9	3,43	3,52	1,30	9,02	
100-1000 m	13	0,99	15,80	0,17	5,69	
> 1000 m	168	2,08	8,00	1,48	2,92	
<u>Distancia a zona agrícola</u>						0,472
<100 m	71	1,98	8,12	1,17	3,34	
100-1000 m	36	1,71	10,47	0,74	3,93	
> 1000 m	83	2,24	7,46	1,39	3,58	
<u>Distancia a zona industrial</u>						0,061
<100 m	20	3,91	4,22	1,91	8,01	
100-1000 m	28	4,06	2,90	2,59	6,36	
> 1000 m	142	1,62	9,76	1,08	2,41	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la Figura I.16 se representa la distribución de las concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo de hombres y mujeres según si su residencia está situada a menos de 6 Km de una zona industrial y estratificando por sexo y grupo de edad (mayores y menores de 50 años).

Figura I.16 Relación entre niveles de PCB-138 y proximidad de la residencia habitual a zona industrial (<6 Km)



IV.2.3.7 Actividad laboral

En la Tabla IV.102 y Tabla IV.103 se recoge la distribución de los sujetos de estudio en función de si habían ejercido durante al menos 10 años de su vida alguna profesión directamente relacionada con las cuatro actividades laborales consideradas en este estudio, como posibles fuentes de exposición potencial a COPs. Dada la naturaleza de las variables, un mismo individuo puede estar incluido en más de una categoría.

Tabla IV.102 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y actividad laboral. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Agricultura</u>						0,027
No	114	1,89	10,26	1,20	2,96	
Sí	83	1,27	10,09	0,75	2,14	
<u>Construcción</u>						0,658
No	143	1,49	11,70	0,98	2,28	
Sí	54	1,89	6,90	1,09	3,27	
<u>Hostelería</u>						0,230
No	183	1,62	10,47	1,14	2,32	
Sí	14	1,24	7,65	0,36	4,24	
<u>Industria</u>						0,616
No	156	1,59	10,08	1,08	2,34	
Sí	41	1,59	10,98	0,74	3,41	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.103 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y actividad laboral. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Agricultura</u>						0,540
No	128	1,75	9,51	1,15	2,67	
Sí	62	2,71	5,73	1,70	4,30	
<u>Hostelería</u>						0,012
No	173	2,27	7,89	1,63	3,16	
Sí	17	0,69	8,88	0,21	2,20	
<u>Industria</u>						0,130
No	176	1,96	8,22	12,08	2,74	
Sí	14	3,04	7,91	17,58	11,30	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.3.8 Actividad laboral de los progenitores durante el embarazo

La distribución de la población según la actividad laboral de la madre durante el embarazo del sujeto de estudio, para hombres y para mujeres, se refleja en la Tabla IV.104 y en la Tabla IV.105, respectivamente. No se aprecian diferencias significativas ni entre hombres ni entre mujeres.

Tabla IV.104 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y actividad laboral de la madre durante el embarazo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,626
Otros	32	1,19	15,35	0,42	3,37
Ama de casa	141	1,63	9,95	1,10	2,44
Agricultura	24	1,97	7,01	0,85	4,58

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.105 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y actividad laboral de la madre durante el embarazo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,498
Otros	25	0,62	19,78	0,16	2,41
Ama de casa	138	2,34	6,71	1,67	3,28
Agricultura	27	2,74	6,71	1,18	6,37

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCB-138 en cuanto a la actividad laboral del padre durante el embarazo de la madre del sujeto de estudio (Tabla IV.106 y Tabla IV.107).

Tabla IV.106 Concentraciones de PCB-13 en tejido adiposo y actividad laboral del padre durante el embarazo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,807
Otros	97	1,43	12,09	0,84	2,41
Agricultura	82	2,10	6,30	1,38	3,21
Construcción	18	0,83	23,67	0,16	4,22

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.107 Concentraciones de PCB-13 en tejido adiposo y actividad laboral del padre durante el embarazo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,323
Otros	78	1,53	9,18	0,89	2,63	
Agricultura	95	2,92	5,51	2,03	4,22	
Construcción	17	0,91	21,65	0,18	4,68	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.3.9 Exposición percibida a productos químicos

En la Tabla IV.108 y en la Tabla IV.109 se muestran los niveles de PCB-138 en función de si los sujetos declararon estar expuestos habitualmente a diferentes grupos de productos químicos considerados como potenciales fuentes de exposición a COPs. En hombres (Tabla IV.108), se encuentran niveles superiores en aquellos que declararon no estar expuesto a humos del plástico ni a productos de limpieza. Respecto a las mujeres, se encuentran niveles significativamente mayores en las expuestas a humos del plástico y a pinturas (Tabla IV.109).

Tabla IV.108 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y exposición percibida a productos químicos. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Humos del plástico						0,039
No	172	1,82	9,61	1,28	2,60	
Sí	25	0,63	12,97	0,21	1,91	
Productos de limpieza						0,076
No	134	1,84	9,42	1,24	2,74	
Sí	62	1,14	12,23	0,58	2,24	
Disolventes orgánicos						0,779
No	161	1,60	10,61	1,09	2,35	
Sí	35	1,53	9,13	0,69	3,40	
Pinturas						0,718
No	155	1,62	9,70	1,11	2,36	
Sí	41	1,49	13,00	0,64	3,45	
Tinta de imprenta						0,103
No	176	1,73	9,65	1,21	2,46	
Sí	20	0,79	16,02	0,21	3,03	
Tintes y pigmentos						0,482
No	184	1,54	10,65	1,07	2,20	
Sí	12	2,90	4,69	0,96	8,76	
Pesticidas						0,794
No	116	1,42	11,50	0,88	2,29	
Sí	80	1,85	8,80	1,13	3,03	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.109 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y exposición percibida a productos químicos. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Humos del plástico						0,036
No	169	1,87	8,14	1,33	2,62	
Sí	20	3,53	8,33	1,27	9,79	
Productos de limpieza						0,246
No	5	0,52	11,86	0,02	11,22	
Sí	184	2,09	8,05	1,51	2,89	
Disolventes orgánicos						0,737
No	172	1,93	8,59	1,37	2,73	
Sí	16	2,72	5,35	1,11	6,65	
Pinturas						0,083
No	161	1,94	8,29	1,37	2,76	
Sí	28	2,38	7,89	1,03	5,48	
Tinta de imprenta						0,227
No	176	2,03	8,41	1,45	2,84	
Sí	13	1,72	5,79	0,53	5,60	
Tintes y pigmentos						0,797
No	127	1,90	9,19	1,25	2,88	
Sí	62	2,23	6,50	1,36	3,67	
Pesticidas						0,143
No	158	1,87	8,48	1,31	2,68	
Sí	31	2,80	6,84	1,35	5,81	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.3.10 Nivel de estudios

Las concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo de hombres no muestran ningún tipo de relación con el nivel de estudios, según se concluye de la Tabla IV.110. En cambio, en mujeres, se observan niveles superiores de PCB-138 en mujeres con menor nivel de educación, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,004$) (Tabla IV.111).

Tabla IV.110 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y nivel de estudios. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,745
Primaria incompleta	58	1,86	6,83	1,10	3,16
Primaria	84	1,74	10,36	1,04	2,93
Secundaria o superior	55	1,15	14,77	0,53	2,52

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.111 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y nivel de estudios. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,004
Primaria incompleta	53	4,30	4,39	2,80	6,60
Primaria	87	1,81	8,77	1,10	2,97
Secundaria o superior	49	1,09	10,60	0,53	2,23

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.3.11 Hábito tabáquico

En la Tabla IV.112 y la Tabla IV.113 muestra la distribución de los niveles en tejido adiposo de PCB-138 en función del hábito tabáquico, para hombres y mujeres, respectivamente.

Tabla IV.112 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo en función del hábito tabáquico actual. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,007
No fuma	148	2,80	5,19	2,10	3,73
Fuma	41	0,67	19,92	0,25	1,79

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.113 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo en función del hábito tabáquico actual. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,444
No fuma	111	2,19	6,59	1,51	3,17	
Fuma	85	1,05	15,87	0,56	1,96	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si analizamos la variable hábito tabáquico pasado, en la Tabla IV.114 y en la Tabla IV.115 se muestran los diferentes niveles de PCB-138 en tejido adiposo en base a si los sujetos habían sido fumadores durante algún período de su vida o no lo habían sido nunca.

Tabla IV.114 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo en función del hábito tabáquico pasado. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,628
No fumador	41	1,21	13,80	0,51	2,86	
Exfumador	140	2,04	8,46	1,40	2,97	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.115 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo en función del hábito tabáquico pasado. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,223
No fumador	123	2,64	5,68	1,90	3,66	
Exfumador	45	1,37	12,90	0,60	3,14	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.3.12 Consumo de alcohol

En hombres se encuentran correlaciones estadísticamente significativas entre los niveles de PCB-138 en tejido adiposo y el número de vasos de cerveza, vino y licor ingeridos ingeridas de forma semanal, siendo negativas en el caso de la cerveza y licor y positivas con el consumo de vino (Tabla IV.116). En las mujeres no se encuentran correlaciones estadísticamente significativas (Tabla IV.117).

Tabla IV.116 Correlación entre concentraciones de PCB-138¹ en tejido adiposo y consumo de alcohol². Correlación de Spearman. Hombres

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Cerveza	191	-0,179	0,013
Vino	192	0,155	0,032
Licor	191	-0,150	0,037

1 Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; 2 Consumo semanal

Tabla IV.117 Correlación entre concentraciones de PCB-138¹ en tejido adiposo y consumo de alcohol². Correlación de Spearman. Mujeres

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Cerveza	189	-0,067	0,364
Vino	189	0,035	0,627
Licor	189	-0,057	0,432

1 Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; 2 Consumo semanal

IV.2.3.13 Historia reproductiva

En la población femenina se aprecia una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el número de hijos y las concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo (coeficiente de Spearman=0,306, $p < 0,001$).

En cuanto al hecho de haber tenido un hijo con algún problema de salud al nacer, no se observa relación con los niveles de PCB-138 en tejido adiposo de hombres (Tabla IV.118), pero sí en mujeres (Tabla IV.119), siendo las concentraciones significativamente mayores en el grupo que había tenido hijo/s sin problema de salud al nacer ($p=0,039$).

Tabla IV.118 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo en función de haber tenido o no algún hijo con problema de salud al nacer. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No	121	2,40	6,58	1,68	3,42	0,637
Sí	28	3,44	2,25	2,48	4,77	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.119 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo en función de haber tenido o no algún hijo con problema de salud al nacer. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No	116	3,19	5,43	2,28	4,47	0,002
Sí	48	1,59	8,55	0,84	2,98	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la Tabla IV.120 se muestran las concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo de mujeres en función del estado menopáusico. Al comparar los dos grupos, se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), con niveles mucho mayores entre las mujeres posmenopáusicas.

Tabla IV.120 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y estado menopáusico

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						<0,001
Posmenopáusica	98	4,18	3,36	3,22	5,42	
Premenopáusica	90	0,94	12,91	0,53	1,65	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En cuanto al uso de anticonceptivos orales en la población femenina (Tabla IV.121), no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de PCB-138.

Tabla IV.121 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y uso de anticonceptivos orales (AO)

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,137
Nunca ha usado	120	2,69	5,48	1,93	3,74	
Ha usado	68	1,20	13,32	0,62	2,32	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.3.14 Consumo de agua

La Tabla IV.122 muestra la relación entre las concentraciones de PCB-138 y el consumo de agua para los hombres y para las mujeres. No se observa correlación estadísticamente significativa ni entre los hombres ni entre las mujeres.

Tabla IV.122 *Correlación entre concentraciones de PCB-138¹ en tejido adiposo y consumo de agua². Correlación de Spearman.*

	n	Coeficiente Spearman	Sig
Hombres	193	-0,03	0,643
Mujeres	189	-0,07	0,298

1 Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; 2 Consumo semanal

IV.2.3.15 Consumo de pescado

Respecto al consumo de pescado, el análisis estadístico de las concentraciones de PCB-138 en función del tipo de pescado consumido de forma mayoritaria (Tabla IV.123, Tabla IV.124), demuestra que los hombres que consumen pescado blanco presentan niveles mayores de PCB-138 en tejido adiposo ($p=0,018$), mientras que los que comen principalmente pescado azul son los que menos cantidad de PCB-138 tienen en sus muestras de tejido adiposo. En la población femenina no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Tabla IV.123 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y tipo de pescado consumido. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,018
azul	55	1,03	11,60	0,52	2,05	
blanco	47	2,33	12,44	1,07	5,05	
indistintamente	93	1,68	8,55	1,06	2,67	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.124 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y tipo de pescado consumido. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,429
azul	25	1,07	17,09	0,31	3,64	
blanco	68	2,19	7,18	1,33	3,61	
indistintamente	96	2,28	7,12	1,49	3,50	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si se considera la frecuencia de consumo de pescado, no se observan diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de PCB-138 en hombres (Tabla IV.125) pero sí en mujeres, en las que los grupos que declararon comer pescado con una frecuencia de dos o más veces al día presentan niveles superiores a los demás ($p < 0,001$) (Tabla IV.126).

Tabla IV.125 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y consumo de pescado. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,502
≤1 vez/semana	68	1,22	12,84	0,64	2,31	
2 veces/semana	66	2,12	7,48	1,28	3,51	
> 2 veces/semana	61	1,51	11,32	0,77	3,00	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.126 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y consumo de pescado. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						<0,001
≤1 vez/semana	48	0,65	17,48	0,27	1,54	
2 veces/semana	66	3,05	5,08	1,99	4,67	
> 2 veces/semana	75	3,03	4,82	2,06	4,46	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.3.16 Consumo de lácteos

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCB-138 en cuanto a distintos patrones de consumo de leche o productos lácteos sin incluir el queso (Tabla IV.127, Tabla IV.128).

Tabla IV.127 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y consumo de productos lácteos¹ (sin incluir queso). Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No consume	30	1,80	8,33	0,79	4,09	0,473
Consume	166	1,56	10,72	1,06	2,27	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza;
1 Consumo diario

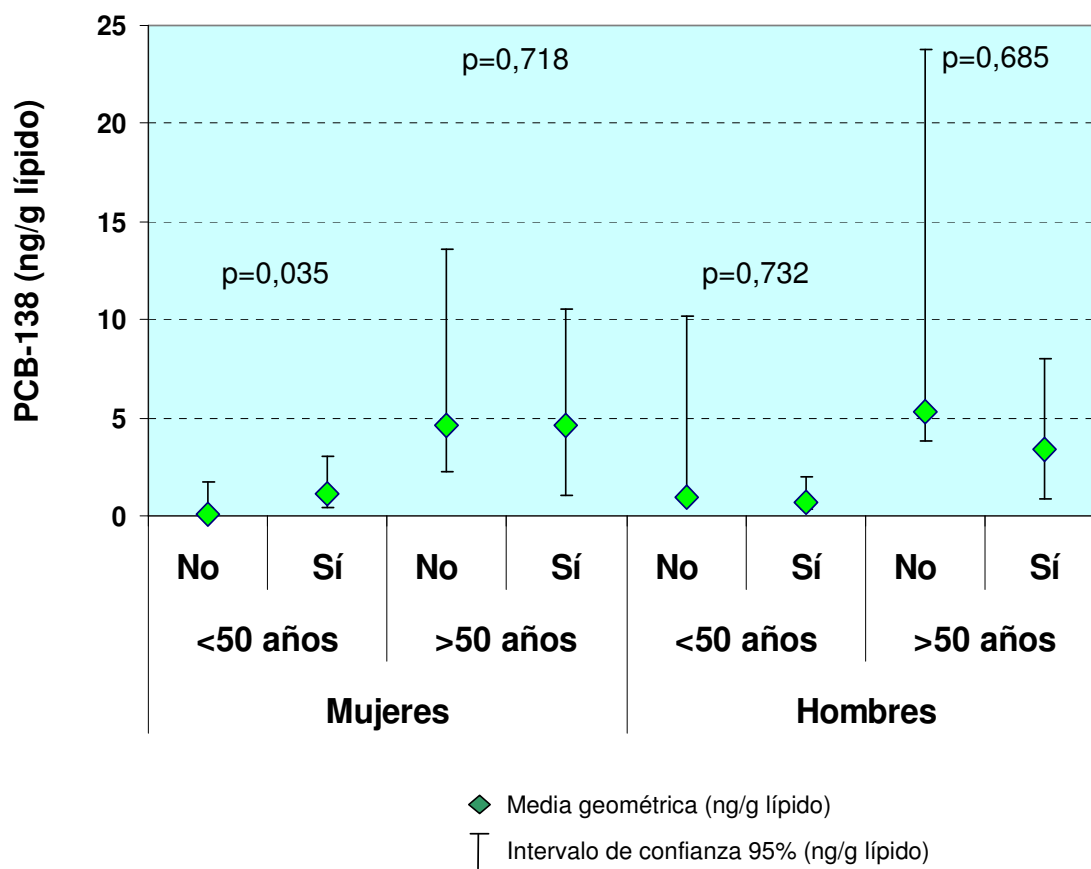
Tabla IV.128 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y consumo de productos lácteos¹ (sin incluir queso). Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No consume	27	1,24	11,31	0,46	3,38	0,218
Consume	162	2,21	7,72	1,57	3,09	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza;
1 Consumo diario

Considerando el consumo de queso como variable dicotómica, aparecen niveles significativamente mayores, dentro del grupo de mujeres menores de 50 años, entre las que consumen queso de forma habitual, respecto a las que se declararon no consumidoras de queso (Figura I.17).

Figura I.17 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo en relación al consumo de queso.



Por otro lado, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas estudiando la frecuencia semanal de consumo de queso, tanto en hombres como en mujeres (Tabla IV.129, Tabla IV.130).

Tabla IV.129 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de queso. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,762
≤ 2 veces/semana	88	1,41	12,56	0,81	2,48
3-6 veces/semana	68	1,94	7,84	1,16	3,25
todos los días	40	1,45	10,57	0,65	3,22

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.130 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de queso. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,266
≤ 2 veces/semana	108	1,70	9,77	1,07	2,70
3-6 veces/semana	46	2,28	7,08	1,26	4,13
todos los días	35	3,02	5,40	1,59	5,73

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si analizamos la variedad de queso consumida, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a concentraciones de PCB-138 en hombres ni en mujeres.

Tabla IV.131 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y consumo de queso. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,500
ninguno	11	1,75	13,84	0,19	15,78
fresco	24	3,28	3,46	1,87	5,77
curado/semicurado	137	1,36	11,45	0,89	2,08
indistintamente	24	1,91	10,55	0,69	5,30

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.132 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y consumo de queso. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,273
ninguno	13	0,74	16,95	0,13	4,10
fresco	73	3,83	3,37	2,81	5,23
curado/semicurado	62	1,09	12,98	0,54	2,19
indistintamente	41	2,46	7,02	1,32	4,58

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

El estudio de las diferencias de concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo según si las personas consumían mayoritariamente mantequilla o margarina se muestra en la Tabla IV.133, para hombres, y en la Tabla IV.134, para mujeres.

Tabla IV.133 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y consumo de mantequilla y/o margarina. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,005
mantequilla	51	0,77	15,03	0,35	1,70
margarina	42	1,94	6,49	1,04	3,62
indistintamente	7	0,50	29,63	0,02	11,48
no consume	94	2,48	7,87	1,59	3,86

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.134 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y consumo de mantequilla y/o margarina. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,707
mantequilla	26	1,50	11,92	0,53	4,28
margarina	65	1,32	11,32	0,69	2,52
indistintamente	10	3,50	2,06	1,92	6,41
no consume	88	2,83	5,89	1,91	4,21

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En cuanto a la frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina, la distribución de las concentraciones de PCB-138 se presenta en la Tabla IV.135 y en la Tabla IV.136.

Tabla IV.135 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,019
< 1 vez/semana	100	2,28	8,77	1,45	3,58
1 vez/semana	50	2,42	3,89	1,61	3,64
2-6 veces/semana	16	0,28	14,90	0,06	1,33
todos los días	28	0,56	23,66	0,16	1,90

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.136 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<1 vez/semana	93	2,75	6,04	1,86	4,05	0,768
1 vez/semana	40	1,32	11,84	0,57	3,04	
2-6 veces/semana	21	2,24	6,77	0,87	5,80	
todos los días	35	1,33	12,07	0,51	3,43	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.3.17 Consumo de carne

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCB-138 en cuanto a la frecuencia semanal de consumo de carne, tanto para hombres como para mujeres (Tabla IV.137, Tabla IV.138).

Tabla IV.137 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de carne. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
≤ 1 vez/semana	14	2,91	7,06	0,94	9,00	0,506
2 veces/semana	54	1,74	6,45	1,01	3,00	
> 2 veces/semana	126	1,41	12,85	0,88	2,25	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.138 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de carne. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,340
≤ 1 vez/semana	26	2,09	11,39	0,73	5,98
2 veces/semana	46	3,47	4,39	2,21	5,43
> 2 veces/semana	117	1,59	9,32	1,02	2,47

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si categorizamos la población en función del tipo de carne consumida de forma habitual, no se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a concentraciones de PCB-138 (Tabla IV.139, Tabla IV.140)

Tabla IV.139 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y consumo de carne de vacuno, ovino y/o cerdo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,249
No consume	60	1,27	11,60	0,66	2,47
Consume	136	1,75	9,75	1,17	2,62

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.140 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y consumo de carne de vacuno, ovino y/o cerdo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,805
No consume	97	2,19	6,81	1,45	3,30
Consume	92	1,86	9,98	1,12	3,10

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Por otro lado, se encuentran concentraciones de PCB-138 significativamente mayores en los hombres que declararon ser consumidores habituales de carne de pollo ($p=0,009$) (Tabla IV.141). Las mujeres consumidoras de pollo también presentan niveles más elevados de PCB-138, aunque no son significativamente diferentes a los niveles de las no consumidoras (Tabla IV.142).

Tabla IV.141 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y consumo de carne de pollo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No	50	1,02	10,63	0,50	2,08	0,009
Sí	146	1,84	10,05	1,24	2,73	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.142 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y consumo de carne de pollo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No	27	1,36	16,23	0,43	4,30	0,770
Sí	162	2,17	7,16	1,57	3,01	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.3.18 Consumo de huevos

Respecto a la frecuencia semanal de consumo de huevos, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los hombres (Tabla IV.143) pero sí en las mujeres, presentando éstas niveles mayores en el grupo que menos cantidad de huevos consumen semanalmente ($p < 0,001$) (Tabla IV.144).

Tabla IV.143 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de huevos. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,687
≤ 1 vez/semana	62	1,69	7,56	0,99	2,89
2 veces/semana	60	1,77	9,85	0,95	3,30
> 2 veces/semana	73	1,37	13,79	0,72	2,58

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.144 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de huevos. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,031
≤ 1 vez/semana	85	3,16	5,66	2,13	4,70
2 veces/semana	64	1,31	12,41	0,67	2,56
> 2 veces/semana	39	1,48	7,24	0,74	2,96

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.3.19 Consumo de pasta

La distribución de los niveles de PCB-138 en función de la frecuencia semanal de consumo de pasta queda recogida en Tabla IV.145 y Tabla IV.146. En hombres se aprecian niveles significativamente superiores en los que consumen pasta con menor frecuencia ($p=0,021$), mientras que en mujeres no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Tabla IV.145 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de pasta. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,021
≤1 vez/semana	146	2,30	6,82	1,65	3,20	
2-6 veces/semana	41	0,49	22,76	0,18	1,31	
Todos los días	8	1,24	7,82	0,14	10,71	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.146 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de pasta. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,735
≤ 1 vez/semana	143	2,05	8,12	1,41	2,97	
2-6 veces/semana	37	2,23	7,13	1,14	4,38	
Todos los días	8	0,94	20,11	0,08	11,54	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.4 PCB-138. Análisis multivariante

IV.2.4.1 Hombres

Con el objetivo de encontrar las variables independientes que expliquen de forma significativa las concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo de la población masculina del estudio, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante de las variables independientes asociadas a las concentraciones logarítmicas de PCB-138. Los resultados del mismo se muestran en la Tabla IV.147. El modelo final explica un 38,28% de la variabilidad de los niveles de HCB en tejido adiposo ($r^2=0,3828$).

Se asociaron positivamente con las concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo las siguientes variables: edad, IMC, número de vasos de agua ingeridos al día, consumo habitual de pescado blanco, consumo habitual de carne.

Se asoció negativamente con los niveles de PCB-138 en tejido adiposo haber trabajado en actividades agrícola.

Tabla IV.147 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo en hombres.
Análisis multivariante.

	β_1	Error estándar	Sig.
Constante	-0,36	0,41	0,374
Edad ¹ (años)	0,07	0,01	<0,001
IMC ² (Kg/m ²)	0,07	0,03	0,014
Trabaja o trabajó en agricultura	-0,89	0,31	0,005
Cantidad de agua ingerida diariamente (nº vasos)	0,06	0,03	0,097
<i>Tipo de pescado consumido habitualmente:¹</i>			
Blanco	0,74	0,39	0,058
Indistintamente	0,22	0,34	0,513
Consumidor habitual de carne	0,75	0,32	0,019

¹ variable centrada en 50 años; ² variable centrada en 27 Kg/m²; ³ Categoría de referencia: "Pescado azul"

IV.2.4.2 Mujeres

Con el objetivo de encontrar las variables independientes que expliquen de forma significativa las concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo de la población femenina del estudio, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante de las variables independientes asociadas a las concentraciones logarítmicas de PCB-138. Los resultados del mismo se muestran en la Tabla IV.148. El modelo final explica un 38,27% de la variabilidad de los niveles de HCB en tejido adiposo ($r^2=0,38,27$).

Se asociaron positivamente con las concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo las siguientes variables: edad, IMC, consumir dos o más raciones de pescado a la semana y ser consumidora habitual de leche.

Se asoció negativamente con los niveles de PCB-138 en tejido adiposo ser consumidora habitual de pastas.

Tabla IV.148 Concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo en mujeres.
Análisis multivariante

	β_1	Error estándar	Sig.
Constante	-1,07	1,04	0,304
Edad ¹ (años)	0,05	0,01	0,000
IMC ² (Kg/m ²)	0,06	0,02	0,004
Consumo pescado ≥ 2 raciones/semana	0,94	0,30	0,002
Consumidora habitual de leche	1,66	0,48	0,001
Consumidora habitual de pastas	-2,13	0,89	0,018

¹ variable centrada en 50 años; ² variable centrada en 27 Kg/m²

IV.2.5 PCB-153

En este apartado se describen los niveles encontrados de PCB-153 en las muestras de tejido adiposo así como los análisis bivariante y multivariante de los posibles factores de exposición asociados a dichos niveles.

IV.2.5.1 Niveles de PCB-153

La Tabla IV.149 muestra las medidas de tendencia central para las concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo.

Tabla IV.149 Niveles de PCB-153. Medidas de tendencia central (ng/g lípido)

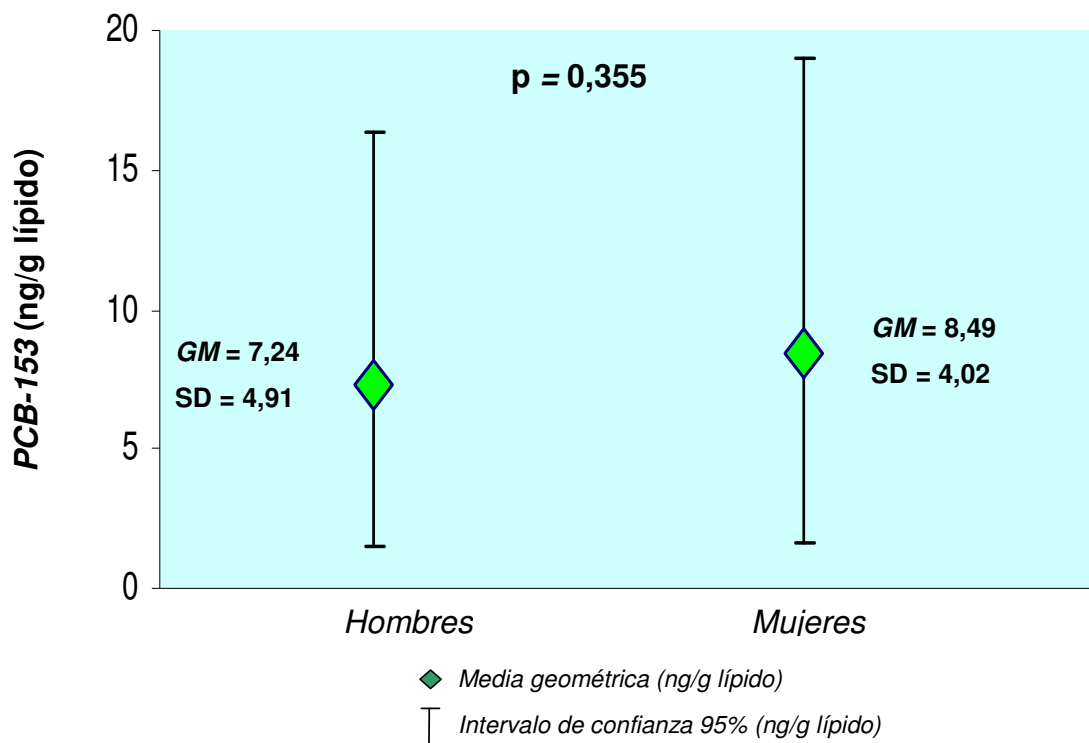
GM	GSD	IC95%	
8,07	4,41	7,34	9,48

GM: Media Geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.5.2 Sexo

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,335$) entre hombres y mujeres en las concentraciones de PCB-153, aunque éstas son más altas en la población femenina, cuya media geométrica es de 8,49 ng/g lípido, siendo la de los hombres 7,24 ng/g lípido (Figura I.18).

Figura I.18 Distribución de las concentraciones de PCB-153 en función del sexo. Medias geométricas (ng/g lípido) con intervalos de confianza 95%.



IV.2.5.3 Edad en el momento de la entrevista

Se aprecia una correlación positiva entre la edad de los sujetos reclutados y las concentraciones de PCB-153 (coeficiente de Spearman=0,490; $p < 0,001$), relación que se mantiene estratificando por sexos. Los detalles del análisis de regresión lineal entre las dos variables se muestran en la Tabla IV.40 y la correlación se expresa de forma gráfica en la Figura I.19, para la población total, y en la Figura I.20, estratificando por sexos.

Tabla IV.150 Regresión lineal. Niveles de PCB-153¹ en tejido adiposo y edad

Total			Hombres			Mujeres		
β	r^2	Sig	β	r^2	Sig	β	r^2	Sig
0,038	0,139	<0,001	0,041	0,215	<0,001	0,034	0,158	<0,001

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano

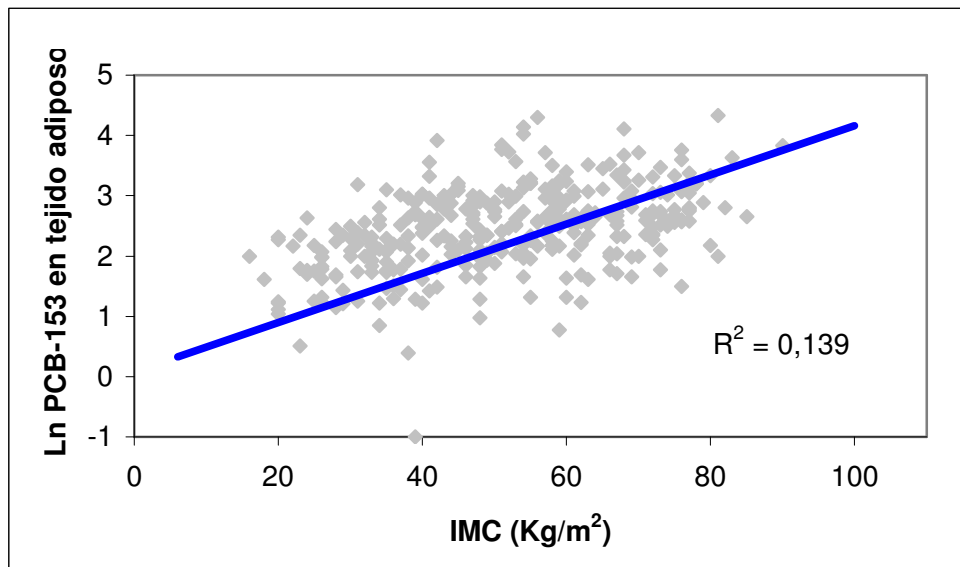
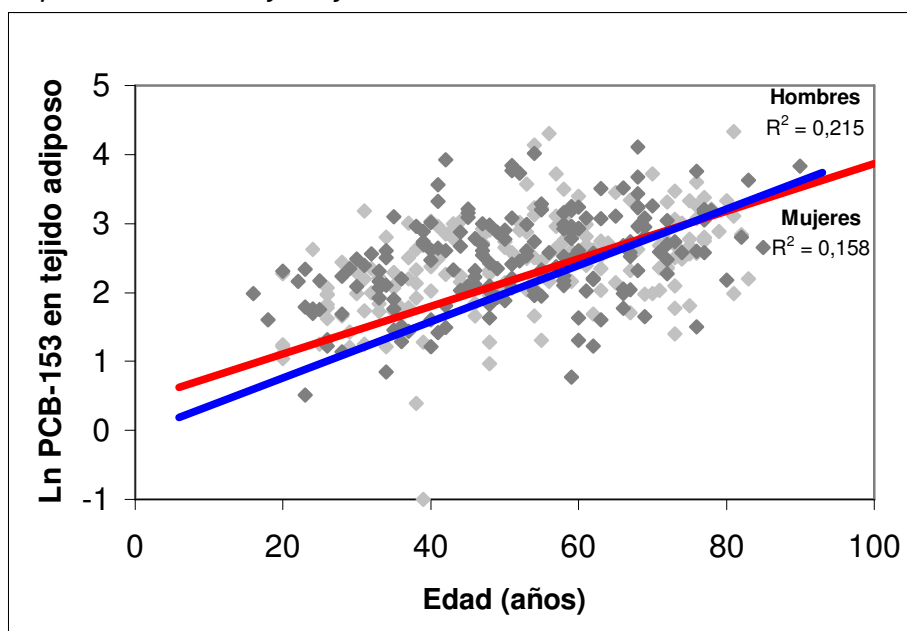
Figura I.19 Correlación entre edad y concentración de PCB-153 en tejido adiposo. Población total

Figura I.20 Correlación entre edad y concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo. Hombres y mujeres.



IV.2.5.4 Índice de Masa Corporal (IMC)

Se encontró correlación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre las concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y el IMC (Figura I.21), presentando las mujeres un coeficiente de Spearman de 0,227, y los hombres de 0,193. Los resultados del análisis de regresión lineal entre las dos variables se presentan en la Tabla IV.151.

Tabla IV.151 Regresión lineal. Niveles de PCB-153¹ en tejido adiposo e IMC

Total			Hombres			Mujeres		
β	r^2	Sig	β	r^2	Sig	β	r^2	Sig
0,082	0,080	<0,001	0,101	0,086	<0,001	0,071	0,094	<0,001

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano

Figura I.21 Correlación entre IMC y concentración de PCB-153 en tejido adiposo. Población total

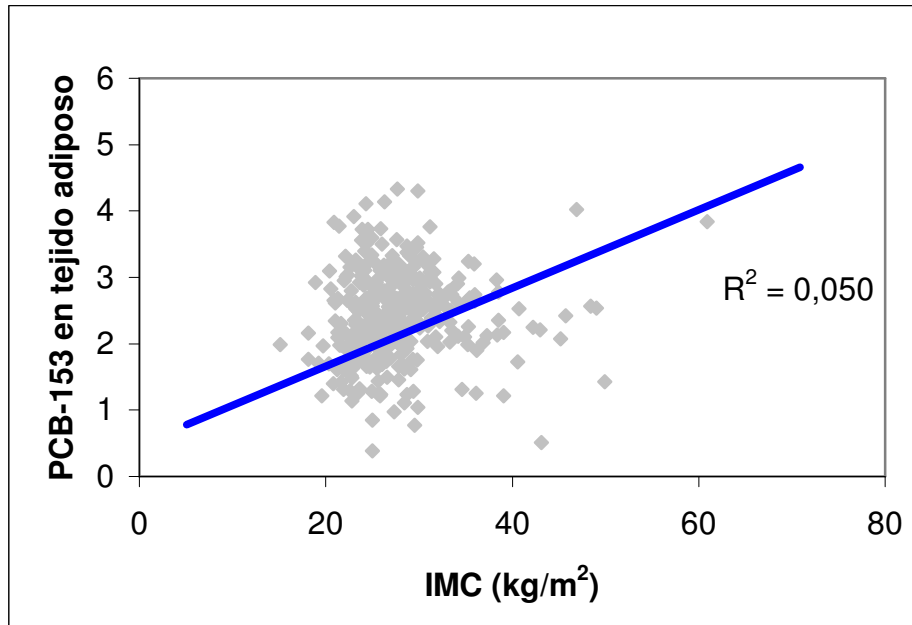
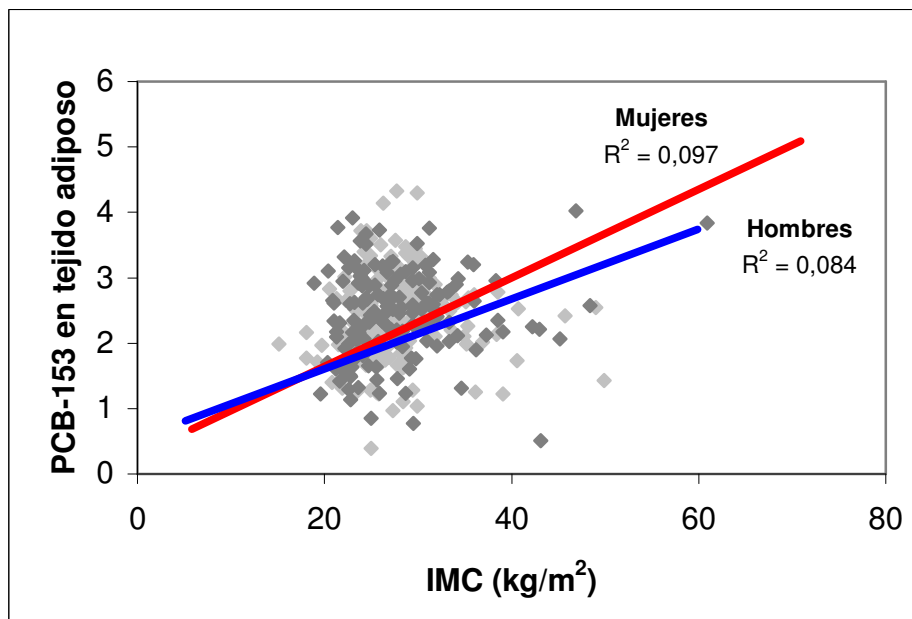


Figura I.22 Correlación entre IMC y concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo. Hombres y mujeres



IV.2.5.5 Hospital de reclutamiento

En la Tabla IV.152 y en Tabla IV.153 se muestran las medias geométricas de las concentraciones de PCB-153 estratificando por los dos hospitales de reclutamiento (Hospital San Cecilio de Granada y Hospital Santa Ana de Motril) para hombres y para mujeres.

Tabla IV.152 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y hospital de reclutamiento Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,002
Granada	105	10,31	3,26	8,10	13,12	
Motril	92	4,89	6,54	3,27	7,32	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.153 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y hospital de reclutamiento. Mujeres

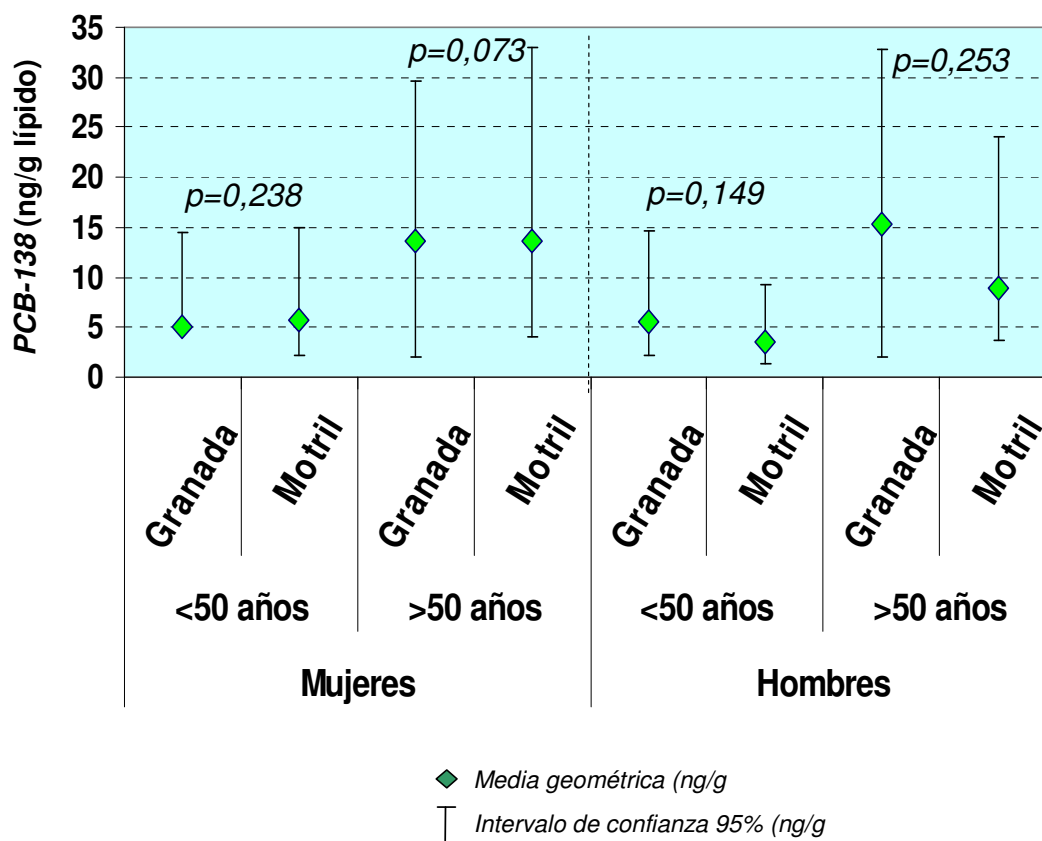
	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,276
Granada	81	8,71	2,97	6,73	11,27	
Motril	109	8,34	4,86	6,07	11,45	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tanto en hombres como en mujeres, se observan niveles superiores de PCB-153 en las personas reclutadas en el hospital de Granada, siendo éstas estadísticamente significativas en hombres ($p=0,002$) (Tabla IV.152) pero no en mujeres (Tabla IV.153).

En la Figura I.15 se presenta la distribución de las concentraciones de PCB-153 en función del hospital de reclutamiento y estratificando por sexo y por edad (mayores y menores de 50 años).

Figura I.23 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo según hospital de reclutamiento.



IV.2.5.6 Proximidad de la residencia habitual a zonas de exposición potencial a COPs

En la Tabla IV.154 y Tabla IV.155 se reflejan la variación de las concentraciones de PCB-153 en diferentes grupos de población según la cercanía de la residencia habitual de las zonas de exposición potencial. En la población masculina no se observan diferencias estadísticamente significativas. En mujeres, las diferencias estadísticamente significativas se encuentran al estudiar la cercanía de la residencia habitual a zona industrial ($p=0,024$), observándose que existe una graduación en los niveles de PCB-153 de manera que estos aumentan con la cercanía a zona industrial.

Tabla IV.154 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y proximidad de la residencia a zonas de exposición potencial. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Distancia a invernaderos</u>						0,283
<100 m	6	9,08	2,32	3,19	25,83	
100-1000 m	12	3,40	8,22	0,83	14,01	
> 1000 m	179	7,56	4,79	5,94	9,61	
<u>Distancia a zona agrícola</u>						0,815
<100 m	53	7,71	4,11	5,09	11,68	
100-1000 m	37	8,07	4,11	4,85	13,44	
> 1000 m	107	6,79	5,63	4,83	9,53	
<u>Distancia a zona industrial</u>						0,424
<100 m	22	10,44	3,48	5,82	18,73	
100-1000 m	41	8,10	4,77	4,77	13,74	
> 1000 m	134	6,61	5,20	4,93	8,84	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

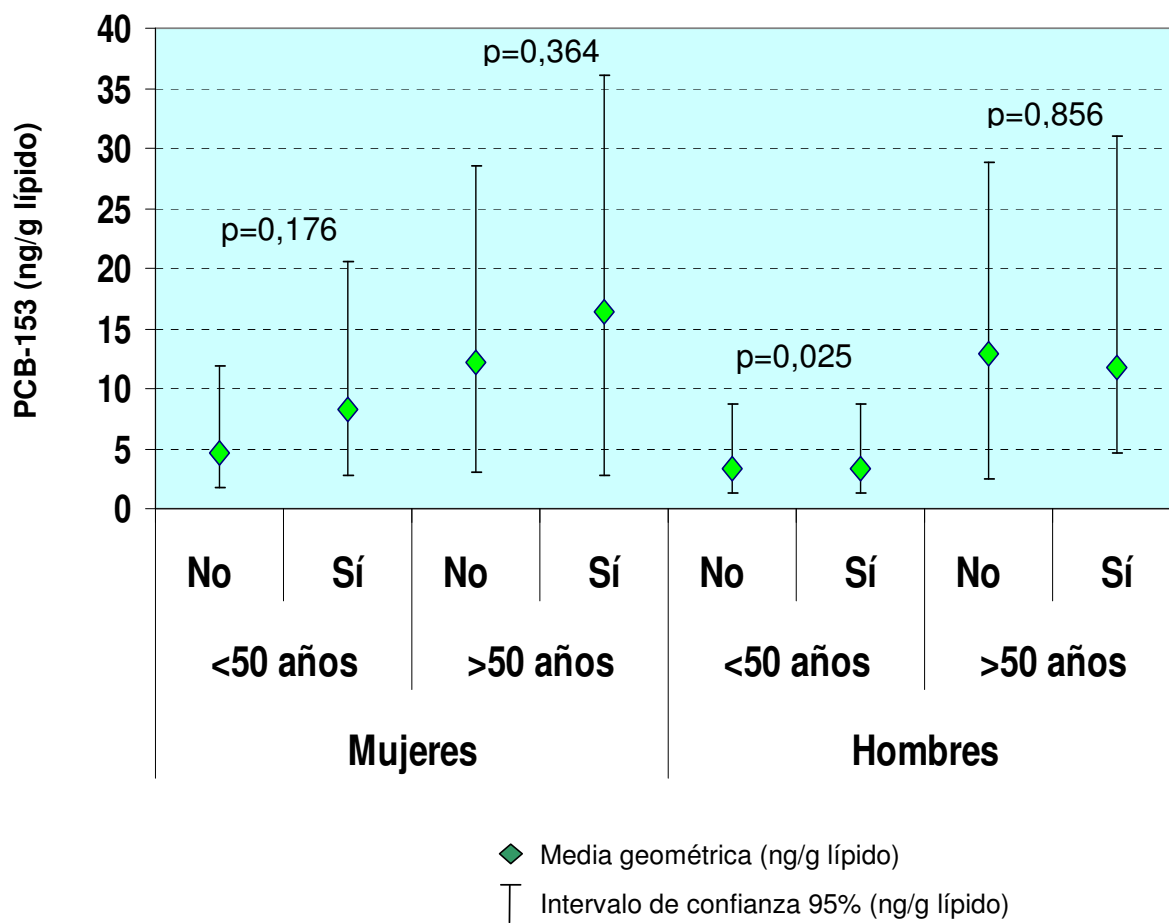
Tabla IV.155 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y proximidad de la residencia a zonas de exposición potencial. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Distancia a invernaderos</u>						0,982
<100 m	9	11,27	1,86	6,99	18,16	
100-1000 m	13	5,50	7,65	1,51	20,04	
> 1000 m	168	8,64	3,92	6,92	10,79	
<u>Distancia a zona agrícola</u>						0,774
<100 m	71	9,40	2,88	7,21	12,24	
100-1000 m	36	7,46	4,62	4,34	12,83	
> 1000 m	83	8,23	4,89	5,67	11,95	
<u>Distancia a zona industrial</u>						0,019
<100 m	20	14,52	1,74	11,04	19,10	
100-1000 m	28	13,13	1,68	10,54	16,35	
> 1000 m	142	7,25	4,70	5,52	9,51	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la Figura I.24 se observa la distribución de las concentraciones de PCB-153 en función de la existencia o no de alguna zona industrial próxima a su residencia (<6Km), y estratificando por sexo y por grupo de edad (mayores y menores de 50 años).

Figura I.24 Relación entre niveles de PCB-153 y proximidad de la residencia habitual a zona industrial (<6 Km)



IV.2.5.7 Actividad laboral

En la Tabla IV.156 y Tabla IV.157 se recoge la distribución de los sujetos de estudio en función de si habían ejercido durante al menos 10 años de su vida alguna profesión directamente relacionada con las cuatro actividades laborales consideradas en este estudio, como posibles fuentes de exposición potencial a COPs. Dada la naturaleza de las variables, un mismo individuo puede estar incluido en más de una categoría.

Tabla IV.156 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y actividad laboral. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Agricultura</u>						0,111
No	114	8,22	4,48	6,14	11,00	
Sí	83	6,09	5,50	4,14	8,97	
<u>Construcción</u>						0,448
No	143	6,83	5,62	5,07	9,20	
Sí	54	8,42	3,23	6,04	11,75	
<u>Hostelería</u>						0,150
No	183	7,47	4,87	5,87	9,51	
Sí	14	4,77	5,52	1,70	13,41	
<u>Industria</u>						0,917
No	156	7,17	4,85	5,52	9,33	
Sí	41	7,46	5,24	4,39	12,67	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.157 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y actividad laboral. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Agricultura</u>						0,599
No	128	7,97	4,36	6,05	10,50	
Sí	62	9,62	3,39	6,96	13,30	
<u>Hostelería</u>						0,008
No	173	8,87	4,11	7,08	11,12	
Sí	17	5,57	3,04	3,08	10,08	
<u>Industria</u>						0,227
No	176	8,62	3,57	7,06	10,54	
Sí	14	6,91	13,04	1,35	35,31	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.5.8 Actividad laboral de los progenitores durante el embarazo

La distribución de la población según la actividad laboral de la madre durante el embarazo, para hombres y para mujeres, se refleja en la Tabla IV.158 y en la Tabla IV.159, respectivamente. No se aprecian diferencias significativas ni entre hombres ni entre mujeres.

Tabla IV.158 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y actividad laboral de la madre durante el embarazo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
Otros	32	4,82	7,20	2,27 10,21	0,373
Ama de casa	141	8,13	4,32	6,30 10,50	
Agricultura	24	6,28	5,63	2,97 13,26	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.159 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y actividad laboral de la madre durante el embarazo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
Otros	25	4,27	10,44	1,47 12,42	0,604
Ama de casa	138	9,22	3,37	7,44 11,42	
Agricultura	27	10,21	2,62	6,66 15,66	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCB-153 en cuanto a la actividad laboral del padre durante el embarazo de la madre del sujeto de estudio (Tabla IV.160 y Tabla IV.161).

Tabla IV.160 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y actividad laboral del padre durante el embarazo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,608
Otros	97	6,23	5,80	4,30	9,03
Agricultura	82	8,83	3,43	6,65	11,72
Construcción	18	6,57	7,69	2,30	18,76

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.161 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y actividad laboral del padre durante el embarazo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,125
Otros	78	7,10	4,39	4,95	10,19
Agricultura	95	10,82	2,74	8,72	13,43
Construcción	17	4,86	10,53	1,39	17,04

IV.2.5.9 Exposición percibida a productos químicos

En la Tabla IV.162 y en la Tabla IV.163 se muestran los niveles de PCB-153 en función de si los sujetos declararon estar expuestos habitualmente a diferentes grupos de productos químicos considerados como potenciales fuentes de exposición a COPs. En hombres (Tabla IV.162), no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, y en mujeres (Tabla IV,15), las únicas diferencias estadísticamente se aprecian para la exposición a humos del plástico, presentando niveles menores las mujeres que declararon no estar expuestas de forma habitual a esta sustancia ($p=0,019$).

Tabla IV.162 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y exposición percibida a productos químicos. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Humos del plástico						0,177
No	169	8,26	3,62	6,71	10,18	
Sí	20	9,73	8,08	3,56	26,64	
Productos de limpieza						0,096
No	134	8,44	3,98	6,61	10,78	
Sí	62	5,10	7,19	2,99	8,70	
Disolventes orgánicos						0,840
No	161	7,25	4,99	5,58	9,41	
Sí	35	7,19	4,81	4,08	12,66	
Pinturas						0,695
No	155	7,32	4,61	5,68	9,44	
Sí	41	6,92	6,38	3,76	12,72	
Tinta de imprenta						0,351
No	176	7,45	4,89	5,82	9,54	
Sí	20	5,66	5,49	2,49	12,86	
Tintes y pigmentos						0,395
No	184	7,04	5,12	5,50	9,01	
Sí	12	11,63	1,78	7,71	17,54	
Pesticidas						0,718
No	116	6,83	5,05	4,98	9,37	
Sí	80	7,82	4,82	5,47	11,17	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.163 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y exposición percibida a productos químicos. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Humos del plástico						0,019
No	172	7,89	4,76	6,18	10,08	
Sí	25	3,99	5,56	1,9	8,37	
Productos de limpieza						0,097
No	5	2,41	13,82	0,09	62,75	
Sí	184	8,75	3,79	7,12	10,75	
Disolventes orgánicos						0,536
No	172	8,44	4,16	6,71	10,61	
Sí	16	8,44	3,04	4,66	15,27	
Pinturas						0,899
No	161	8,47	3,97	6,74	10,65	
Sí	28	8,14	4,47	4,44	14,9	
Tinta de imprenta						0,505
No	176	8,38	4,17	6,69	10,5	
Sí	13	8,99	2,08	5,5	14,69	
Tintes y pigmentos						0,998
No	127	7,91	4,77	5,89	10,61	
Sí	62	9,51	2,68	7,32	12,34	
Pesticidas						0,236
No	158	8,07	4,15	6,35	10,24	
Sí	31	10,33	3,45	6,45	16,54	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.5.10 Nivel de estudios

En hombres, las concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo no muestran ningún tipo de relación con el nivel de estudios, según se concluye de la tabla Tabla IV.164. Las mujeres con mayor nivel educativo muestran niveles de PCB-153 en tejido adiposo superiores a las demás ($p=0,001$) (Tabla IV.165).

Tabla IV.164 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y nivel de estudios. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Primaria incompleta	58	8,13	4,60	5,34	12,37	0,561
Primaria	84	7,03	5,25	4,86	10,17	
Secundaria o superior	55	6,68	4,84	4,23	10,57	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.165 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y nivel de estudios. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Primaria incompleta	53	12,82	2,99	9,33	17,61	0,001
Primaria	87	8,26	4,29	5,92	11,52	
Secundaria o superior	49	5,70	4,43	3,63	8,96	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.5.11 Hábito tabáquico

En la Tabla IV.166 y la Tabla IV.167 se muestra la distribución de los niveles en tejido adiposo de PCB-153 en función del hábito tabáquico, para hombres y mujeres, respectivamente.

Tabla IV.166 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo en función del hábito tabáquico actual. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No fuma	111	9,25	3,12	7,40	11,57	0,563
Fuma	85	5,26	7,46	3,34	8,28	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.167 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo en función del hábito tabáquico actual. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No fuma	148	10,08	2,93	8,36	12,15	0,016
Fuma	41	4,75	7,98	2,40	9,39	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si analizamos la variable hábito tabáquico pasado, en la Tabla IV.168 y en la Tabla IV.169 se muestran los diferentes niveles de PCB-153 en tejido adiposo en base a si los sujetos habían sido fumadores durante algún período de su vida o no lo habían sido nunca (Tabla IV.168 y Tabla IV.169).

Tabla IV.168 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo en función del hábito tabáquico pasado. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,446
No fumador	41	6,74	5,05	3,96	11,48	
Exfumador	140	8,65	4,11	6,75	11,09	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.169 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo en función del hábito tabáquico pasado. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,387
No fumador	123	9,50	3,28	7,58	11,90	
Exfumador	45	8,15	3,64	5,36	12,39	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.5.12 Consumo de alcohol

En hombres, se encuentra una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los niveles de PCB-153 en tejido adiposo y el número de vasos de vino ingeridos semanalmente ($p=0,016$) (Tabla IV.170). Entre las mujeres también se aprecia esta relación ($p=0,054$) y, además, se aprecia una correlación negativa entre los niveles de PCB-153 y el número de vasos de licor ingeridos semanalmente ($p=0,049$) (Tabla IV.171).

Tabla IV.170 Correlación entre concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y consumo de alcohol. Correlación de Spearman². Hombres

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Cerveza	192	-0,094	0,196
Vino	193	0,174	0,016
Licor	192	-0,092	0,126

1 Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; 2 Consumo semanal

Tabla IV.171 Correlación entre concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y consumo de alcohol². Correlación de Spearman. Mujeres

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Cerveza	189	0,026	0,715
Vino	189	0,140	0,054
Licor	189	-0,143	0,049

1 Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; 2 Consumo semanal

IV.2.5.13 Historia reproductiva

En la población femenina se aprecia una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el número de hijos y las concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo (coeficiente de Spearman=0,324, $p<0,001$).

En la Tabla IV.172 se muestran las concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo de mujeres en función del estado menopáusico. Al comparar los dos grupos, se observan diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$), con niveles mucho mayores entre las mujeres posmenopáusicas.

Tabla IV.172 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y estado menopáusico

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Posmenopáusica	98	12,54	2,62	10,20	15,41	<0,001
Premenopáusica	90	5,62	5,25	3,90	8,11	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En cuanto al hecho de haber tenido un hijo con algún problema de salud al nacer, no se observa relación con los niveles de PCB-153 en tejido adiposo de los hombres estudiados (Tabla IV.173), pero sí en mujeres (Tabla IV.174), siendo las concentraciones significativamente mayores en el grupo que había tenido algún hijo sin problema de salud al nacer ($p=0,001$).

Tabla IV.173 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo en función de haber tenido o no algún hijo con problema de salud al nacer. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No	121	9,27	4,04	7,12	12,07	0,896
Sí	28	12,07	1,64	9,87	14,76	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.174 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo en función de haber tenido o no algún hijo con problema de salud al nacer. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No	116	11,09	2,89	8,97	13,70	0,001
Sí	48	6,72	4,80	4,24	10,64	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En cuanto al uso de anticonceptivos orales en la población femenina (Tabla IV.175), se aprecian niveles significativamente menores en las mujeres que declararon haberlos tomado alguna vez.

Tabla IV.175 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y uso de anticonceptivos orales (AO)

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Nunca ha usado	120	9,76	3,21	7,79	12,23	0,082
Ha usado	68	6,52	5,42	4,24	10,01	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.5.14 Consumo de agua

La Tabla IV.176 muestra la relación entre las concentraciones de PCB-153 y el consumo de agua para los hombres y para las mujeres. No se observa correlación estadísticamente significativa ni entre los hombres ni entre las mujeres.

Tabla IV.176 Correlación entre concentraciones de PCB-153¹ en tejido adiposo y consumo de agua². Correlación de Spearman

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Hombres	193	-0,05	0,480
Mujeres	189	-0,09	0,186

1 Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; 2 Consumo semanal

IV.2.5.15 Consumo de pescado

Respecto al consumo de pescado, el análisis estadístico de las concentraciones de PCB-153 en función del tipo de pescado consumido, demuestra que, tanto para los hombres, las personas que consumen pescado blanco presentan niveles mayores de PCB-153 en tejido adiposo, mientras que los que comen principalmente pescado azul son los que menos cantidad de PCB-153 tienen en sus muestras de tejido adiposo (Tabla IV.177). En las mujeres (Tabla IV.178) no se encuentran correlaciones estadísticamente significativas.

Tabla IV.177 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y tipo de pescado consumido. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,038
azul	55	5,35	5,53	3,31	8,65	
blanco	47	9,67	5,67	5,67	16,50	
indistintamente	93	7,45	4,24	5,46	10,17	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.178 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y tipo de pescado consumido. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,175
azul	25	6,77	3,45	3,96	11,56	
blanco	68	8,17	5,42	5,32	12,55	
indistintamente	96	9,33	3,28	7,20	12,09	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En cuanto la frecuencia de consumo de pescado, no se observan diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de PCB-153 en hombres (Tabla IV.179) pero sí en mujeres, con niveles superiores entre las que declararon comer pescado con una frecuencia de dos o más veces a la semana ($p < 0,001$) (Tabla IV.180).

Tabla IV.179 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y consumo semanal de pescado. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
1 vez/semana o menos	68	6,04	5,47	3,95	9,23	0,305
2 veces/semana	66	8,88	3,79	6,36	12,39	
> 2 veces/semana	61	6,95	5,89	4,22	11,45	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.180 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y consumo semanal de pescado. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
1 vez/semana o menos	48	3,85	8,17	2,03	7,29	<0,001
2 veces/semana	66	11,35	2,29	9,13	14,11	
> 2 veces/semana	75	11,18	2,60	8,84	14,15	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.5.16 Consumo de lácteos

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCB-153 en cuanto a distintos patrones de consumo de leche o productos lácteos sin incluir el queso (Tabla IV.181 y Tabla IV.182).

Tabla IV.181 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y consumo de productos lácteos¹ (sin incluir queso). Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No consume	30	6,56	5,51	3,39	12,71	0,941
Consume	166	7,37	4,86	5,72	9,49	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza;

¹ Consumo diario

Tabla IV.182 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y consumo de productos lácteos¹ (sin incluir queso). Mujeres

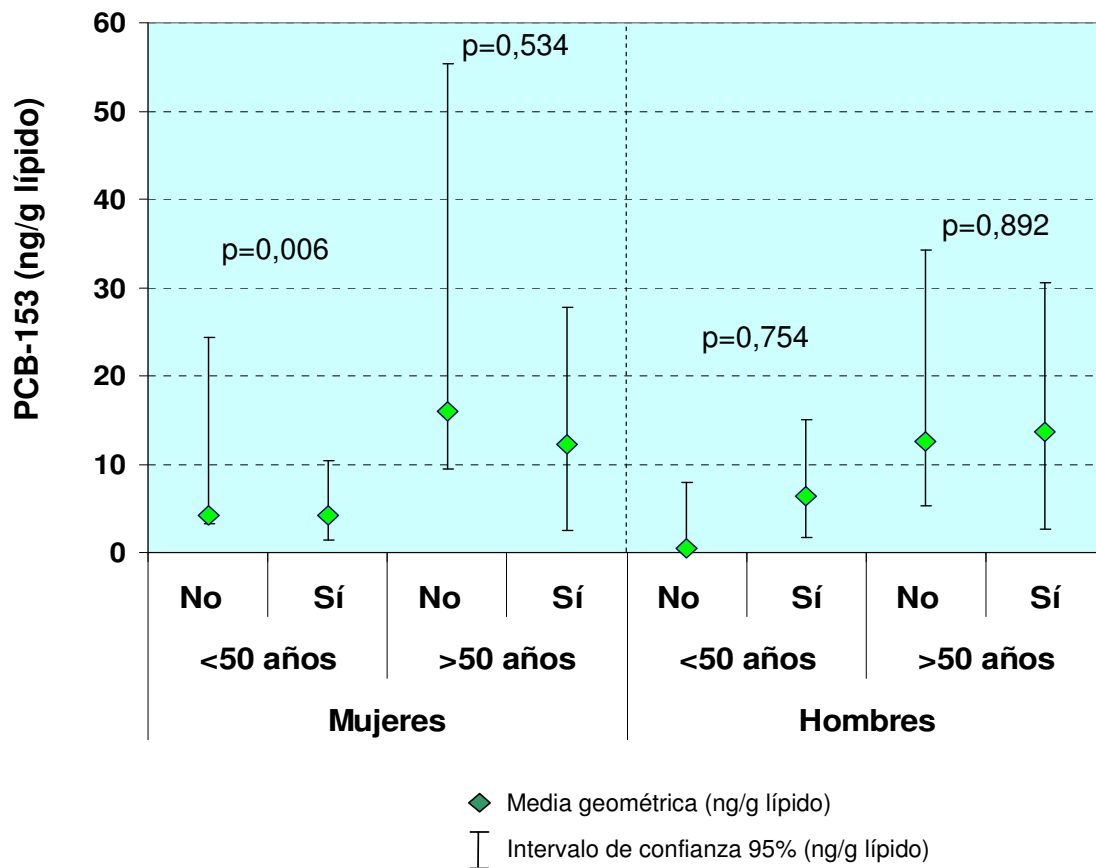
	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No consume	27	7,93	2,69	5,28	11,93	0,182
Consume	162	8,60	4,30	6,76	10,95	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza;

¹ Consumo diario

Considerando el consumo de queso como variable dicotómica (sí/no), aparecen niveles significativamente mayores, dentro del grupo de mujeres menores de 50 años, entre las que consumen queso de forma habitual, respecto a las que se declararon no consumidoras de queso (Figura I.25).

Figura I.25 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo en relación al consumo de queso.



Por otro lado, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas estudiando la frecuencia semanal de consumo de queso, tanto en hombres como en mujeres (Tabla IV.183, Tabla IV.184).

Tabla IV.183 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de queso. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,961
≤ 2 veces/semana	88	6,87	5,60	4,68 10,09	
3-6 veces/semana	68	7,33	5,20	4,86 11,06	
todos los días	40	7,93	3,31	5,29 11,88	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.184 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de queso. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,586
≤ 2 veces/semana	108	7,97	3,99	6,01 10,57	
3-6 veces/semana	46	8,69	4,61	5,46 13,83	
todos los días	35	10,13	3,50	6,29 16,30	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si analizamos la variedad de queso consumida, en hombres y mujeres se encuentran niveles de PCB-153 superiores en los sujetos que consumían habitualmente queso fresco, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en las mujeres ($p=0,004$) (Tabla IV.185, Tabla IV.186).

Tabla IV.185 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y consumo de queso. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,455
ninguno	11	6,93	6,62	1,43	33,63	
fresco	24	10,73	2,99	6,52	17,68	
curado/semicurado	137	6,51	5,59	4,82	8,80	
indistintamente	24	9,21	2,92	5,79	14,63	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.186 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y consumo de queso. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,136
ninguno	13	3,20	9,20	0,84	12,22	
fresco	62	11,59	2,55	9,12	14,73	
curado/semicurado	41	6,20	5,50	3,90	9,88	
indistintamente	189	11,13	2,52	8,28	14,97	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En las Tabla IV.187 y Tabla IV.188 se muestra la distribución de las concentraciones de PCB-153 en función del consumo de mantequilla y/o margarina, para hombres y mujeres, respectivamente.

Tabla IV.187 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y consumo de mantequilla y/o margarina. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,001
mantequilla	51	5,18	5,90	3,09	8,68	
margarina	42	7,67	3,25	5,18	11,37	
indistintamente	7	2,02	9,13	0,26	15,63	
no consume	94	9,92	4,28	7,26	13,55	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.188 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y consumo de mantequilla y/o margarina. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,468
mantequilla	26	9,83	3,02	6,16	15,69	
margarina	10	5,81	6,56	3,51	9,61	
indistintamente	88	9,47	1,46	6,89	13,01	
no consume	189	10,51	2,90	8,29	13,32	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la Tabla IV.189 y Tabla IV.190 se muestran las concentraciones de PCB-153 en función de la frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina, para hombres y mujeres, respectivamente.

Tabla IV.189 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<1 vez/semana	100	9,74	4,15	7,25	13,08	0,001
1 vez/semana	50	9,46	2,55	7,14	12,53	
2-6 veces/semana	16	2,28	5,45	0,86	6,06	
todos los días	28	3,09	10,17	1,26	7,59	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.190 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<1 vez/semana	93	10,29	2,88	8,19	12,93	0,611
1 vez/semana	21	8,30	3,44	5,47	12,61	
2-6 veces/semana	35	6,43	6,73	2,49	16,60	
todos los días	189	5,94	7,15	2,81	12,54	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.5.17 Consumo de carne

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCB-153 en cuanto a la frecuencia semanal de consumo de carne, tanto para hombres como para mujeres (Tabla IV.191 y Tabla IV.192)

Tabla IV.191 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de carne. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,371
≤1 vez/semana	14	14,22	2,47	8,44	23,96	
2 veces/semana	54	8,58	3,95	5,76	12,79	
> 2 veces/semana	126	6,16	5,66	4,48	8,47	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.192 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de carne. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,584
≤1 vez/semana	26	9,05	4,33	4,80	17,05	
2 veces/semana	46	11,55	2,41	8,84	15,10	
> 2 veces/semana	117	7,33	4,69	5,40	9,95	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si categorizamos la población en función del tipo de carne consumida de forma habitual, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCB-153 en tejido adiposo si comparamos las personas consumidoras habituales de carne de vacuno, ovino y/o cerdo con las que declararon no consumir habitualmente ninguno de estos tipos de carne, tanto en hombres como en mujeres (Tabla IV.193 y Tabla IV.194)

Tabla IV.193 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y consumo de carne de vacuno, ovino y/o cerdo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,764
No consume	60	7,74	4,14	5,27	11,37	
Consume	136	7,02	5,33	5,22	9,44	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.194 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y consumo de carne de vacuno, ovino y/o cerdo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,924
No consume	97	8,85	3,28	6,87	11,40	
Consume	92	8,14	4,93	5,72	11,58	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Se encuentran niveles significativamente superiores ($p=0,008$) de PCB-153 en tejido adiposo en los hombres que declararon consumir habitualmente pollo (Tabla IV.195). En las mujeres se repitió el patrón de distribución de la población masculina pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla IV.196).

Tabla IV.195 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo según consumo de carne pollo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,008
No	50	4,44	7,01	2,47	7,96	
Sí	146	8,52	4,19	6,68	10,87	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.196 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y consumo de carne de pollo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,684
No	27	6,45	8,67	2,64	15,73	
Sí	162	8,92	3,39	7,29	10,91	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.5.18 Consumo de huevos

Respecto a la frecuencia semanal de consumo de huevos, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los hombres ni en mujeres en los niveles de PCB-153 en tejido adiposo (Tabla IV.197 y Tabla IV.198)

Tabla IV.197 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de huevos. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,788
≤ 1 vez/semana	62	8,30	3,90	5,79	11,91	
2 veces/semana	60	6,37	6,56	3,81	10,65	
> 2 veces/semana	73	7,07	4,75	4,85	10,30	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.198 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de huevos. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,120
≤ 1 vez/semana	85	10,18	3,33	7,74	13,40	
2 veces/semana	64	7,12	5,51	4,53	11,20	
> 2 veces/semana	39	7,40	3,35	4,86	11,29	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.5.19 Consumo de pasta

La distribución de los niveles de PCB-153 en función de la frecuencia semanal de consumo de pasta queda recogida en la Tabla IV.199 y la Tabla IV.200. En hombres se aprecian niveles significativamente superiores en los que consumen pasta con menor frecuencia ($p=0,021$) mientras que en mujeres no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Tabla IV.199 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de pasta. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,021
≤1 vez/semana	146	8,82	4,25	6,87	11,32	
2-6 veces/semana	41	3,99	6,72	2,18	7,27	
todos los días	8	5,03	5,95	0,77	32,71	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.200 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de pasta. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,807
≤1 vez/semana	143	8,59	3,54	6,86	10,76	
2-6 veces/semana	37	8,62	5,63	4,76	15,61	
todos los días	8	5,91	6,73	1,20	29,09	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.6 PCB-153. Análisis multivariante

IV.2.6.1 Hombres

Con el objetivo de encontrar las variables independientes que expliquen de forma significativa las concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo de la población masculina del estudio, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante de las variables independientes asociadas a las concentraciones logarítmicas de PCB-153. Los resultados del mismo se muestran en la Tabla IV.201. El modelo final explica un 34.18% de la variabilidad de los niveles de HCB en tejido adiposo ($r^2=0,3418$).

Se asociaron positivamente con las concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo las siguientes variables: edad, IMC, consumo habitual de carne leche, haber trabajado en la construcción y residencia cercana a zona industrial.

Se asoció negativamente con los niveles de PCB-153 en tejido adiposo la variable haber trabajado en actividades agrícolas.

Tabla IV.201 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo en hombres.
Análisis multivariante.

	β_1	Error estándar	Sig.
Constante	1,38	0,43	3,18
Edad ¹ (años)	0,05	0,01	7,94
IMC ² (Kg/m ²)	0,05	0,02	2,62
Trabaja o trabajó en agricultura	-0,80	0,22	-3,65
Nº de vasos de agua ingeridos diariamente	0,04	0,02	1,75
Consumidor habitual de leche	0,80	0,36	2,25
Trabaja o trabajó como peón de la construcción	0,41	0,23	1,79
Cercanía de la residencia a zona industrial (<1000m)	0,39	0,21	-1,83

1 variable centrada en 50 años; 2 variable centrada en 27

IV.2.6.2 Mujeres

Con el objetivo de encontrar las variables independientes que expliquen de forma significativa las concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo de la población femenina del estudio, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante de las variables independientes asociadas a las concentraciones logarítmicas de PCB-153. Los resultados del mismo se muestran en la Tabla IV.202. El modelo final explica un 35,28% de la variabilidad de los niveles de HCB en tejido adiposo ($r^2=0,3528$).

Se asociaron positivamente con las concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo las siguientes variables: edad, IMC, frecuencia de consumo de pescado superior o igual a dos veces por semana, consumo habitual de queso, y consumo habitual de carne..

No se encontraron variables asociadas negativamente con los niveles de PCB-153 en tejido adiposo en el modelo multivariante.

Tabla IV.202 Concentraciones de PCB-153 en tejido adiposo en mujeres.
Análisis multivariante.

	β_1	Error estándar	Sig.
Constante	0,55	0,34	0,108
Edad ¹ (años)	0,03	0,01	<0,001
IMC ² (Kg/m ²)	0,04	0,01	0,007
Consumo pescado ≥ 2 veces/semana	0,67	0,20	0,001
Consumidora habitual de queso	1,02	0,33	0,002
Consumidor habitual de carne	0,36	0,17	0,035

1 variable centrada en 50 años; 2 variable centrada en 27

IV.2.7 PCB-180

En el este apartado se describen los niveles encontrados de PCB-180 en las muestras de tejido adiposo así como los análisis bivariante y multivariante de los posibles factores de exposición asociados a dichos niveles.

IV.2.7.1 Niveles de PCB-180

La Tabla IV.203 muestra las medidas de tendencia central para las concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo obtenidas en la población de estudio.

Tabla IV.203 Niveles de PCB-180. Medidas de tendencia central (ng/g lípido)

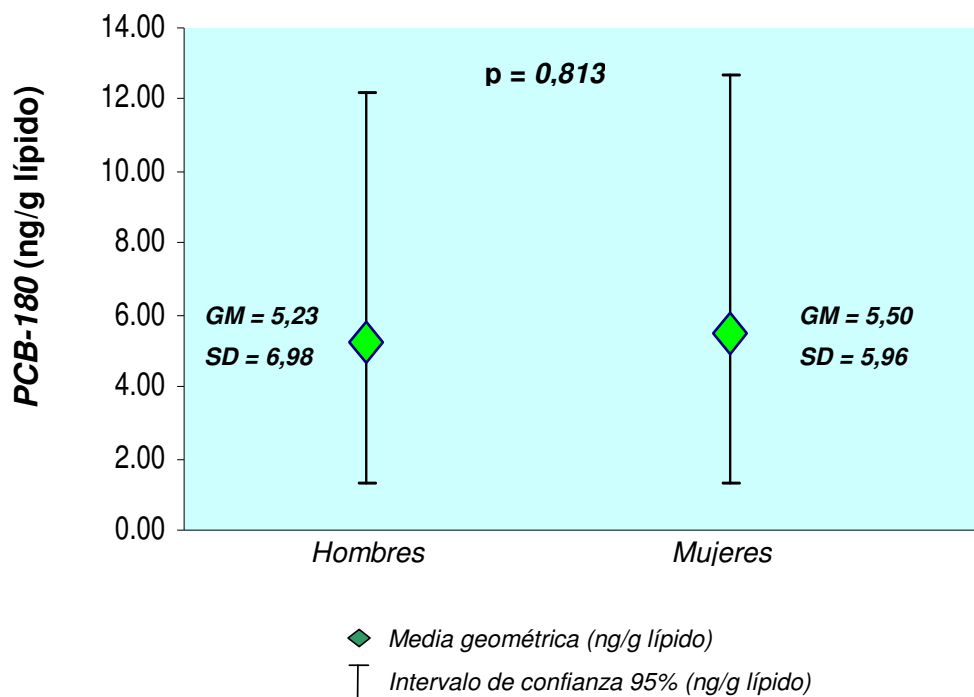
GM	GSD	IC95%	
5,58	6,26	4,65	6,71

GM: Media Geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.7.2 Sexo

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en cuanto a concentraciones de PCB-180 ($p=0,813$) en las muestras de tejido adiposo analizadas (Figura I.26).

Figura I.26 Distribución de las concentraciones de PCB-180 en función del sexo. Medias geométricas (ng/g lípido) con intervalos de confianza 95%.



IV.2.7.3 Edad en el momento de la entrevista

Se aprecia una correlación positiva entre la edad de los sujetos reclutados y las concentraciones de PCB-180 encontradas (coeficiente de Spearman=0,468; $p < 0,001$), relación que se mantiene estratificando por sexos. Los detalles del análisis de regresión lineal entre las dos variables se muestran en la Tabla IV.204 y la correlación se expresa de forma gráfica en la Figura I.27, para la población total, y en la Figura I.28, estratificando por sexos.

Tabla IV.204 Regresión lineal. Niveles de PCB-180¹ en tejido adiposo y edad

Total			Hombres			Mujeres		
β	r^2	Sig	β	r^2	Sig	β	r^2	Sig
0,048	0,198	<0,001	0,052	0,234	<0,001	0,043	0,160	<0,001

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano

Figura I.27 Correlación entre edad y concentración de PCB-180 en tejido adiposo. Población total

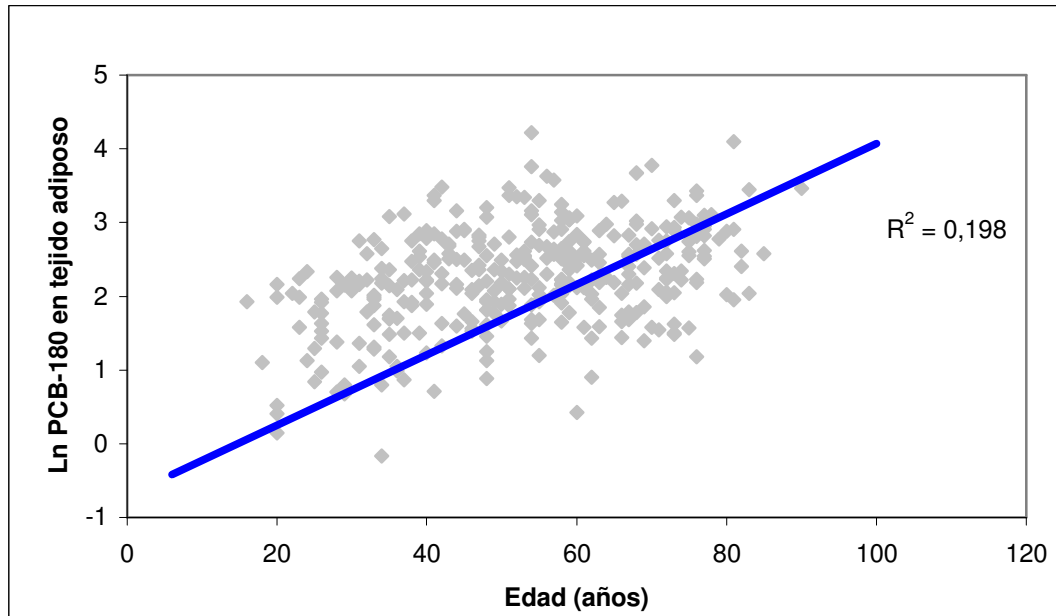
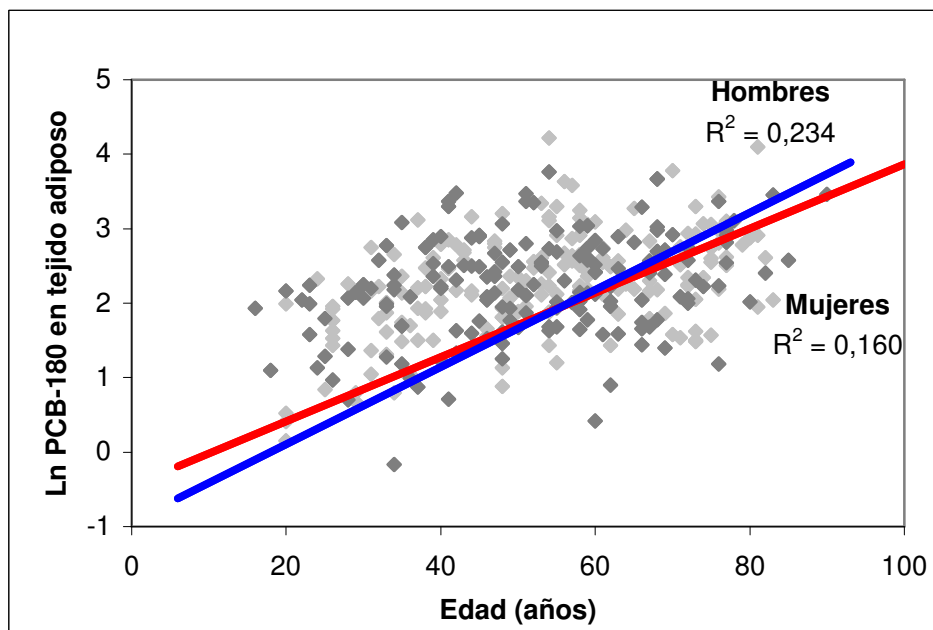


Figura I.28 Correlación entre edad y concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo. Hombres y mujeres.



IV.2.7.4 Índice de Masa Corporal (IMC)

Se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p=0,031$) entre las concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y el IMC, especialmente en las mujeres (coeficiente de Spearman= $0,163$), mientras que en hombres la correlación fue significativa a nivel de $p=0,091$ (coeficiente de Spearman= $0,123$). Los resultados del análisis de regresión lineal entre concentraciones de PCB-180 e IMC se presentan en la Tabla IV.205.

Tabla IV.205 Regresión lineal. Niveles de PCB-180 en tejido adiposo e IMC¹

Total			Hombres			Mujeres		
β	r^2	Sig	β	r^2	Sig	β	r^2	Sig
0,063	0,037	<0,001	0,059	0,024	0,033	0,067	0,056	0,002

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano

Figura I.29 Correlación entre IMC y concentración de PCB-180 en tejido adiposo. Población total

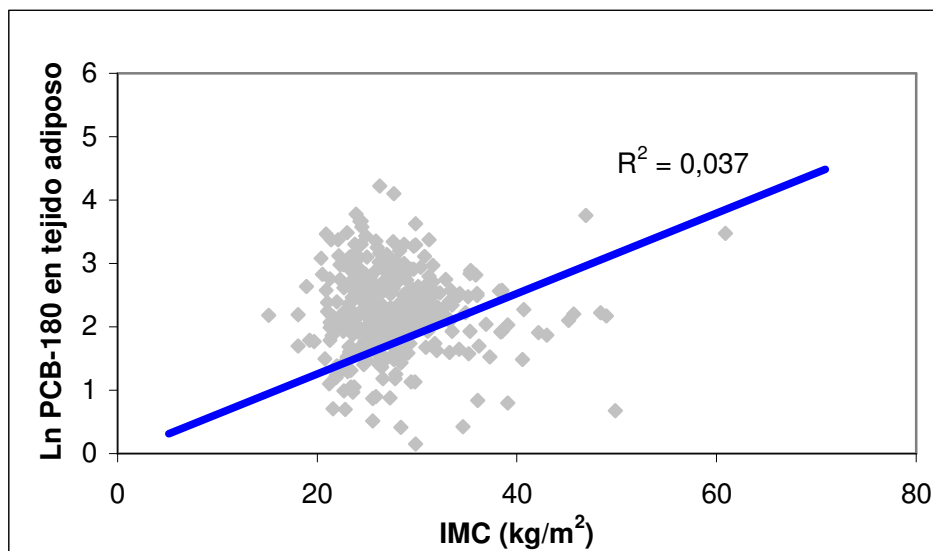
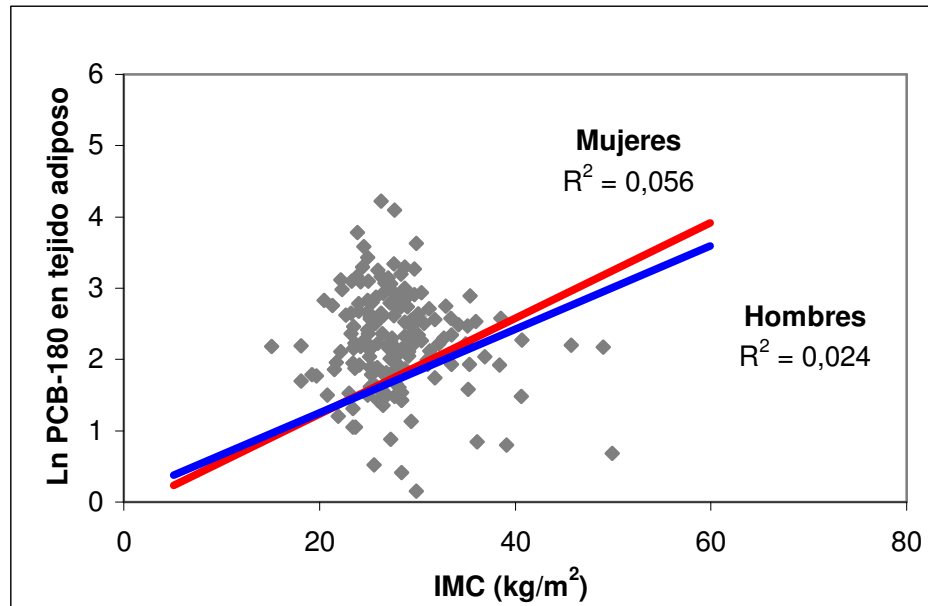


Figura I.30 Correlación entre IMC y concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo. Hombres y mujeres



IV.2.7.5 Hospital de reclutamiento

En la Tabla IV.206 y en Tabla IV.207 se muestran las medias geométricas de las concentraciones de PCB-180 estratificando por hospitales de reclutamiento (Hospital San Cecilio de Granada y Hospital Santa Ana de Motril) para hombres y para mujeres.

Tabla IV.206 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y hospital de reclutamiento Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,002
Granada	105	7,81	4,85	5,66	10,78	
Motril	92	3,35	9,06	2,09	5,38	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.207 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y hospital de reclutamiento. Mujeres

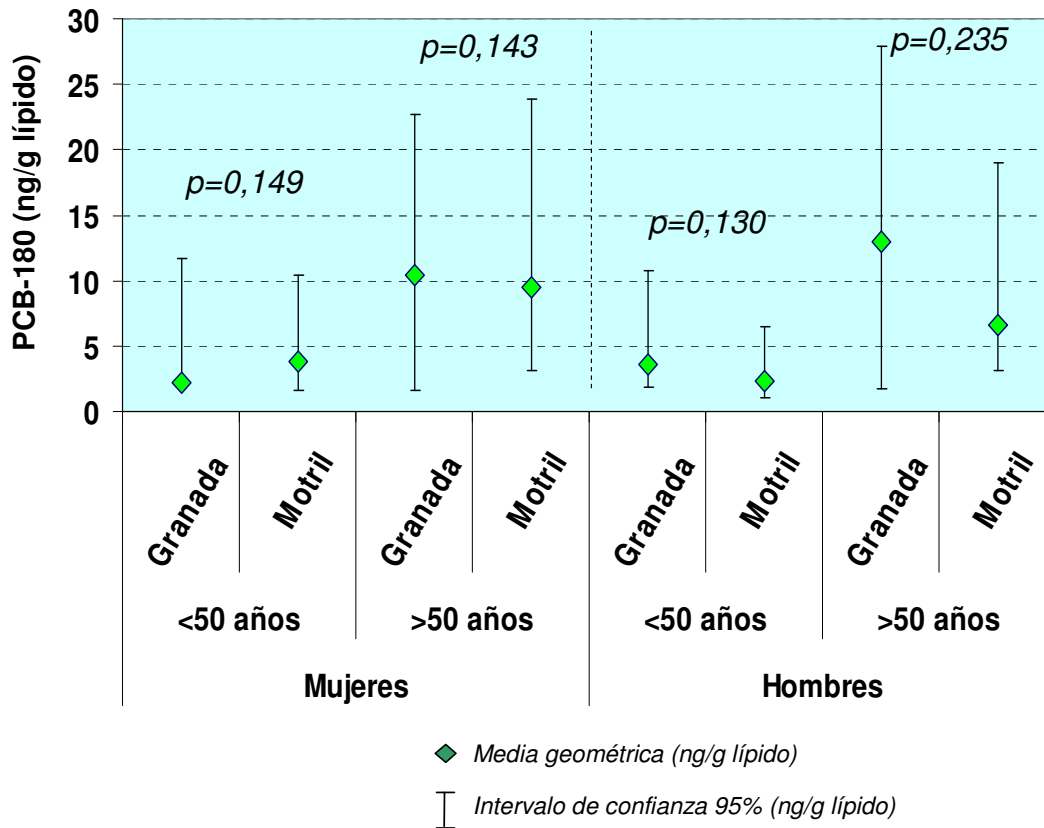
	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,238
Granada	81	5,31	5,66	3,53	8,01	
Motril	109	5,64	6,24	3,91	8,14	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Se observan niveles superiores de PCB-180 en los hombres del hospital de Granada ($p=0,002$) (Tabla IV.206), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre mujeres (Tabla IV.207) de ambos hospitales.

En la Figura I.31 se presenta la distribución de las concentraciones de PCB-180 en función del hospital de reclutamiento y estratificando por sexo y por edad (mayores y menores de 50 años).

Figura I.31 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo según hospital de reclutamiento



IV.2.7.6 Proximidad de la residencia habitual a zonas de exposición potencial a COPs

En la Tabla IV.208 y Tabla IV.209 se refleja la variación de las concentraciones de PCB-180 en diferentes grupos de población, según la cercanía de la residencia habitual a zonas de exposición potencial. En la población masculina no se aprecian diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, en mujeres, la proximidad a zona industrial aparece con una significación

estadística de $p=0,063$, presentando niveles superiores cuanto más cerca se reside de algún área industrial.

Tabla IV.208 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y proximidad de la residencia a zonas de exposición potencial. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Distancia a invernaderos</u>						
<100 m	6	8,23	2,26	2,99	22,63	0,350
100-1000 m	12	2,10	14,76	0,34	12,79	
> 1000 m	179	5,48	6,71	4,09	7,34	
<u>Distancia a zona agrícola</u>						
<100 m	53	5,84	5,69	3,50	9,73	0,932
100-1000 m	37	5,95	6,95	2,95	11,96	
> 1000 m	107	4,77	7,72	3,19	7,13	
<u>Distancia a zona industrial</u>						
<100 m	22	7,88	4,22	4,02	15,45	0,650
100-1000 m	41	5,76	6,15	3,11	10,64	
> 1000 m	134	4,76	7,75	3,31	6,84	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

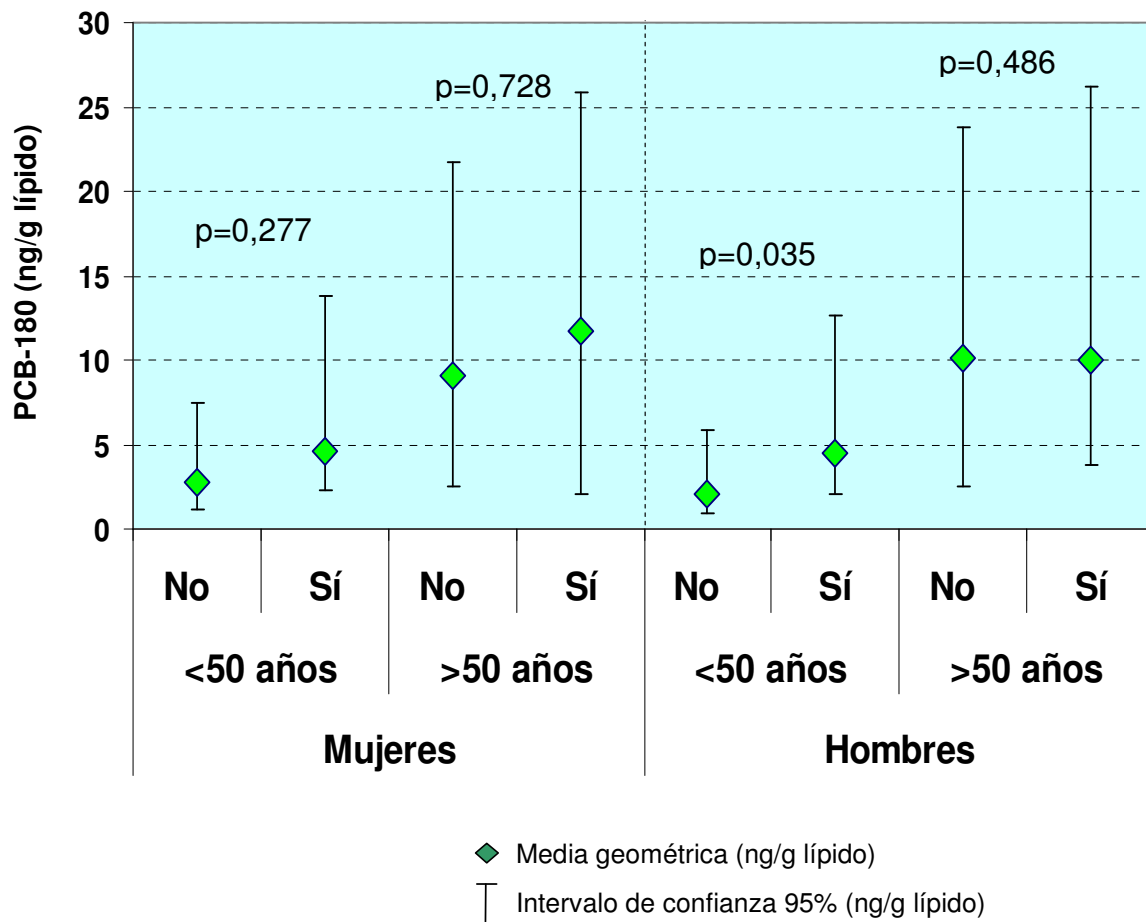
Tabla IV.209 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y proximidad de la residencia a zonas de exposición potencial. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Distancia a invernaderos</u>						
<100 m	9	8,05	1,82	5,08	12,76	0,991
100-1000 m	13	3,98	8,65	1,01	15,66	
> 1000 m	168	5,52	6,08	4,12	7,40	
<u>Distancia a zona agrícola</u>						
<100 m	71	5,42	5,53	3,54	8,31	0,273
100-1000 m	36	5,32	4,97	3,01	9,40	
> 1000 m	83	5,66	7,00	3,58	8,94	
<u>Distancia a zona industrial</u>						
<100 m	20	11,23	1,77	8,45	14,92	0,063
100-1000 m	28	7,90	3,19	4,84	12,90	
> 1000 m	142	4,64	7,09	3,29	6,55	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la Figura I.32 se representan las concentraciones de PCB-180 en función de la proximidad (<6 Km) o no de alguna zona industrial a la residencia. Sólo se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el grupo de hombres menores de 50 años, en el que los que viven cerca de zona industrial presentan niveles superiores a los demás.

Figura I.32 Relación entre niveles de PCB-180 y proximidad de la residencia habitual a zona industrial (<6 Km)



IV.2.7.7 Actividad laboral

En la Tabla IV.210 y Tabla IV.211 se recoge la distribución de los sujetos de estudio en función de si habían ejercido durante, al menos, 10 años de su vida alguna profesión directamente relacionada con las cuatro actividades laborales consideradas en este estudio, como posibles fuentes de exposición potencial a COPs. Dada la naturaleza de las variables, un mismo individuo puede estar incluido en más de una categoría.

Tabla IV.210 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y actividad laboral. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Agricultura</u>						0,110
No	114	6,09	6,54	4,22	8,77	
Sí	83	4,26	7,56	2,69	6,74	
<u>Construcción</u>						0,676
No	143	5,05	7,55	3,56	7,16	
Sí	54	5,72	5,69	3,49	9,37	
<u>Hostelería</u>						0,150
No	14	2,94	12,46	0,64	13,49	
Sí	183	5,47	6,64	4,10	7,29	
<u>Industria</u>						0,924
No	156	4,92	7,69	3,50	6,90	
Sí	41	6,50	4,73	3,95	10,68	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.211 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y actividad laboral. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Agricultura</u>						0,791
No	128	5,34	5,95	3,82	7,45	
Sí	62	5,84	6,09	3,62	9,43	
<u>Hostelería</u>						0,017
No	173	5,84	5,97	4,39	7,77	
Sí	17	3,10	5,62	1,24	7,78	
<u>Industria</u>						0,289
No	176	5,42	6,06	4,08	7,21	
Sí	14	6,62	5,01	2,38	18,43	

Entre la población masculina no se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a niveles de PCB-180 en tejido adiposo (Tabla IV.210), pero en mujeres, en las que encontramos niveles superiores en las que declararon no haber trabajado en hostelería (Tabla IV.211).

IV.2.7.8 Actividad laboral de los progenitores durante el embarazo

La distribución de la población según la actividad laboral de la madre durante el embarazo, para hombres y para mujeres, se refleja en la Tabla IV.212 y en la Tabla IV.213, respectivamente. No se aprecian diferencias significativas ni entre hombres ni entre mujeres.

Tabla IV.212 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y actividad laboral de la madre durante el embarazo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,906
Otros	97	4,72	8,00	3,05	7,32	
Agricultura	82	5,97	5,90	3,97	8,98	
Construcción	18	4,96	7,36	1,78	13,84	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.213 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y actividad laboral de la madre durante el embarazo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,554
Otros	25	2,37	13,79	0,72	7,83	
Ama de casa	138	6,10	5,08	4,58	8,12	
Agricultura	27	6,81	4,73	3,42	13,57	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Como puede apreciarse en las tablas siguientes, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCB-180 en cuanto a la actividad laboral del padre durante el embarazo de la madre del sujeto de estudio (Tabla IV.214 y Tabla IV.215).

Tabla IV.214 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y actividad laboral del padre durante el embarazo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,906
Otros	97	4,72	8,00	3,05	7,32	
Agricultura	82	5,97	5,90	3,97	8,98	
Construcción	18	4,96	7,36	1,78	13,84	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.215 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y actividad laboral del padre durante el embarazo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,256
Otros	78	4,74	6,90	2,96	7,60	
Agricultura	95	6,82	4,79	4,87	9,54	
Construcción	17	3,23	8,79	1,01	10,29	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.7.9 Exposición percibida a productos químicos

En la Tabla IV.216 y en la Tabla IV.217 se muestran los niveles de PCB-180 en función de si los sujetos declararon estar expuestos habitualmente a diferentes grupos de productos químicos considerados como potenciales fuentes de exposición a COPs. En hombres, se encuentran niveles significativamente superiores en los que declararon no estar expuestos a humos del plástico (Tabla IV.216). En mujeres (Tabla IV.217) no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

Tabla IV.216 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y exposición percibida a productos químicos. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Humos del plástico						0,021
No	172	5,57	7,12	4,09	7,58	
Sí	25	3,39	5,96	1,57	7,34	
Productos de limpieza						0,233
No	5	2,71	9,3	0,17	43,23	
Sí	184	5,57	5,9	4,23	7,33	
Disolventes orgánicos						0,915
No	161	5,14	7,43	3,71	7,12	
Sí	35	5,62	5,4	3,06	10,32	
Pinturas						0,796
No	155	5,13	7,44	3,67	7,15	
Sí	41	5,61	5,66	3,17	9,92	
Tinta de imprenta						0,185
No	176	5,52	6,63	4,11	7,41	
Sí	20	3,27	10,82	1,04	10,3	
Tintes y pigmentos						0,389
No	184	5,05	7,34	3,74	6,83	
Sí	12	9,3	2,07	5,54	15,63	
Pesticidas						0,747
No	116	5	7,32	3,39	7,38	
Sí	80	5,54	6,7	3,6	8,53	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.217 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y exposición percibida a productos químicos. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Humos del plástico						0,138
No	169	5,11	6,23	3,8	6,87	
Sí	20	8,98	3,82	4,71	17,13	
Productos de limpieza						0,104
No	134	5,87	6,48	4,22	8,18	
Sí	62	4	8,27	2,26	7,09	
Disolventes orgánicos						0,339
No	172	5,51	5,98	4,13	7,34	
Sí	16	4,95	6,56	1,82	13,48	
Pinturas						0,785
No	161	5,23	6,24	3,86	7,09	
Sí	28	6,81	4,62	3,67	12,64	
Tinta de imprenta						0,182
No	176	5,75	5,63	4,38	7,55	
Sí	13	2,51	11,71	0,48	13,13	
Tintes y pigmentos						0,694
No	127	5,34	6,43	3,76	7,58	
Sí	62	5,67	5,19	3,66	8,77	
Pesticidas						0,223
No	158	5,18	6,28	3,81	7,06	
Sí	31	6,91	4,59	3,87	12,34	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.7.10 Nivel de estudios

Las concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo en hombres no muestran ningún tipo de relación con el nivel de estudios, según se concluye de los datos reflejados en la Tabla IV.218. En mujeres, sí se aprecian niveles de PCB-180 superiores en las personas con menor nivel educativo Tabla IV.219, siendo estadísticamente significativas ($p=0,001$).

Tabla IV.218 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y nivel de estudios. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Primaria incompleta	58	6,98	4,73	4,55	10,70	0,317
Primaria	84	4,64	8,46	2,88	7,46	
Secundaria o superior	55	4,64	7,38	2,60	8,30	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.219 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y nivel de estudios. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Primaria incompleta	53	8,92	4,15	5,90	13,48	0,001
Primaria	87	5,92	4,57	4,19	8,38	
Secundaria o superior	49	2,85	10,46	1,40	5,83	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.7.11 Hábito tabáquico

La Tabla IV.220 y la Tabla IV.221 muestran la distribución de los niveles de PCB-180 en tejido adiposo en función del hábito tabáquico, para hombres y mujeres, respectivamente.

Tabla IV.220 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo en función del hábito tabáquico actual. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,717
No fuma	111	7,11	3,91	5,44	9,29	
Fuma	85	3,50	11,82	2,00	6,10	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.221 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo en función del hábito tabáquico actual. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,053
No fuma	148	6,67	4,55	5,13	8,68	
Fuma	41	2,84	11,32	1,28	6,30	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si analizamos la variable hábito tabáquico en el pasado, en la Tabla IV.222 y en la Tabla IV.223 se muestran los diferentes niveles de PCB-180 en tejido adiposo atendiendo a si los sujetos habían sido fumadores durante algún período de su vida o no habían fumado nunca.

Tabla IV.222 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo en función del hábito tabáquico pasado. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,618
No fumador	41	5,21	6,18	2,86	9,47	
Exfumador	140	6,23	5,69	4,59	8,46	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.223 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo en función del hábito tabáquico pasado. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,409
No fumador	123	6,36	4,87	4,71	8,59	
Exfumador	45	4,16	9,01	2,04	8,49	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.7.12 Consumo de alcohol

En hombres, se encuentra una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los niveles de PCB-180 en tejido adiposo y el número de vasos de vino ingeridos semanalmente ($p=0,035$) (Tabla IV.224). En mujeres, se encontró una correlación negativa con la cantidad de vasos de licor ($p=0,030$) (Tabla IV.225).

Tabla IV.224 Correlación entre concentraciones de PCB-180¹ en tejido adiposo y consumo de alcohol². Correlación de Spearman. Hombres

	n	Coeficiente Spearman	Sig
Cerveza	192	-0,115	0,112
Vino	193	0,152	0,035
Licor	192	-0,109	0,133

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; ² Consumo semanal

Tabla IV.225 *Correlación entre concentraciones de PCB-180¹ en tejido adiposo y consumo de alcohol². Correlación de Spearman. Mujeres*

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Cerveza	189	0,031	0,668
Vino	189	0,091	0,213
Licor	189	-0,158	0,030

1 Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; 2 Consumo semanal

IV.2.7.13 Historia reproductiva

En la población femenina se aprecia una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el número de hijos y las concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo (coeficiente de Spearman=272, $p < 0,001$).

En cuanto al hecho de haber tenido un hijo con algún problema de salud al nacer, no se observa ninguna relación con los niveles de PCB-180 en tejido adiposo de hombres (Tabla IV.226), pero sí en el de mujeres (Tabla IV.227), siendo las concentraciones significativamente mayores para aquellas que habían tenido hijo/s sin ningún problema de salud al nacer ($p=0,007$).

Tabla IV.226 *Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo en función de haber tenido o no algún hijo con problema de salud al nacer. Hombres*

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
No	121	7,28	5,49	5,28 10,04	0,808
Sí	28	10,47	1,62	8,61 12,73	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.227 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo en función de haber tenido o no algún hijo con problema de salud al nacer. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No	116	7,28	4,52	5,39	9,83	0,007
Sí	48	4,65	6,04	2,74	7,89	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la Tabla IV.228 se muestran las concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo de mujeres en función del estado menopáusico. Al comparar los dos grupos, se observan diferencias estadísticamente significativas entre las dos categorías ($p < 0,001$), con niveles mucho mayores entre las mujeres posmenopáusicas.

Tabla IV.228 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y estado menopáusico

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Postmenopáusica	98	9,20	3,07	7,24	11,70	<0,001
Premenopáusica	90	3,17	8,88	1,96	5,14	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En cuanto al uso de anticonceptivos orales en la población femenina (Tabla IV.229), se aprecian niveles significativamente menores en las mujeres que declararon haberlos tomado alguna vez.

Tabla IV.229 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y uso de anticonceptivos orales (AO)

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Nunca ha usado	120	6,19	5,64	4,43	8,66	0,147
Ha usado	68	4,35	6,56	2,70	7,02	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.7.14 Consumo de agua

La Tabla IV.230 muestra la relación entre las concentraciones de PCB-180 y el consumo de agua para los hombres y para las mujeres. No se observa correlación estadísticamente significativa ni entre los hombres ni entre las mujeres.

Tabla IV.230 Correlación entre concentraciones de PCB-180¹ en tejido adiposo y consumo de agua². Correlación de Spearman

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Hombres	193	-0,07	0,328
Mujeres	189	-0,11	0,112

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; ² Consumo semanal

IV.2.7.15 Consumo de pescado

El análisis estadístico empleado para analizar la asociación entre las concentraciones de PCB-180 y el tipo de pescado consumido muestra que los hombres que consumen exclusivamente pescado blanco presentan niveles mayores de PCB-180 en tejido adiposo, mientras que los que comen principalmente pescado azul son los que menos cantidad de PCB-180

presentan ($p=0,081$) (Tabla IV.231). En las mujeres no se aprecian diferencias estadísticamente significativas (Tabla IV.232) entre las concentraciones de PCB-180 y el tipo de pescado consumido.

Tabla IV.231 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y tipo de pescado consumido. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,081
azul	55	3,37	11,08	1,71	6,62	
blanco	47	8,38	4,03	5,45	12,87	
indistintamente	93	5,31	6,39	3,56	7,92	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.232 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y tipo de pescado consumido. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,462
azul	25	3,94	8,23	1,58	9,79	
blanco	68	5,75	6,11	3,63	9,10	
indistintamente	96	5,84	5,44	4,03	8,45	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si se considera la frecuencia de consumo de pescado y la concentración de PCB-180, no se observan diferencias estadísticamente significativas en hombres (Tabla IV.233) pero sí en mujeres, ya que aquellas que declararon comer pescado con una frecuencia de dos veces a la semana presentan niveles superiores respecto a las demás ($p=0,003$) (Tabla IV.234).

Tabla IV.233 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y consumo semanal de pescado. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,281
1 vez/semana o menos	68	4,07	7,77	2,44	6,79	
2 veces/semana	66	6,74	5,03	4,50	10,10	
> 2 veces/semana	61	5,12	9,00	2,76	9,49	

Tabla IV.234 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y consumo semanal de pescado. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,003
1 vez/semana o menos	48	2,57	10,49	1,26	5,25	
2 veces/semana	66	7,93	3,39	5,75	10,93	
> 2 veces/semana	75	6,62	5,22	4,41	9,94	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.7.16 Consumo de lácteos

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCB-180 y el consumo de leche o productos lácteos sin incluir el queso (Tabla IV.235 y Tabla IV.236).

Tabla IV.235 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y consumo de productos lácteos¹ (sin incluir queso). Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No consume	30	4,22	7,48	1,93	9,21	0,667
Consume	166	5,43	6,96	3,98	7,42	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza;

¹ Consumo diario

Tabla IV.236 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y consumo de productos lácteos (sin incluir queso). Mujeres

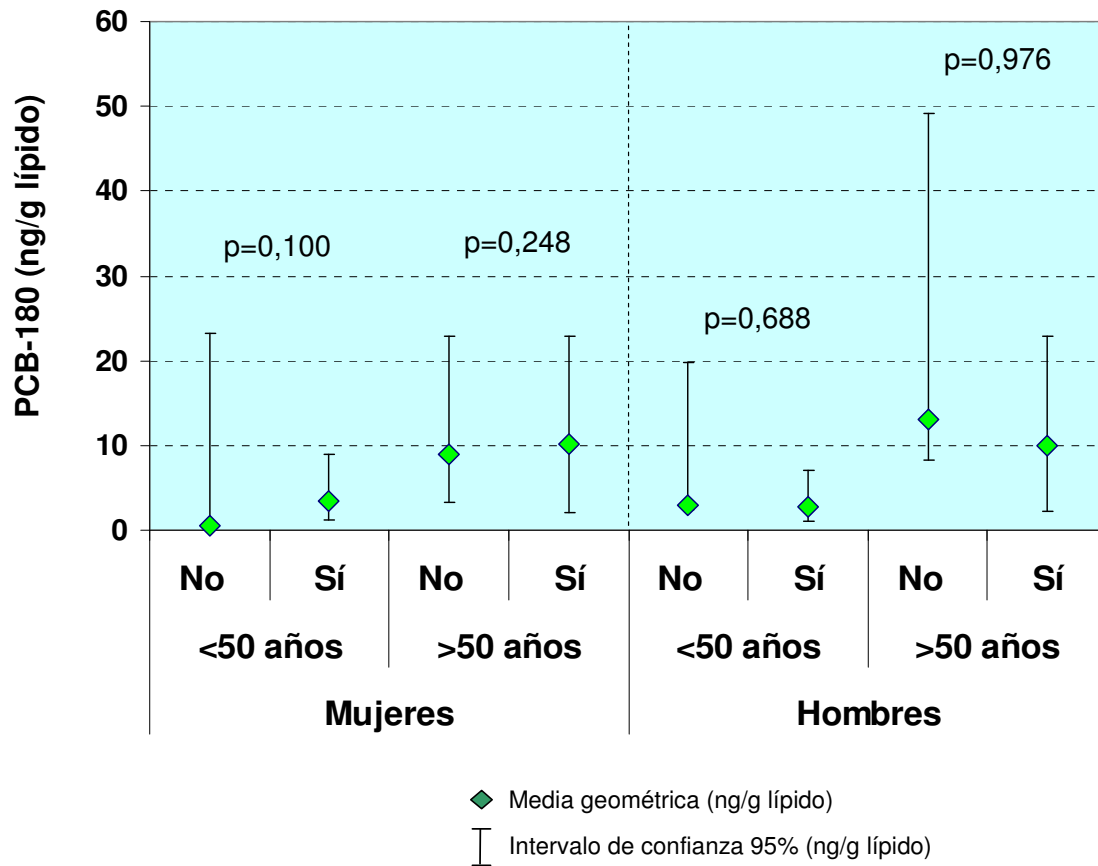
	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No consume	27	5,95	3,13	3,71	9,53	0,262
Consume	162	5,42	6,58	3,97	7,41	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza;

¹ Consumo diario

Si consideramos la influencia del consumo de queso como variable dicotómica (si/no) sobre los niveles de PCB-180, estratificando por sexo y por edad (mayores y menores de 50 años), no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los consumidores habituales de queso y los que declararon no consumirlo (Figura I.33).

Figura I.33 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo en relación al consumo de queso.



Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas si estudiamos la frecuencia de consumo de queso, tanto en hombres como en mujeres (Tabla IV.237 y Tabla IV.238).

Tabla IV.237 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de queso. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
≤ 2 veces/semana	88	4,46	9,14	2,72	7,29
3-6 veces/semana	68	6,12	5,62	3,98	9,42
todos los días	40	5,62	5,48	3,16	10,00

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.238 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de queso. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,613
≤ 2 veces/semana	108	5,05	6,65	3,44	7,43
3-6 veces/semana	46	6,59	4,17	4,27	10,16
todos los días	35	5,51	7,18	2,60	11,66

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si analizamos la variedad de queso consumida, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los hombres (Tabla IV.239). En las mujeres, las consumidoras de queso fresco presentan los niveles más elevados y las no consumidoras de queso los niveles más bajos, siendo diferentes los niveles de las cuatro categorías para una significación del 6,5% (Tabla IV.240).

Tabla IV.239 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y consumo de queso. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,727
ninguno	11	5,13	7,80	0,92	28,56
fresco	24	7,59	4,75	3,73	15,43
curado/semicurado	137	4,84	7,37	3,41	6,86
indistintamente	24	5,75	7,61	2,39	13,84

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.240 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y consumo de queso. Mujeres

	N	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,065
ninguno	13	2,68	10,63	0,64	11,16	
fresco	73	9,36	2,57	7,35	11,91	
curado/semicurado	62	3,02	10,00	1,61	5,66	
indistintamente	41	6,94	4,51	4,29	11,24	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Al estudiar la influencia del consumo de mantequilla y/o margarina sobre las concentraciones de PCB-138 en tejido adiposo encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los hombres, siendo los no consumidores los que presentaron mayores niveles de PCB-180 (Tabla IV.133). Entre las mujeres no se aprecian diferencias estadísticamente significativas (Tabla IV.134).

Tabla IV.241 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y consumo de mantequilla y/o margarina. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,011
mantequilla	51	3,22	11,23	1,60	6,50	
margarina	42	5,62	4,80	3,33	9,48	
indistintamente	7	1,05	17,61	0,07	14,91	
no consume	94	7,55	5,08	5,33	10,69	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.242 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y consumo de mantequilla y/o margarina. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,602
mantequilla	26	6,21	5,07	3,13	12,32
margarina	65	3,67	10,04	1,98	6,80
indistintamente	10	7,71	1,58	5,27	11,29
no consume	88	6,81	4,27	4,93	9,41

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la Tabla IV.243 y Tabla IV.244 se muestran las concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo en función de la frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina.

Tabla IV.243 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,005
<1 vez/semana	100	7,24	5,31	5,12	10,23
1 vez/semana	50	7,41	3,54	5,07	10,84
2-6 veces/semana	16	0,90	24,42	0,14	5,72
todos los días	28	2,39	10,31	0,97	5,91

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.244 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,406
<1 vez/semana	93	6,93	4,13	5,10	9,41
1 vez/semana	40	4,54	8,34	2,22	9,31
2-6 veces/semana	21	7,32	3,73	3,80	14,09
todos los días	35	2,96	11,02	1,19	7,39

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.7.17 Consumo de carne

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCB-180 en cuanto a la frecuencia semanal de consumo de carne, tanto para hombres como para mujeres (Tabla IV.245 y Tabla IV.246).

Tabla IV.245 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de carne. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
≤1 vez/semana	14	11,72	2,33	7,19	19,08	0,484
2 veces/semana	54	6,18	5,17	3,83	9,96	
> 2 veces/semana	126	4,36	8,52	2,94	6,46	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.246 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de carne. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
≤1 vez/semana	26	5,79	6,76	2,54	13,23	0,867
2 veces/semana	46	7,52	3,72	5,05	11,22	
> 2 veces/semana	117	4,74	6,93	3,23	6,95	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En cuanto al tipo de carne consumida, tampoco se aprecian diferencias estadísticamente significativas si comparamos los niveles de PCB-180 de los

consumidores de carne de vacuno, ovino y/o cerdo con los no consumidores, tanto para hombres (Tabla IV.247) como para mujeres (Tabla IV.248).

Tabla IV.247 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y consumo de carne de vacuno, ovino y/o cerdo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No consume	60	4,98	6,35	3,02	8,22	0,224
Consume	136	5,33	7,37	3,75	7,60	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.248 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y consumo de carne de vacuno, ovino y/o cerdo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No consume	97	5,37	6,49	3,61	8,01	0,737
Consume	92	5,64	5,55	3,86	8,23	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si comparamos las concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo en función del consumo de carne de pollo, en hombres se encuentran niveles superiores entre los consumidores habituales de este tipo de carne ($p=0,063$) (Tabla IV.249), mientras que en mujeres no existen diferencias significativas (Tabla IV.250).

Tabla IV.249 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y consumo de carne de pollo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No	50	3,02	12,24	1,42	6,40	0,063
Sí	146	6,28	5,45	4,70	8,38	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.250 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y consumo de carne de pollo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No	27	5,28	6,09	2,50	11,12	0,687
Sí	162	5,54	6,02	4,12	7,45	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.7.18 Consumo de huevos

Cuando se estudia la relación entre la frecuencia semanal de consumo de huevos y niveles de PCB-180, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ni entre los hombres (Tabla IV.251) ni en mujeres (Tabla IV.252).

Tabla IV.251 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo según frecuencia de consumo de huevos. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
≤ 1 vez/semana	62	6,70	4,61	4,47	10,06
2 veces/semana	60	3,96	11,12	2,05	7,64
> 2 veces/semana	73	5,24	6,46	3,34	8,24

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.252 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo según frecuencia de consumo de huevos. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
≤ 1 vez/semana	85	6,46	5,88	4,31	9,68
2 veces/semana	64	4,73	7,07	2,81	7,94
> 2 veces/semana	39	4,74	4,75	2,75	8,17

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.7.19 Consumo de pasta

La distribución de los niveles de PCB-180 en función de la frecuencia semanal de consumo de pasta queda recogida en la Tabla IV.253 y Tabla IV.254. En hombres se aprecian niveles significativamente superiores entre los que consumen pasta con menor frecuencia ($p=0,010$) mientras que en mujeres no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Tabla IV.253 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de pasta. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,010
≤1 vez/semana	146	7,14	4,80	5,45	9,36	
2-6 veces/semana	41	1,93	13,97	0,84	4,44	
Todos los días	8	4,29	9,14	0,42	43,77	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.254 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo y frecuencia de consumo de pasta. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,919
≤1 vez/semana	143	5,49	4,19	7,67	5,66	
2-6 veces/semana	37	8,12	2,43	10,25	4,99	
Todos los días	8	7,19	0,86	23,16	4,45	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.8 PCB-180 en tejido adiposo. Análisis multivariante

En el este apartado se describen los niveles encontrados de PCB-180 en las muestras de tejido adiposo así como los análisis bivariante y multivariante de los posibles factores de exposición asociados a dichos niveles.

IV.2.8.1 Hombres

Con el objetivo de encontrar las variables independientes que expliquen de forma significativa las concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo de la población masculina del estudio, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante de las variables independientes asociadas a las concentraciones logarítmicas de PCB-180. Los resultados del mismo se muestran en la Tabla IV.255. El modelo final explica un 40.33% de la variabilidad de los niveles de HCB en tejido adiposo ($r^2=0,4033$).

Se asociaron positivamente con las concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo las siguientes variables: edad, IMC, consumo habitual de pescado blanco, consumo habitual de leche y consumo habitual de carne.

Se asociaron negativamente con los niveles de PCB-180 en tejido adiposo las variables: haber trabajado en la actividad agrícola, consumo de mantequilla y/o margarina superior o igual a tres veces por semana.

Tabla IV.255 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo en hombres.
Análisis multivariante.

	β_1	Error estándar	Sig.
Constante	0,69	0,45	0,130
Edad ¹ (años)	0,05	0,01	<0,001
IMC ² (Kg/m ²)	0,08	0,02	0,001
Trabaja o trabajó en agricultura	-0,73	0,24	0,003
Consume mayoritariamente pescado blanco	0,65	0,27	0,018
Consumidor habitual de leche	0,90	0,41	0,029
Consumidor habitual de carne	0,64	0,26	0,014
Consume mantequilla y/o margarina ≥ 3 veces/semana	-1,12	0,30	<0,001

1 variable centrada en 50 años; 2 variable centrada en 27

IV.2.8.2 Mujeres

Con el objetivo de encontrar las variables independientes que expliquen de forma significativa las concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo de la población femenina del estudio, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante de las variables independientes asociadas a las concentraciones logarítmicas de PCB-180. Los resultados del mismo se muestran en la Tabla IV.255. El modelo final explica un 26,40% de la variabilidad de los niveles de HCB en tejido adiposo ($r^2=0,2640$).

Se asociaron positivamente con las concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo las siguientes variables: edad, frecuencia de consumo de pescado superior o igual a 2 veces por semana, consumo habitual de leche, consumo habitual de carne y frecuencia de consumo de queso superior o igual a dos veces por semana.

Se asoció negativamente con los niveles de PCB-180 en tejido adiposo la variable consumo diario de productos lácteos.

Tabla IV.256 Concentraciones de PCB-180 en tejido adiposo en mujeres.
Análisis multivariante.

	β_1	Error estándar	Sig.
Constante	0,25	0,46	0,590
Edad ¹ (años)	0,04	0,01	<0,001
Consumo pescado ≥ 2 veces/semana	0,96	0,28	0,001
Consumo productos lácteos a diario	-0,98	0,37	0,010
Consumidora habitual de leche	1,30	0,45	0,004
Consumidora habitual de carne	0,43	0,24	0,073
Consumo queso > 2 veces/semana	0,44	0,23	0,062

1 variable centrada en 50 años; 2 variable centrada en 27

IV.2.9 β -HCH

En este apartado se describen los niveles encontrados de β -HCH en las muestras de tejido adiposo así como los análisis bivariante y multivariante de los posibles factores de exposición asociados a dichos niveles.

IV.2.9.1 Niveles de β -HCH

La Tabla IV.257 muestra las medidas de tendencia central para las concentraciones de β -HCH en tejido adiposo.

Tabla IV.257 Niveles de β -HCH. Medidas de tendencia central (ng/g lípido)

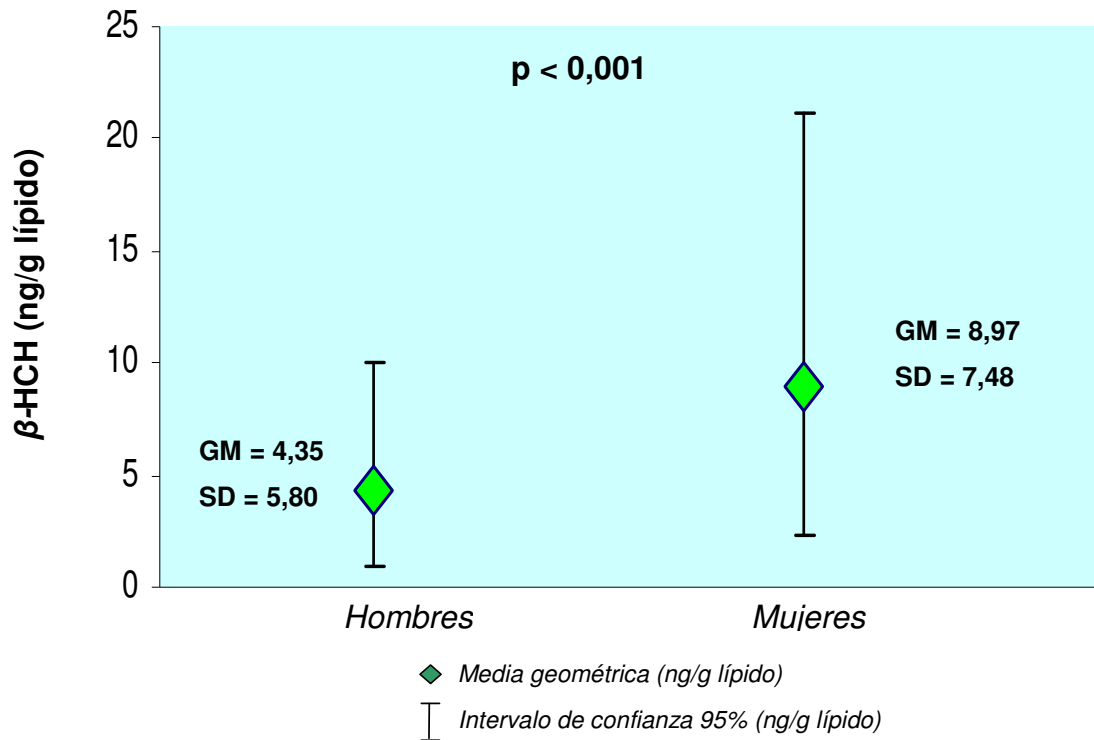
GM	GSD	IC95%	
6,59	6,58	5,46	7,96

GM: Media Geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.9.2 Sexo

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre hombres y mujeres en las concentraciones de β -HCH, siendo estas más altas en la población femenina, cuya media geométrica es de 8,97 ng/g lípido, mientras que para los hombres 4,35 ng/g lípido (Figura I.34).

Figura I.34 Distribución de las concentraciones de β -HCH en función del sexo. Medias geométricas (ng/g lípido) con intervalos de confianza 95%.



IV.2.9.3 Edad en el momento de la entrevista

Se aprecia una correlación positiva entre la edad de los sujetos reclutados y las concentraciones de β -HCH (coeficiente de Spearman=0,657; $p < 0,001$), relación que se mantiene estratificando por sexos. Los detalles del análisis de regresión lineal entre las dos variables se muestran en la Tabla IV.258 y la correlación se expresa de forma gráfica en la Figura I.35, para la población total, y en la Figura I.36, estratificando por sexos.

Tabla IV.258 Regresión lineal. Niveles de β -HCH¹ en tejido adiposo y edad

Total			Hombres			Mujeres		
β	r^2	Sig	β	r^2	Sig	β	r^2	Sig
0,056	0,259	<0,001	0,044	0,204	<0,001	0,071	0,363	<0,001

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano

La correlación entre las concentraciones logarítmicas de β -HCH en función de la edad se representa de forma gráfica en la Figura I.35, para la población total, y en la Figura I.36, estratificando por sexos.

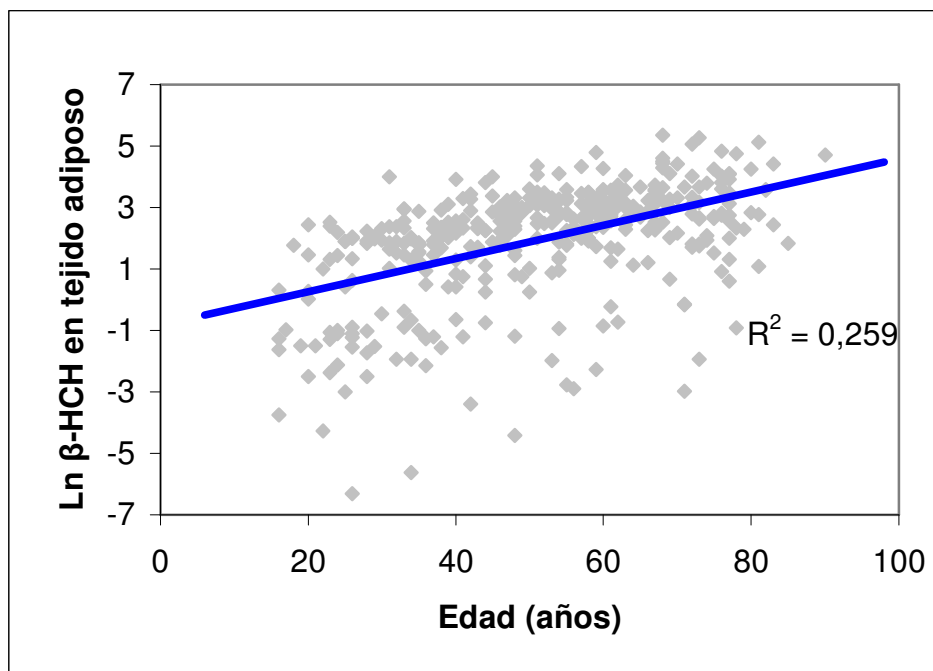
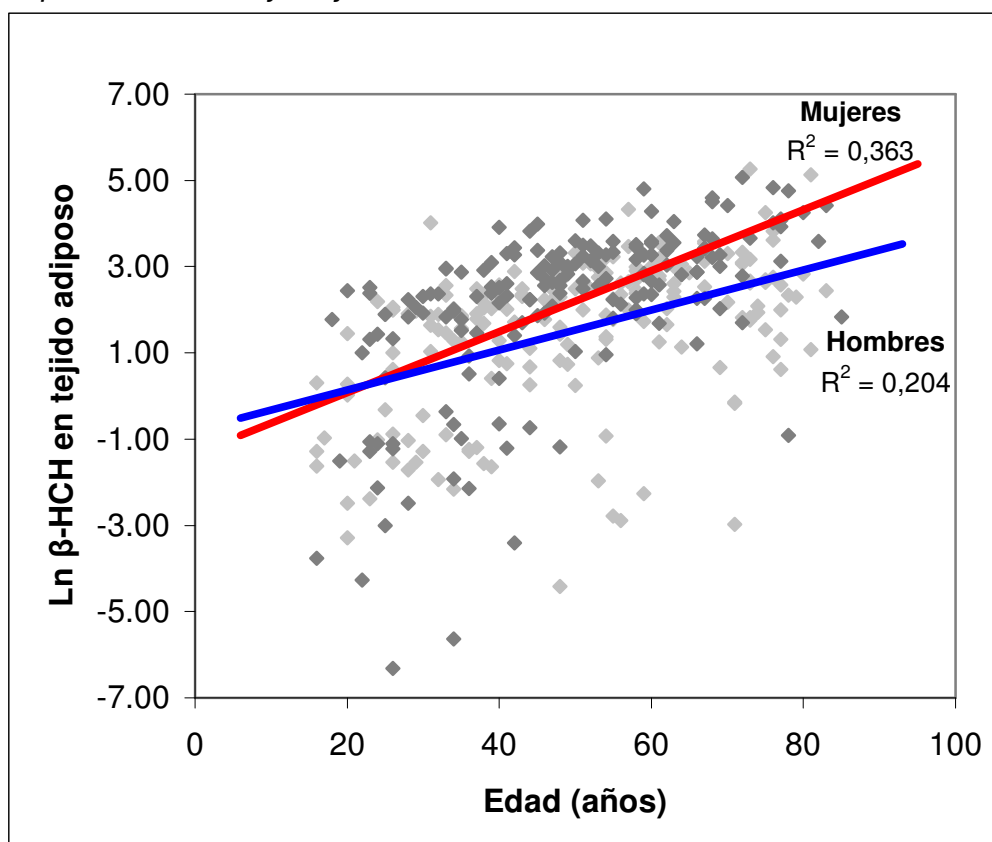
Figura I.35 Correlación entre edad y concentración de β -HCH en tejido adiposo. Población total

Figura I.36 Correlación entre edad y concentraciones de β -HCH en tejido adiposo. Hombres y mujeres.



IV.2.9.4 Índice de Masa Corporal (IMC)

Se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre las concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y el IMC (Figura I.37), la cual fue especialmente importante en mujeres (coeficiente de Spearman=0,317). En la Tabla IV.259 se resumen los resultados del análisis de regresión lineal entre estas dos variables.

Tabla IV.259 Regresión lineal. Niveles de β -HCH¹ en tejido adiposo e IMC

Total			Hombres			Mujeres		
β	r^2	Sig	β	r^2	Sig	β	r^2	Sig
0,082	0,080	<0,001	0,101	0,086	<0,001	0,071	0,094	<0,001

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano

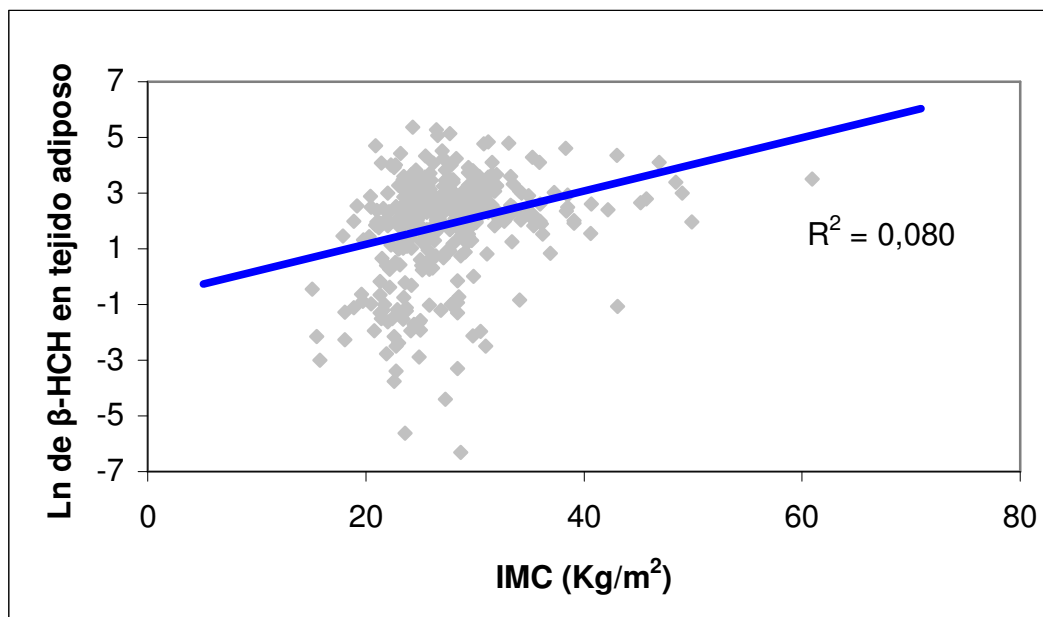
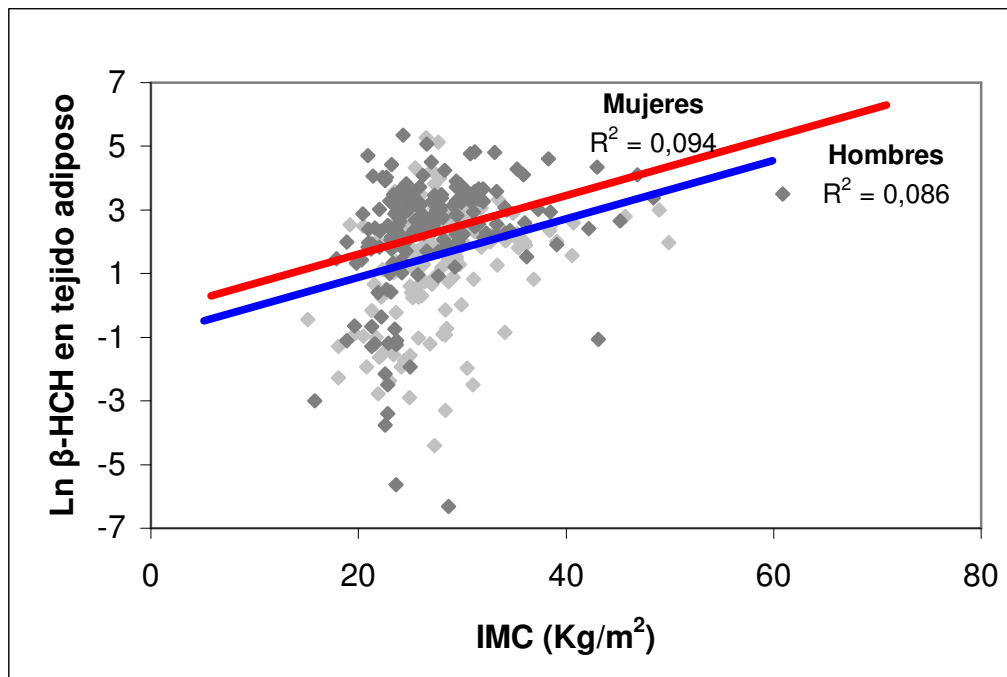
Figura I.37 Correlación entre IMC y concentración de β -HCH en tejido adiposo. Población total.

Figura I.38 Correlación entre IMC y concentraciones de β -HCH en tejido adiposo. Hombres y mujeres



IV.2.9.5 Hospital de reclutamiento

En la Tabla IV.260 y Tabla IV.261 se muestran las medias geométricas de las concentraciones de β -HCH estratificando por los dos hospitales de

reclutamiento (Hospital San Cecilio de Granada y Hospital Santa Ana de Motril) para hombres y para mujeres.

Tabla IV.260 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y hospital de reclutamiento. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,249
Granada	105	5,86	4,21	4,38	7,86	
Motril	92	3,13	7,49	2,03	4,82	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.261 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y hospital de reclutamiento. Mujeres

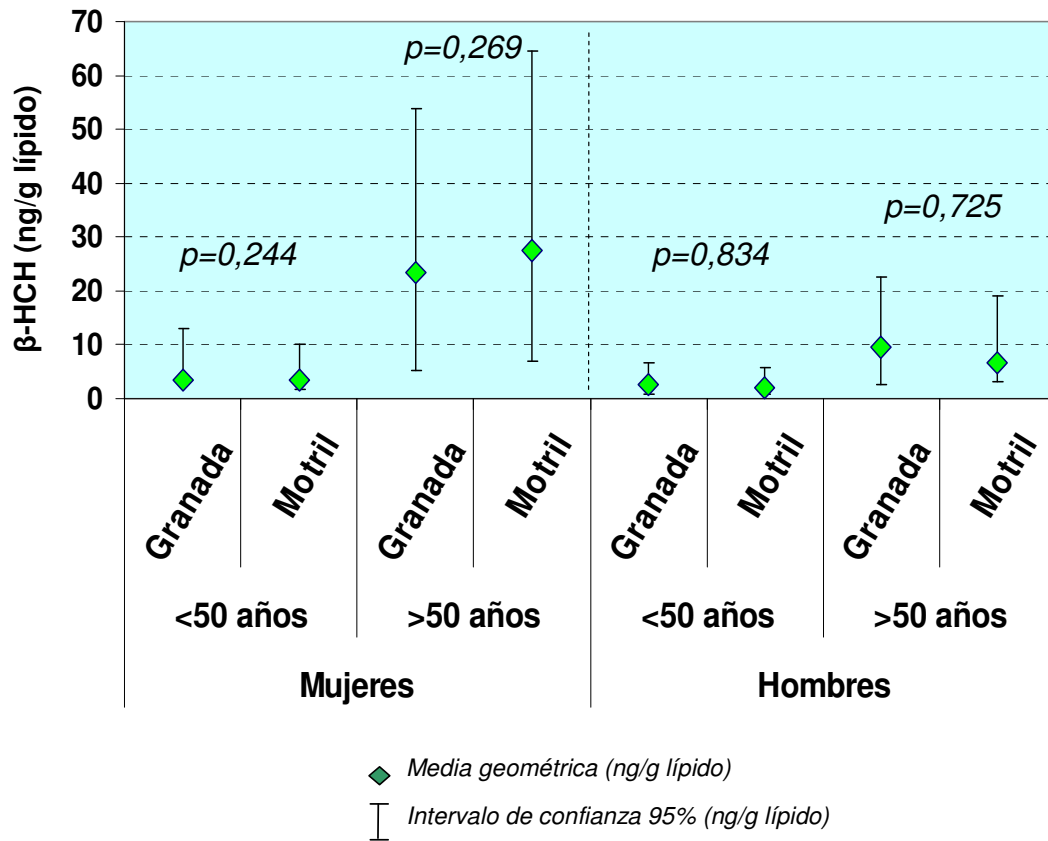
	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,696
Granada	81	10,25	5,10	6,97	15,07	
Motril	109	8,14	9,51	5,18	12,78	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tanto en hombres como en mujeres, se observan niveles superiores de β -HCH en las personas reclutadas en el hospital de Granada, aunque en ninguno de los grupos estas diferencias son estadísticamente significativas.

En la Figura I.39 se presenta la distribución de las concentraciones de β -HCH en función del hospital de reclutamiento, estratificando por sexo y por edad (mayores y menores de 50 años).

Figura I.39 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo según hospital de reclutamiento



IV.2.9.6 Proximidad de la residencia habitual a zonas de exposición potencial a COPs

En la Tabla IV.262 y Tabla IV.263 se reflejan la variación de las concentraciones de β -HCH en diferentes grupos de población según la cercanía de la residencia habitual a cada una de las zonas de exposición. No se aprecian diferencias significativas tanto en hombres como en mujeres.

Tabla IV.262 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y proximidad de la residencia a zonas de exposición potencial. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Distancia a invernaderos</u>						0,657
<100 m	9	15,98	3,22	6,51	39,22	
100-1000 m	13	8,68	12,44	1,75	43,06	
> 1000 m	168	8,68	7,49	6,26	12,04	
<u>Distancia a zona agrícola</u>						0,409
<100 m	53	3,99	5,77	2,38	6,67	
100-1000 m	37	3,81	5,56	2,05	7,08	
> 1000 m	107	4,72	5,97	3,32	6,70	
<u>Distancia a zona industrial</u>						0,391
<100 m	22	5,55	9,33	1,95	15,78	
100-1000 m	41	4,65	4,84	2,73	7,93	
> 1000 m	134	4,10	5,66	3,02	5,58	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

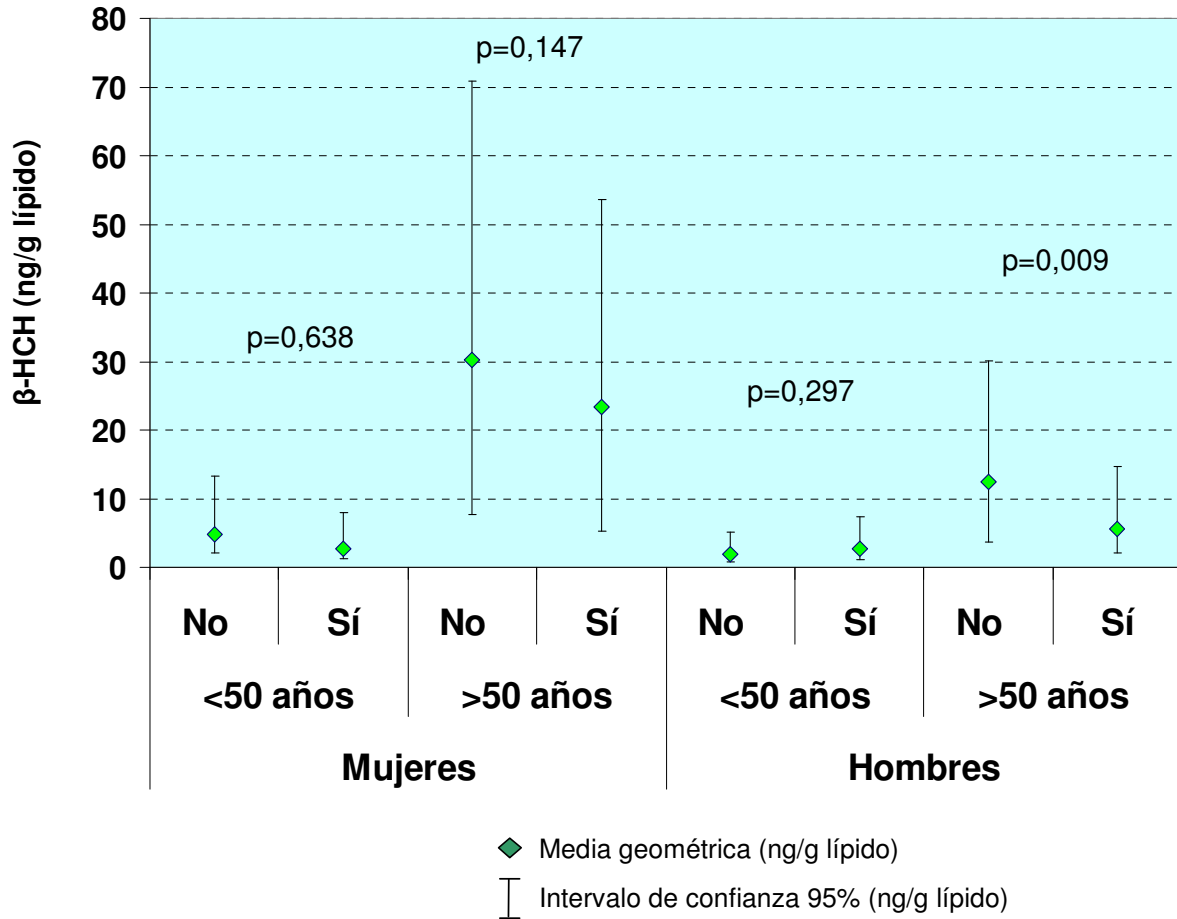
Tabla IV.263 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y proximidad de la residencia a zonas de exposición potencial. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Distancia a invernaderos</u>						0,381
<100 m	6	3,41	23,46	0,07	171,48	
100-1000 m	12	2,21	8,32	0,53	9,18	
> 1000 m	179	4,58	5,40	3,54	5,94	
<u>Distancia a zona agrícola</u>						0,997
<100 m	71	9,11	8,89	5,28	15,73	
100-1000 m	36	7,74	8,73	3,59	16,68	
> 1000 m	83	9,46	6,00	6,21	14,41	
<u>Distancia a zona industrial</u>						0,435
<100 m	20	9,19	11,05	2,78	30,35	
100-1000 m	28	14,15	7,78	5,95	33,64	
> 1000 m	142	8,20	7,03	5,82	11,54	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Analizando la distribución de las concentraciones de β -HCH según proximidad de la residencia a zona agrícola (<6Km) y estratificando por sexos y grupos de edad (Figura I.40), se observan niveles significativamente superiores ($p=0,009$) entre los hombres mayores de 50 años que declararon vivir cerca de estas zonas cuando se comparan a los que vivían alejados de estas zonas.

Figura I.40 Relación entre niveles de β -HCH y proximidad de la residencia habitual a zona agrícola (<6 Km)



IV.2.9.7 Actividad laboral

En la Tabla IV.264 y Tabla IV.265 se recoge la distribución de los sujetos de estudio en función de si habían ejercido durante al menos 10 años de su vida alguna profesión directamente relacionada con las cuatro actividades laborales consideradas en este estudio, como posibles fuentes de exposición potencial a COPs. Dada la naturaleza de las variables, un mismo individuo puede estar incluido en más de una categoría.

Tabla IV.264 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y actividad laboral.

Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Agricultura</u>						0,206
No	114	5,54	4,64	4,11	7,46	
Sí	83	3,14	7,28	2,00	4,93	
<u>Construcción</u>						0,027
No	143	6,98	6,73	5,02	9,70	
Sí	54	5,40	6,08	3,23	9,02	
<u>Hostelería</u>						0,104
No	183	4,65	5,68	3,57	6,06	
Sí	14	1,85	6,54	0,59	5,75	
<u>Industria</u>						0,561
No	156	4,25	6,39	3,12	5,79	
Sí	41	4,71	3,99	3,03	7,33	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.265 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y actividad laboral.

Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Agricultura</u>						0,008
No	128	6,92	8,30	4,65	10,28	
Sí	62	14,93	5,43	9,53	23,39	
<u>Hostelería</u>						0,001
No	173	10,96	6,05	8,22	14,61	
Sí	17	1,31	17,37	0,29	6,00	
<u>Industria</u>						0,275
No	176	8,48	7,89	6,12	11,74	
Sí	14	18,64	2,28	11,05	31,42	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Entre la población masculina (Tabla IV.264) se observan niveles significativamente superiores de β -HCH en los que no habían trabajado en la construcción, respecto a los que sí habían trabajado. Respecto a las mujeres (Tabla IV.265), las que han trabajado en la agricultura presentan niveles de β -HCH superiores a las que no lo habían hecho. Además, las mujeres que habían trabajado en hostelería presentan niveles inferiores de β -HCH ($p=0.001$).

IV.2.9.8 Actividad laboral de los progenitores durante el embarazo

La distribución de la población según la actividad laboral de la madre durante el embarazo, para hombres y para mujeres, se refleja en la Tabla IV.266 y en la Tabla IV.267. No se aprecian diferencias significativas ni entre hombres ni entre mujeres.

Tabla IV.266 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y actividad laboral de la madre durante el embarazo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,344
Otros	32	3,88	4,84	2,13	7,08	
Ama de casa	141	4,13	6,26	3,00	5,69	
Agricultura	24	6,70	4,63	3,46	13,00	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.267 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y actividad laboral de la madre durante el embarazo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,047
Otros	25	6,83	5,79	3,07	15,18	
Ama de casa	138	8,12	8,51	5,57	11,85	
Agricultura	27	20,46	3,12	12,35	33,89	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Respecto a la ocupación del padre durante el embarazo materno, tanto en hombres como en mujeres aparecen niveles de β -HCH superiores en personas cuyos padres se dedicaron a actividades relacionadas con la agricultura, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en mujeres (Tabla IV.268) pero no en hombres (Tabla IV.269).

Tabla IV.268 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y actividad laboral del padre durante el embarazo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,206
Otros	97	3,96	5,80	2,74	5,74	
Agricultura	82	5,06	6,40	3,30	7,75	
Construcción	18	3,66	3,64	1,88	7,11	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.269 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y actividad laboral del padre durante el embarazo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						<0,001
Otros	78	5,92	8,00	3,57	9,83	
Agricultura	95	13,46	6,64	8,97	20,20	
Construcción	17	5,74	7,51	1,96	16,81	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.9.9 Exposición percibida a productos químicos

En la Tabla IV.270 y en la Tabla IV.271 se muestran los niveles de β -HCH en función de si los sujetos declararon estar expuestos habitualmente a diferentes

grupos de productos químicos considerados como potenciales fuentes de exposición a COPs. En los resultados presentados en estas tablas no hay que descartar la posible influencia de variables confusoras que no estén relacionadas con la variable independiente que se está midiendo como la edad o el IMC.

En hombres (Tabla IV.270), se encuentran niveles significativamente inferiores en las personas que declararon no estar expuestos a humos de plásticos, disolventes y a tintes o pigmentos. En mujeres (Tabla IV.271), las únicas diferencias estadísticamente significativas se encuentran para la exposición a productos de limpieza, presentando niveles menores las personas que declararon no estar expuestas de forma habitual a estos productos.

Tabla IV.270 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y exposición percibida a productos químicos. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Humos del plástico						0,055
No	172	4,79	5,68	3,64	6,29	
Sí	25	2,25	6,02	1,03	4,88	
Productos de limpieza						0,353
No	134	4,65	5,75	3,41	6,33	
Sí	62	3,91	5,91	2,42	6,32	
Disolventes orgánicos						0,031
No	161	4,74	6,04	3,54	6,35	
Sí	35	3,15	4,56	1,82	5,45	
Pinturas						0,120
No	155	4,63	6,07	3,43	6,24	
Sí	41	3,67	4,8	2,19	6,15	
Tinta de imprenta						0,674
No	176	4,47	5,81	3,4	5,88	
Sí	20	3,93	5,75	1,69	9,12	
Tintes y pigmentos						0,084
No	184	4,49	5,8	3,44	5,86	
Sí	12	3,19	5,79	0,91	11,22	
Pesticidas						0,838
No	116	4,7	4,99	3,43	6,43	
Sí	80	4,05	6,97	2,6	6,29	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.271 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y exposición percibida a productos químicos. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Humos del plástico						0,145
No	169	8,28	7,71	5,95	11,53	
Sí	20	15,79	5,68	6,84	36,46	
Productos de limpieza						0,001
No	5	0,11	37,93	0	10,22	
Sí	184	10,19	6,07	7,71	13,47	
Disolventes orgánicos						0,601
No	172	8,89	7,95	6,37	12,4	
Sí	16	9,33	4,49	4,19	20,78	
Pinturas						0,547
No	161	9,06	7,68	6,46	12,7	
Sí	28	8,12	6,83	3,74	17,65	
Tinta de imprenta						0,107
No	176	9,42	6,85	6,96	12,76	
Sí	13	4	21,3	0,51	31,22	
Tintes y pigmentos						0,214
No	127	8,32	7,43	5,71	12,13	
Sí	62	10,17	7,75	5,91	17,52	
Pesticidas						0,894
No	158	8,79	7,56	6,26	12,34	
Sí	31	9,51	7,53	4,41	20,49	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.9.10 Nivel de estudios

Las concentraciones de β -HCH en tejido adiposo no muestran ningún tipo de relación con el nivel de estudios en hombres, según se concluye de la tabla Tabla IV.272, pero sí en mujeres (Tabla IV.273), siendo las de menor nivel educativo las que muestran mayores concentraciones de β -HCH en tejido adiposo.

Tabla IV.272 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y nivel de estudios.
Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,595
Primaria incompleta	58	7,61	5,29	4,81 12,04	
Primaria	84	5,36	8,41	3,33 8,60	
Secundaria o superior	55	7,55	5,17	4,68 12,16	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.273 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y nivel de estudios.
Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					<0,001
Primaria incompleta	53	33,90	3,35	23,87 48,14	
Primaria	87	16,83	7,10	10,75 26,35	
Secundaria o superior	49	8,52	6,56	4,81 15,10	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.9.11 Hábito tabáquico

En la Tabla IV.274 y en la Tabla IV.275 se muestran la distribución de los niveles β -HCH en tejido adiposo de β -HCH en función del hábito tabáquico, para hombres y mujeres, respectivamente.

Tabla IV.274 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo en función del hábito tabáquico actual. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,038
No fuma	111	5,63	4,91	4,12	7,70	
Fuma	85	3,22	6,71	2,09	4,94	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.275 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo en función del hábito tabáquico actual. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,001
No fuma	148	10,97	6,95	7,84	15,36	
Fuma	41	4,42	8,56	2,18	8,95	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si analizamos la variable hábito tabáquico en el pasado, en la Tabla IV.276 y en la Tabla IV.277 se muestran los diferentes niveles de β -HCH en tejido adiposo atendiendo a si los sujetos habían sido fumadores durante algún período de su vida o no habían fumado nunca.

Tabla IV.276 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo en función del hábito tabáquico pasado. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,164
No fumador	41	3,58	5,90	2,00	6,41	
Exfumador	140	5,41	5,11	4,06	7,21	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.277 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo en función del hábito tabáquico pasado. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,001
No fumador	123	12,80	5,79	9,17	17,86	
Exfumador	45	4,22	10,33	1,98	8,99	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.9.12 Consumo de alcohol

En hombres, se encuentra una correlación negativa entre los niveles de β -HCH en tejido adiposo y el número de vasos de cerveza ingeridos semanalmente ($p=0,089$) (Tabla IV.278). En la población femenina se encuentra una correlación negativa con el número de vasos de licor ($p=0,017$) (Tabla IV.279).

Tabla IV.278 Corelación entre concentraciones de β -HCH¹ en tejido adiposo y consumo de alcohol². Correlación de Spearman. Hombres

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Cerveza	192	-0,123	0,089
Vino	193	0,103	0,155
Licor	192	-0,097	0,180

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; ² Consumo semanal

Tabla IV.279 Correlación entre concentraciones de β -HCH¹ en tejido adiposo y consumo de alcohol². Correlación de Spearman. Mujeres

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Cerveza	189	-0,112	0,124
Vino	189	0,039	0,592
Licor	189	-0,173	0,017

1 Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; 2 Consumo semanal

IV.2.9.13 Historia reproductiva

En la población femenina se aprecia una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el número de hijos y las concentraciones de β -HCH en tejido adiposo (coeficiente de Spearman=0,434, $p<0,001$).

En cuanto al hecho de haber tenido un hijo con algún problema de salud al nacer, no se observa relación con los niveles de β -HCH en tejido adiposo de hombres (Tabla IV.280) ni tampoco en mujeres (Tabla IV.281).

Tabla IV.280 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo en función de haber tenido o no algún hijo con problema de salud al nacer. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No	121	5,81	5,12	4,27	7,91	0,437
Sí	28	4,47	5,81	2,20	9,09	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.281 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo en función de haber tenido o no algún hijo con problema de salud al nacer. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,146
No	116	11,30	6,43	7,79	16,37	
Sí	48	10,39	4,67	6,61	16,33	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la Tabla IV.282 se muestran las concentraciones de β -HCH en tejido adiposo de mujeres en función del estado menopáusico. Al comparar los dos grupos, se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), con niveles mucho mayores entre las mujeres posmenopáusicas.

Tabla IV.282 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y estado menopáusico

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						<0,001
No	98	22,00	3,60	16,72	28,95	
Sí	90	3,34	9,05	2,05	5,44	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En cuanto al uso de anticonceptivos orales en la población femenina (Tabla IV.283), se aprecian niveles significativamente menores en las mujeres que declararon haberlos tomado alguna vez.

Tabla IV.283 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y uso de anticonceptivos orales (AO)

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Nunca ha usado	120	11,29	8,01	7,55	16,89	<0,001
Ha usado	68	5,71	6,15	3,60	9,05	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.9.14 Consumo de agua

La Tabla IV.284 muestra la relación entre las concentraciones de β -HCH y el consumo de agua para los hombres y para las mujeres. No se observa correlación estadísticamente significativa ni entre los hombres ni entre las mujeres.

Tabla IV.284 Correlación entre concentraciones de β -HCH¹ en tejido adiposo y consumo de agua². Correlación de Spearman

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Hombres	193	0,05	0,522
Mujeres	189	-0,09	0,216

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; ² Consumo semanal

IV.2.9.15 Consumo de pescado

Respecto al consumo de pescado, el análisis estadístico empleado para analizar la asociación entre las concentraciones de β -HCH y del tipo de pescado consumido (Tabla IV.285, Tabla IV.286), demuestra que, para hombres, aquellos que consumen pescado blanco presentan niveles mayores de β -HCH en tejido adiposo, mientras que los que comen principalmente pescado azul son los que menos cantidad de β -HCH tienen bioacumulados en su tejido adiposo. En mujeres no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

Tabla IV.285 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y tipo de pescado consumido. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,002
azul	55	2,39	6,20	1,43	3,99
blanco	47	6,54	5,43	3,89	11,01
indistintamente	93	5,13	5,32	3,58	7,36

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.286 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y tipo de pescado consumido. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,160
azul	25	5,23	9,48	1,98	13,83
blanco	68	9,12	7,41	5,48	15,16
indistintamente	96	10,20	7,11	6,65	15,66

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si se considera la frecuencia de consumo de pescado, no se observan diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de β -HCH en hombres (Tabla IV.287) pero sí en mujeres, en las que aquellas que declararon comer pescado con una frecuencia de dos o más veces a la semana presentan niveles superiores comparadas respecto a las demás ($p=0,003$) (Tabla IV.288).

Tabla IV.287 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y consumo semanal de pescado. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,695
1 vez/semana o menos	68	3,97	5,79	2,56	6,16	
2 veces/semana	66	4,65	5,93	2,98	7,26	
> 2 veces/semana	61	4,57	5,79	2,79	7,49	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.288 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y consumo semanal de pescado. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,003
1 vez/semana o menos	48	4,32	9,90	2,15	8,66	
2 veces/semana	66	10,33	6,07	6,43	16,60	
> 2 veces/semana	75	12,77	6,70	8,00	20,38	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.9.16 Consumo de lácteos

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los niveles de β -HCH en cuanto a distintos patrones de consumo de leche o productos lácteos sin incluir el queso (Tabla IV.289, Tabla IV.290).

Tabla IV.289 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y consumo de productos lácteos¹ (sin incluir queso). Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,688
No consume	30	4,73	6,41	2,30	9,73	
Consume	166	4,35	5,70	3,29	5,75	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza;

1 Consumo diario

Tabla IV.290 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y consumo de productos lácteos¹ (sin incluir queso). Mujeres

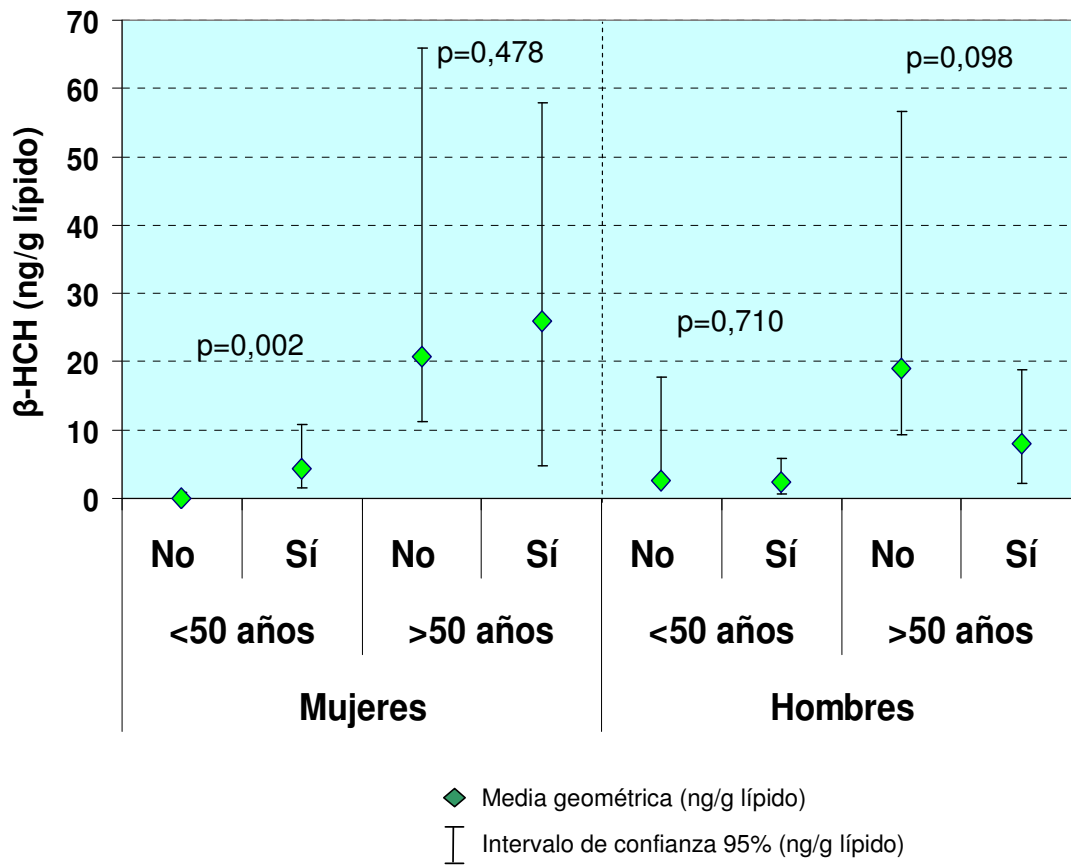
	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,627
No consume	27	8,07	6,14	3,82	17,07	
Consume	162	9,09	7,81	6,47	12,77	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza;

1 Consumo diario

Considerando el consumo de queso como variable dicotómica, aparecen niveles significativamente mayores, dentro del grupo de mujeres menores de 50 años que consumen queso de forma habitual, respecto a las que se declararon no consumidoras de queso (Figura I.41).

Figura I.41 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo en relación al consumo de queso.



Por otro lado, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas estudiando la frecuencia semanal de consumo de queso, tanto en hombres como en mujeres (Tabla IV.291, Tabla IV.292).

Tabla IV.291 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y frecuencia de consumo de queso. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,292
≤ 2 veces/semana	88	4,88	5,69	3,32 7,19	
3-6 veces/semana	68	4,16	6,71	2,59 6,70	
todos los días	40	3,89	4,63	2,31 6,53	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.292 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y frecuencia de consumo de queso. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,612
≤ 2 veces/semana	108	9,31	7,33	6,21 13,97	
3-6 veces/semana	46	9,47	4,97	5,82 15,42	
todos los días	35	7,13	13,95	2,62 19,43	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si analizamos la variedad de queso consumida, en hombres y mujeres se encuentran niveles de β -HCH superiores en los sujetos que consumían habitualmente queso fresco, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en mujeres ($p=0,004$) y encontrándose en hombres muy cerca de la significación estadística ($p=0,077$).

Tabla IV.293 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y consumo de queso. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,077
ninguno	11	4,25	8,06	0,74	24,34
fresco	24	9,42	3,91	5,07	17,52
curado/semicurado	137	3,78	5,85	2,78	5,15
indistintamente	24	5,24	6,06	2,40	11,42

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.294 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y consumo de queso. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,002
ninguno	13	2,39	22,57	0,36	15,71
fresco	73	19,51	3,99	13,69	27,81
curado/semicurado	62	5,66	8,13	3,19	10,03
indistintamente	41	7,71	6,81	4,18	14,24

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

La distribución de los niveles de β -HCH en tejido adiposo en la población según la frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina se muestra en la Tabla IV.295 y en la Tabla IV.296. Tanto en hombres como en mujeres, las personas que declararon no consumir estos productos presentan niveles superiores de β -HCH en tejido adiposo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Tabla IV.295 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y consumo de mantequilla y/o margarina. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						<0,001
mantequilla	51	2,06	6,74	1,19	3,59	
margarina	42	4,58	5,81	2,55	8,24	
indistintamente	7	1,14	9,59	0,14	9,22	
no consume	94	7,51	4,00	5,58	10,11	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.296 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y consumo de mantequilla y/o margarina. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,003
mantequilla	26	5,97	6,65	2,68	13,29	
margarina	65	6,69	7,04	3,97	11,28	
indistintamente	10	2,16	21,72	0,16	28,28	
no consume	88	14,23	6,55	9,36	21,61	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la Tabla IV.297 y Tabla IV.298 se muestran los niveles de β -HCH en tejido adiposo en función del patrón de consumo habitual de mantequilla y/o margarina. En ambos sexos, los sujetos que declararon consumir estos productos con menor frecuencia presentan niveles mayores de β -HCH en tejido adiposo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, tanto para hombres ($p=0,001$) como para mujeres ($p=0,002$).

Tabla IV.297 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,001
<1 vez/semana	100	7,09	4,21	5,26	9,54	
1 vez/semana	50	4,59	4,89	2,85	7,39	
2-6 veces/semana	16	0,90	9,38	0,25	3,27	
Todos los días	28	1,88	7,53	0,86	4,10	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.298 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,002
<1 vez/semana	93	14,34	6,24	9,66	21,29	
1 vez/semana	40	6,40	6,42	3,41	12,01	
2-6 veces/semana	21	5,52	15,71	1,40	21,73	
Todos los días	35	4,54	7,09	2,16	9,56	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.9.17 Consumo de carne

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de β -HCH en cuanto a la frecuencia semanal de consumo de carne, tanto para hombres como para mujeres (Tabla IV.299, Tabla IV.300).

Tabla IV.299 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y frecuencia de consumo de carne. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,480
≤1 vez/semana	14	8,55	4,48	3,60	20,31	
2 veces/semana	54	4,57	5,47	2,79	7,48	
> 2 veces/semana	126	3,97	6,11	2,85	5,54	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.300 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y frecuencia de consumo de carne. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,286
≤1 vez/semana	26	12,34	6,75	5,41	28,18
2 veces/semana	46	11,05	8,04	5,86	20,82
> 2 veces/semana	117	7,56	7,49	5,08	11,26

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si categorizamos la población en función del tipo de carne consumida de forma habitual, se aprecian niveles de β -HCH superiores en las personas no consumidoras habituales de carne de vacuno, ovino y/o cerdo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en la población femenina ($p=0,054$) (Tabla IV.301, Tabla IV.302)

Tabla IV.301 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y consumo de carne de vacuno, ovino y/o cerdo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%	Sig
					0,258
No consume	60	5,23	5,92	3,23	8,46
Consume	136	4,09	5,73	3,00	5,57

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.302 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y consumo de carne de vacuno, ovino y/o cerdo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,054
No consume	97	10,69	6,87	7,09	16,12	
Consume	92	7,37	8,21	4,62	11,73	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Por otro lado, si estudiamos los niveles de β -HCH en función del consumo de carne de pollo, se aprecian niveles superiores en los sujetos consumidores de pollo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas entre los hombres ($p=0,004$) (Tabla IV.303), pero no entre las mujeres ($p=0,548$) (Tabla IV.304).

Tabla IV.303 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y consumo de carne de pollo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,004
No	50	2,33	7,37	1,28	4,25	
Sí	146	5,45	5,04	4,14	7,18	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.304 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y consumo de carne de pollo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,548
No	27	10,58	6,59	4,86	23,05	
Sí	162	8,67	7,72	6,18	12,16	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.9.18 Consumo de huevos

Respecto a la frecuencia semanal de consumo de huevos, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los hombres (Tabla IV.305) pero sí en las mujeres (Tabla IV.306), presentando éstas niveles superiores en los grupos que menos cantidad de huevos consumen habitualmente ($p < 0,001$).

Tabla IV.305 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y frecuencia de consumo de huevos. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,260
≤ 1 vez/semana	62	3,77	7,37	2,22	6,41	
2 veces/semana	60	5,90	5,10	3,78	9,20	
> 2 veces/semana	73	3,92	5,12	2,64	5,82	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.306 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y frecuencia de consumo de huevos. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						<0,001
≤ 1 vez/semana	85	15,34	5,57	10,36	22,72	
2 veces/semana	64	6,95	7,59	4,06	11,90	
> 2 veces/semana	39	3,76	9,69	1,70	8,32	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.9.19 Consumo de pasta

La distribución de los niveles de β -HCH en función de la frecuencia semanal de consumo de pasta queda recogida en Tabla IV.307, para hombres, y en la Tabla IV.308, para mujeres. En hombres se aprecian niveles significativamente superiores en los que consumen pasta con menor frecuencia ($p = 0,006$),

mientras que en mujeres no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Tabla IV.307 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y frecuencia de consumo de pasta. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,006
≤1 vez/semana	146	5,75	5,08	4,34	7,60	
2-6 veces/semana	41	2,27	6,34	1,27	4,07	
Todos los días	8	0,94	9,54	0,09	10,04	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.308 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo y frecuencia de consumo de pasta. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,953
≤1 vez/semana	143	8,45	7,66	5,89	12,14	
2-6 veces/semana	37	11,22	5,51	6,24	20,16	
Todos los días	8	5,63	18,63	0,49	64,94	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.10 β -HCH en tejido adiposo. Análisis multivariante

IV.2.10.1 Hombres

Con el objetivo de encontrar las variables independientes que expliquen de forma significativa las concentraciones de β -HCH en tejido adiposo de la población masculina del estudio, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante de las variables independientes asociadas a las concentraciones logarítmicas de β -HCH. Los resultados del mismo se muestran en la Tabla IV.309. El modelo final explica un 41.15% de la variabilidad de los niveles de HCB en tejido adiposo ($r^2=0,4115$).

Se asociaron positivamente con las concentraciones de β -HCH en tejido adiposo las siguientes variables: edad, IMC, número de vasos de agua ingeridos al día, consumo habitual de pescado blanco y consumo habitual de leche.

Se asociaron negativamente con los niveles de β -HCH en tejido adiposo las variables: haber trabajado en la actividad agrícola y proximidad de la residencia a zonas agrícolas.

Tabla IV.309 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo en hombres.
Análisis multivariante.

	β_1	Error estándar	Sig.
(Constante)	0,32	0,44	0,461
Edad ¹ (años)	0,05	0,01	<0,001
IMC ² (Kg/m ²)	0,11	0,02	<0,001
Trabaja o trabajó en agricultura	-0,72	0,23	0,002
Cantidad de agua ingerida diariamente (nº vasos)	0,06	0,03	0,018
Consumidor habitual de pescado blanco	0,55	0,23	0,020
Consumidor habitual de leche	0,91	0,37	0,016
Proximidad de la residencia a zona de agricultura (<6 Km)	-0,42	0,22	0,058

1 variable centrada en 50 años; 2 variable centrada en 27

IV.2.10.2 Mujeres

Con el objetivo de encontrar las variables independientes que expliquen de forma significativa las concentraciones de β -HCH en tejido adiposo de la población femenina del estudio, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante de las variables independientes asociadas a las concentraciones logarítmicas de β -HCH. Los resultados del mismo se muestran en la Tabla IV.309. El modelo final explica un 49,76% de la variabilidad de los niveles de HCB en tejido adiposo ($r^2=0,4976$).

Se asociaron positivamente con las concentraciones de β -HCH en tejido adiposo las siguientes variables: edad, IMC, residencia cercana a zona agrícola, consumo habitual de leche y consumo habitual de queso.

Se asoció negativamente con los niveles de β -HCH en tejido adiposo la variable ocupación de su madre durante su embarazo: ama de casa.

Tabla IV.310 Concentraciones de β -HCH en tejido adiposo en mujeres.
Análisis multivariante.

	β_1	Error estándar	Sig.
(Constante)	-1,16	0,71	0,105
Edad ¹ (años)	0,07	0,01	<0,001
IMC ² (Kg/m ²)	0,05	0,02	0,007
Proximidad de la residencia a zona de agricultura (>1000m)	0,39	0,21	0,071
Actividad laboral de la madre: Ama de casa	-0,58	0,24	0,018
Consumidora habitual de leche	0,99	0,39	0,012
Consumidora habitual de queso	1,52	0,43	0,001

1 variable centrada en 50 años; 2 variable centrada en 27

IV.2.11 p,p'-DDE. Análisis bivalente

En este apartado se describen los niveles encontrados de p,p'-DDE en las muestras de tejido adiposo así como los análisis bivalente y multivalente de los posibles factores de exposición asociados a dichos niveles.

IV.2.11.1 Niveles de p,p'-DDE

La Tabla IV.311 muestra las medidas de tendencia central para las concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo.

Tabla IV.311 Niveles de p,p'-DDE. Medidas de tendencia central (ng/g lípido)

GM	GSD	IC,95%	
80,62	3,89	70,40	92,32

GM: Media Geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

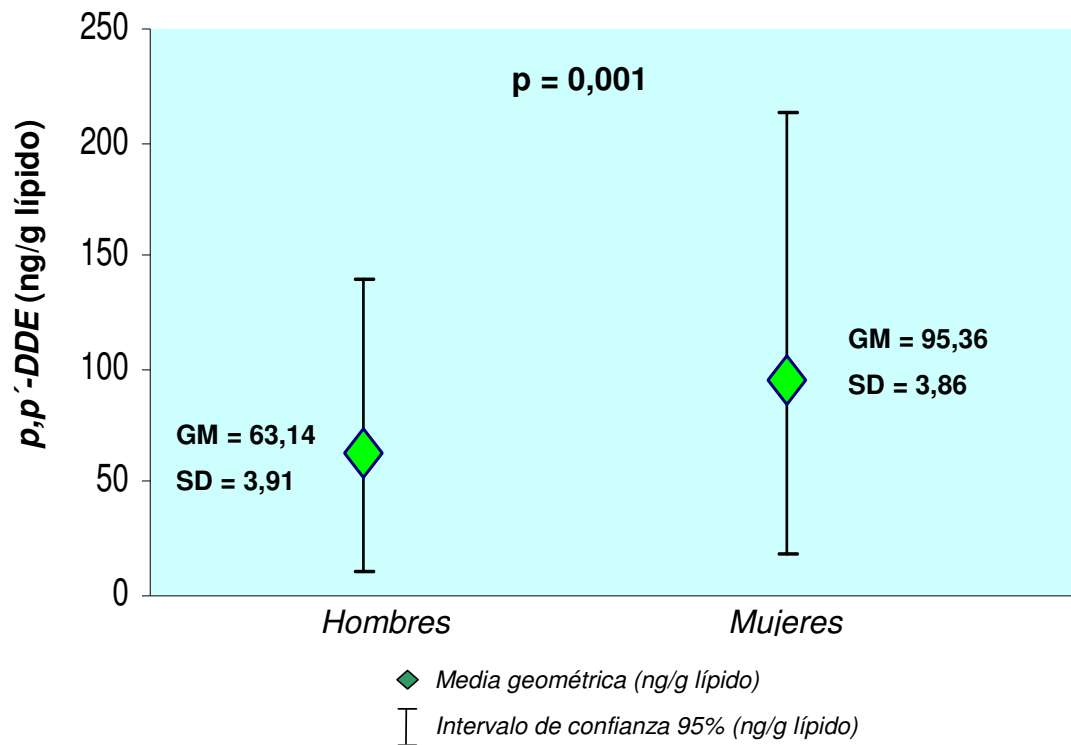
IV.2.11.2 Sexo

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre hombres y mujeres en cuanto a las concentraciones de p,p'-DDE, siendo estas más altas en la población femenina, cuya media geométrica es de 95,36 ng/g lípido, la de los hombres 63,14 ng/g lípido (Tabla IV.312) (Figura I.42).

Tabla IV.312 Concentraciones de p,p'-DDE en función del sexo

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,001
mujer	190	95,36	3,86	77,66	117,09	
hombre	197	63,14	3,91	51,70	77,11	

Figura I.42 Distribución de las concentraciones de *p,p'*-DDE en función del sexo. Medias geométricas (ng/g lípido) con intervalos de confianza 95%.



IV.2.11.3 Edad en el momento de la entrevista

Se aprecia una correlación positiva entre la edad de los sujetos reclutados y las concentraciones de *p,p'*-DDE (coeficiente de Spearman=0,520; $p < 0,001$), relación que se mantiene estratificando por sexos. Los detalles del análisis de regresión lineal entre las dos variables se muestran en la Tabla IV.313 y la correlación se expresa de forma gráfica en la Figura III.10, para la población total, y en la Figura I.43, estratificando por sexo.

Tabla IV.313 Regresión lineal. Niveles de p,p'-DDE¹ en tejido adiposo y edad

Total			Hombres			Mujeres		
β	r^2	Sig	β	r^2	Sig	β	r^2	Sig
0,043	0,287	<0,001	0,043	0,313	<0,001	0,043	0,278	<0,001

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano

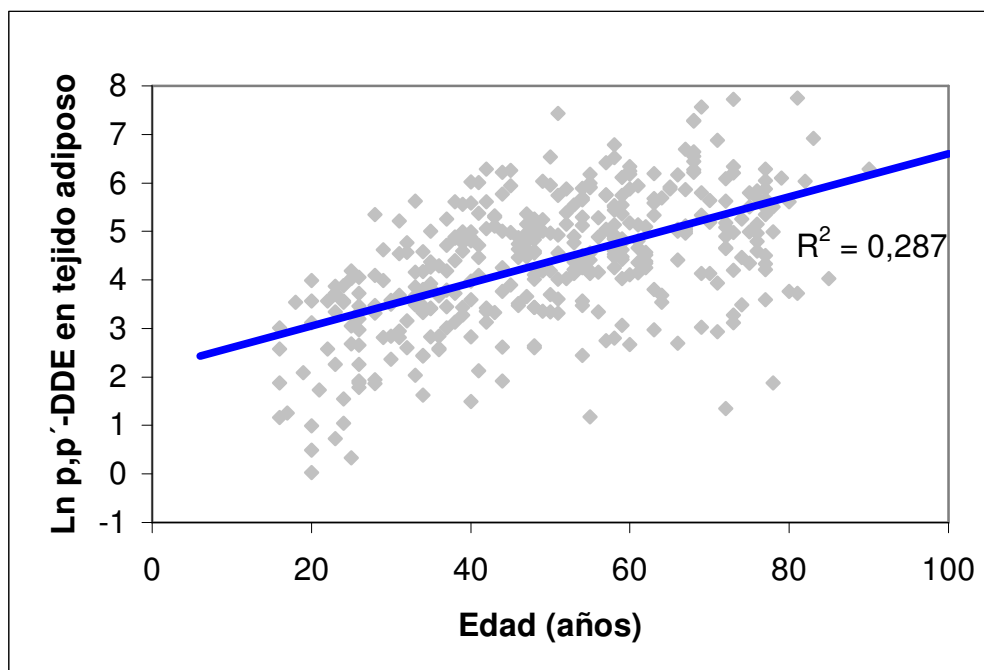
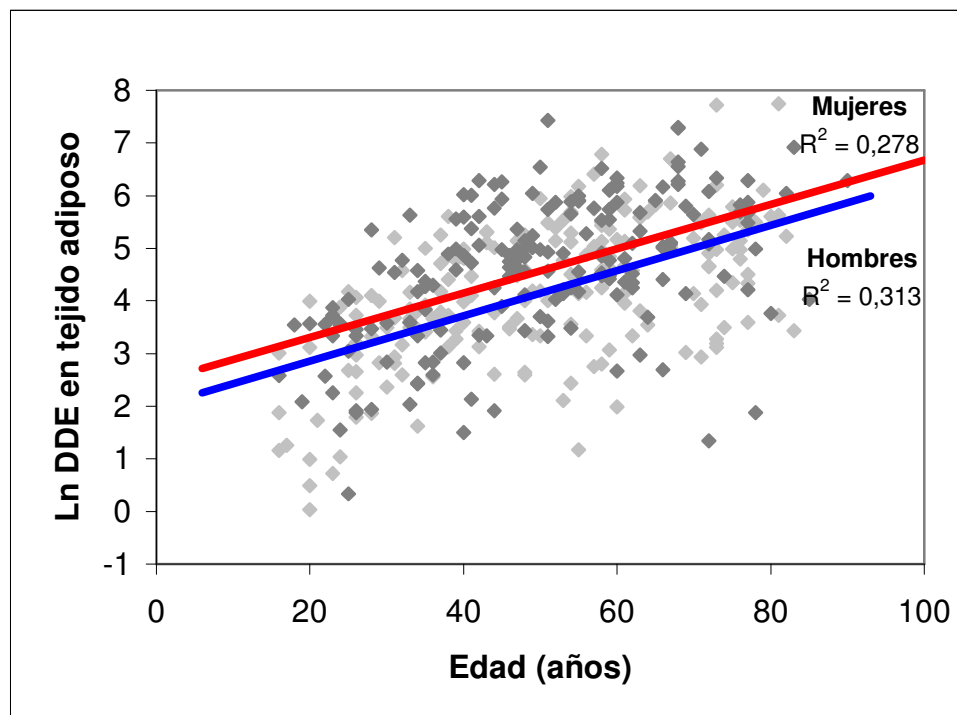
Figura I.43 Correlación en edad y concentración de p,p'-DDE en tejido adiposo. Población total

Figura I.44 Correlación en edad y concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo. Hombres y mujeres.



IV.2.11.4 Índice de Masa Corporal (IMC)

Se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre las concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y el IMC (coeficiente de Spearman=0,335), la cual se mantiene estratificando por sexos. En la Tabla IV.314 se resumen los resultados del análisis de regresión lineal entre estas dos variables.

Tabla IV.314 Regresión lineal. Niveles de p,p'-DDE¹ en tejido adiposo e IMC

Total			Hombres			Mujeres		
β	r^2	Sig	β	r^2	Sig	β	r^2	Sig
0,008	0,103	<0,001	0,073	0,074	<0,001	0,084	0,141	<0,001

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano

En la Figura I.45 y Figura I.46 se representa gráficamente la relación entre las concentraciones de p,p'-DDE e IMC para el total de la población (Figura I.45), y estratificando por sexos (Figura I.46).

Figura I.45 Correlación entre IMC y concentración de p,p'-DDE en tejido adiposo. Población total

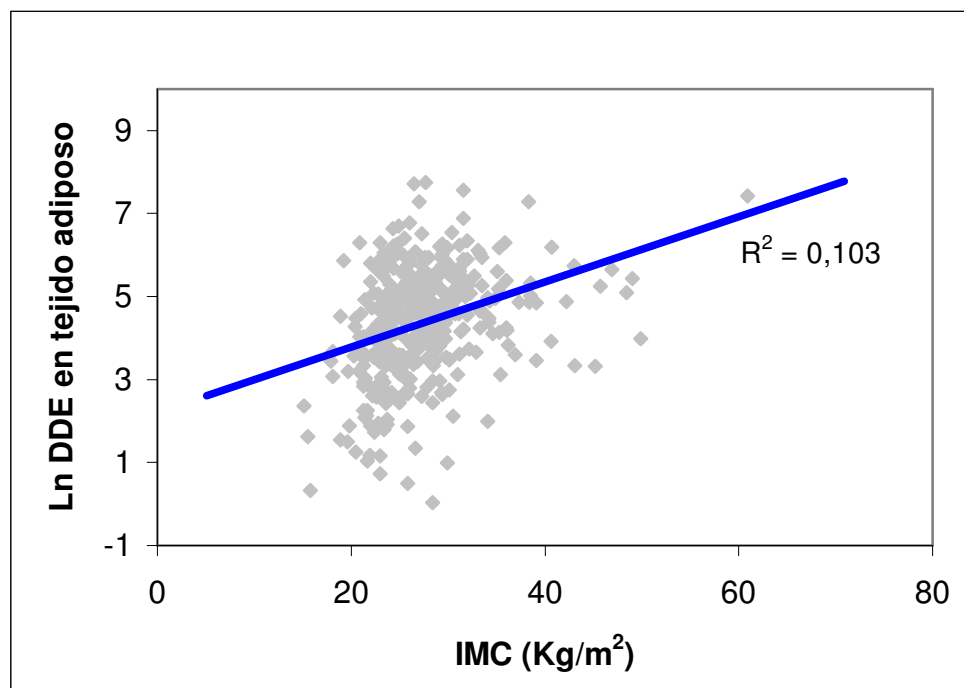
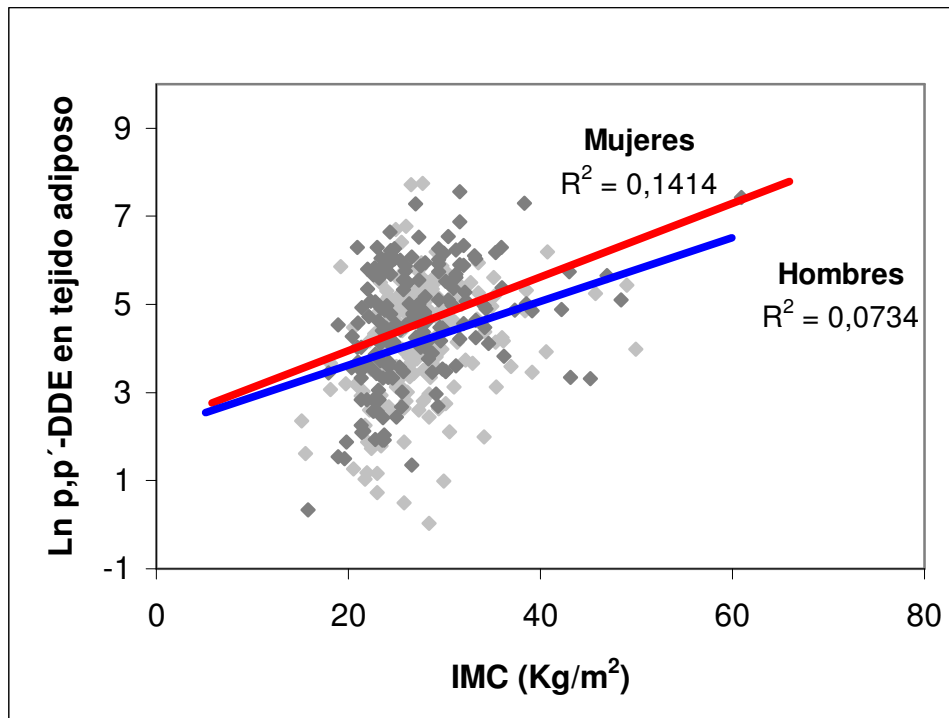


Figura I.46 Correlación entre IMC y concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo. Hombres y mujeres



IV.2.11.5 Hospital de reclutamiento

En la Tabla IV.315 y en Tabla IV.316 se muestran las medias geométricas de las concentraciones de p,p'-DDE estratificando por los dos hospitales de reclutamiento (Hospital San Cecilio de Granada y Hospital Santa Ana de Motril) para hombres y para mujeres.

Tabla IV.315 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y hospital de reclutamiento Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,061
Granada	105	73,16	4,07	54,97	97,36	
Motril	92	53,66	3,69	40,56	71,01	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.316 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y hospital de reclutamiento. Mujeres

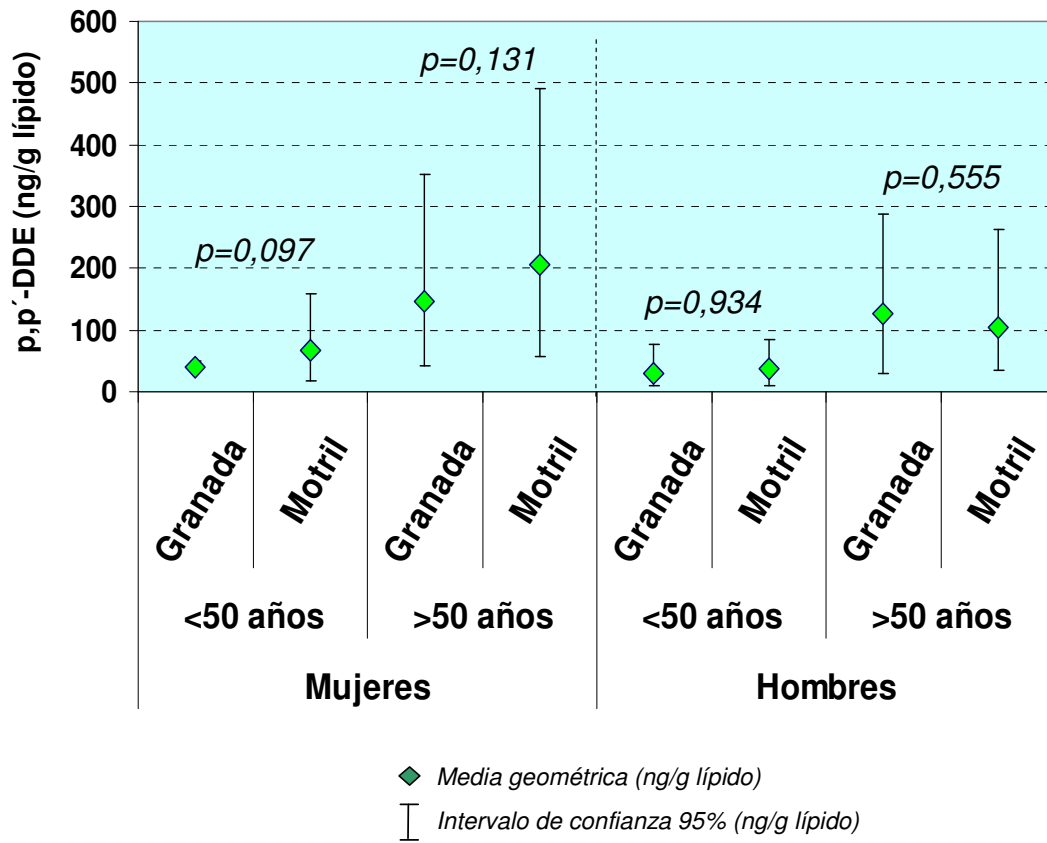
	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,196
Granada	81	79,65	4,31	56,38	112,53	
Motril	109	108,65	3,52	84,40	139,85	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la población masculina, se encuentran concentraciones más altas de p,p'-DDE en las muestras de tejido adiposo de los reclutados en Granada ($p=0,061$), en cuanto a las mujeres, se encontraron niveles de p,p'-DDE más elevados entre las reclutadas en Motril, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En la Figura I.47 se presenta la distribución de las concentraciones de p,p'-DDE en función del hospital de reclutamiento y estratificando por sexo y por edad (mayores y menores de 50 años).

Figura I.47 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo según hospital de reclutamiento.



IV.2.11.6 Proximidad de la residencia habitual a zonas de exposición potencial a COPs

En la Tabla IV.317 y Tabla IV.318 se reflejan la variación de las concentraciones de p,p'-DDE en diferentes grupos de población según la cercanía de la residencia habitual a cada una de las zonas de exposición potencial. En la población masculina (Tabla IV.317) las únicas diferencias estadísticamente significativas se dan al estudiar la cercanía de la residencia a invernaderos ($p=0,088$). En mujeres (Tabla IV.318), las diferencias significativas aparecen en cuanto a la proximidad a zona industrial ($p=0,030$).

Tabla IV.317 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y proximidad de la residencia a zonas de exposición potencial. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Distancia a invernaderos</u>						0,088
<100 m	6	67,07	4,41	10,63	423,20	
100-1000 m	12	35,24	2,93	17,13	72,49	
> 1000 m	179	65,53	3,95	53,04	80,95	
<u>Distancia a zona agrícola</u>						0,288
<100 m	53	52,50	4,34	34,12	80,79	
100-1000 m	37	69,74	3,34	45,15	107,72	
> 1000 m	107	66,63	3,91	50,97	87,11	
<u>Distancia a zona industrial</u>						0,100
<100 m	22	100,91	5,69	44,73	227,64	
100-1000 m	41	72,93	3,35	48,44	109,82	
> 1000 m	134	56,20	3,78	44,42	71,10	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

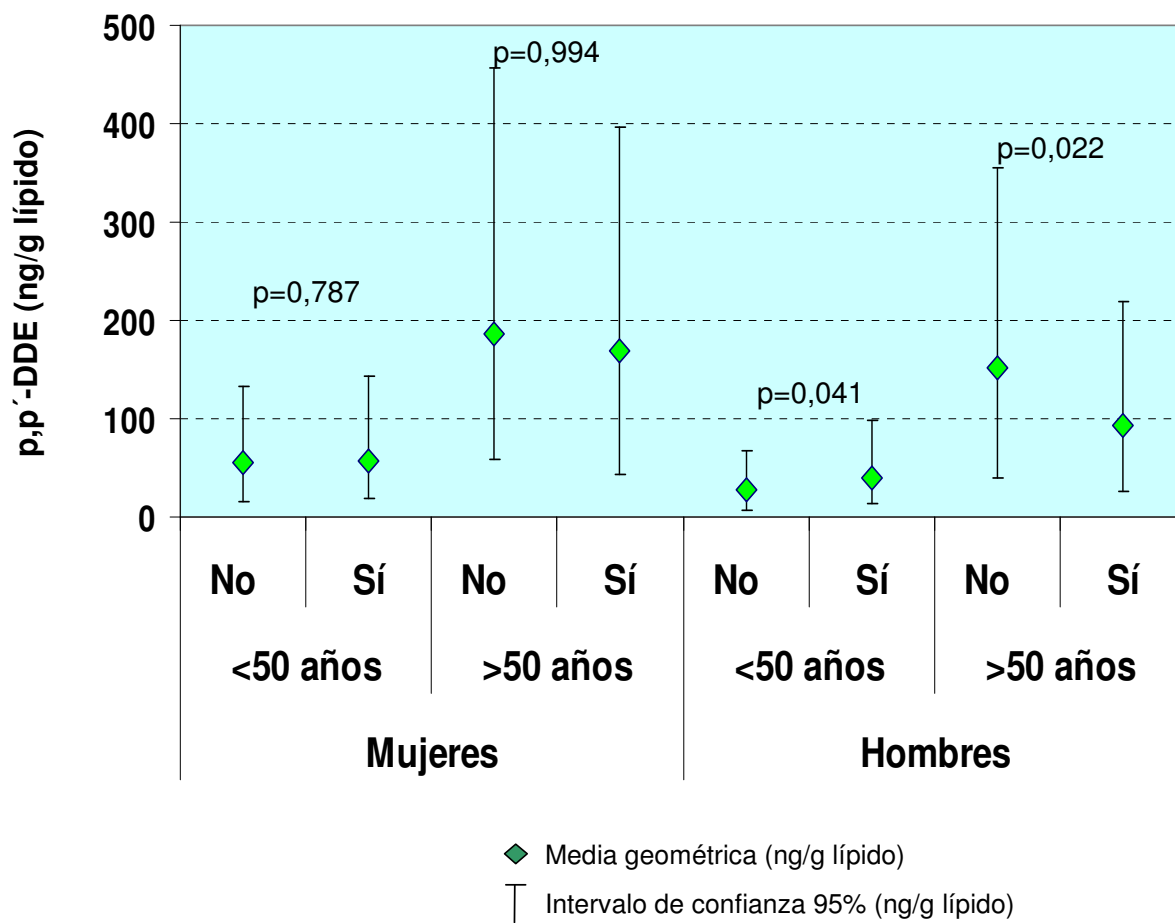
Tabla IV.318 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y proximidad de la residencia a zonas de exposición potencial. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Distancia a invernaderos</u>						0,642
<100 m	9	127,89	4,18	42,58	384,14	
100-1000 m	13	111,72	5,80	36,57	341,26	
> 1000 m	168	92,48	3,74	74,65	114,56	
<u>Distancia a zona agrícola</u>						0,829
<100 m	71	103,79	3,95	73,63	146,30	
100-1000 m	36	92,04	4,63	53,46	158,45	
> 1000 m	83	89,89	3,52	66,90	120,79	
<u>Distancia a zona industrial</u>						0,030
<100 m	20	117,44	2,83	70,00	197,04	
100-1000 m	28	184,48	2,97	116,56	291,97	
> 1000 m	142	81,73	4,06	63,91	104,52	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la Figura I.48 se representan las concentraciones encontradas de p,p'-DDE en tejido adiposo en cuanto a proximidad o no de la residencia a zona agrícola, estratificando por sexo y por dos grupos de edad.

Figura I.48 Relación entre niveles de *p,p'*-DDE y proximidad de la residencia habitual a zona agrícola (<6 Km)



IV.2.11.7 Actividad laboral

En la Tabla IV.319 y Tabla IV.320 se recoge la distribución de los sujetos de estudio en función de si habían ejercido durante al menos 10 años de su vida alguna profesión directamente relacionada con las cuatro actividades laborales consideradas en este estudio, como posibles fuentes de exposición potencial a COPs. Dada la naturaleza de las variables, un mismo individuo puede estar incluido en más de una categoría.

Tabla IV.319 Concentraciones de p,p' -DDE en tejido adiposo y actividad laboral. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Agricultura</u>						0,574
No	114	58,39	4,30	43,98	77,54	
Sí	83	70,17	3,40	53,16	92,64	
<u>Construcción</u>						0,287
No	143	67,56	4,00	53,16	85,84	
Sí	54	52,90	3,66	36,59	76,47	
<u>Hostelería</u>						0,224
No	183	65,38	3,97	52,99	80,66	
Sí	14	40,27	2,95	20,96	77,37	
<u>Industria</u>						0,612
No	156	62,80	4,19	49,46	79,72	
Sí	41	64,38	2,99	45,38	91,34	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.320 Concentraciones de p,p' -DDE en tejido adiposo y actividad laboral. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
<u>Agricultura</u>						0,011
No	128	77,68	3,96	60,03	100,52	
Sí	62	142,67	3,37	103,33	196,97	
<u>Hostelería</u>						0,049
No	173	101,39	3,86	81,70	125,82	
Sí	17	53,08	3,47	27,33	103,06	
<u>Industria</u>						0,146
No	176	92,76	3,95	74,71	115,17	
Sí	14	136,86	2,77	71,61	261,55	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.11.8 Actividad laboral de los progenitores durante el embarazo

La distribución de la población según la actividad laboral de su madre mientras duró su embarazo de los sujetos de estudio, para hombres y para mujeres, se refleja en la Tabla IV.321 y en la Tabla IV.322. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre hombres pero sí entre mujeres, presentando niveles superiores las hijas de trabajadoras agrícolas ($p=0,015$).

Tabla IV.321 Concentraciones de p,p' -DDE en tejido adiposo y actividad laboral de la madre durante el embarazo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,407
Otros	32	48,53	3,94	28,82	81,72	
Ama de casa	141	63,93	4,00	50,21	81,40	
Agricultura	24	82,08	3,33	48,79	138,11	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.322 Concentraciones de p,p' -DDE en tejido adiposo y actividad laboral de la madre durante el embarazo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,015
Otros	25	48,91	4,40	24,91	96,05	
Ama de casa	138	94,66	3,72	75,08	119,35	
Agricultura	27	188,15	3,15	113,15	312,86	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Respecto a la actividad laboral del padre, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los niveles de p,p'-DDE para aquellos sujetos cuyos padres se dedicaron a actividades agrícolas (Tabla IV.323 y Tabla IV.324).

Tabla IV.323 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y actividad laboral del padre durante el embarazo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,045
Otros	97	52,60	4,14	39,00	70,95	
Agricultura	82	87,78	3,40	66,26	116,29	
Construcción	18	38,41	4,01	18,82	78,40	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.324 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y actividad laboral del padre durante el embarazo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,002
Otros	78	69,63	3,69	50,64	95,73	
Agricultura	95	132,26	3,71	99,87	175,14	
Construcción	17	61,35	4,10	28,92	130,11	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.11.9 Exposición percibida a productos químicos

En la Tabla IV.325 y en la Tabla IV.326 se muestran los niveles de p,p'-DDE en función de si los sujetos declararon estar expuestos habitualmente a diferentes grupos de productos químicos considerados como potenciales fuentes de exposición a COPs.

Tabla IV.325 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y exposición percibida a productos químicos. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Humos del plástico						0,022
No	172	68	4,02	54,64	84,62	
Sí	25	37,94	2,8	24,29	59,26	
Productos de limpieza						0,852
No	134	64,88	3,7	51,46	81,79	
Sí	62	60,4	4,46	40,31	90,5	
Disolventes orgánicos						0,516
No	161	65,47	4,09	52,09	82,29	
Sí	35	55	3,18	36,26	83,42	
Pinturas						0,521
No	155	66,1	4,02	52,47	83,27	
Sí	41	54,56	3,54	36,01	82,66	
Tinta de imprenta						0,328
No	176	64,85	3,96	52,35	80,33	
Sí	20	52,92	3,64	28,39	98,63	
Tintes y pigmentos						0,323
No	184	64,74	3,89	52,7	79,53	
Sí	12	45,39	4,46	15,57	132,31	
Pesticidas						0,160
No	116	53,79	4,44	40,2	71,97	
Sí	80	79,2	3,16	61,02	102,81	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.326 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y exposición percibida a productos químicos. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
Humos del plástico						0,077
No	169	88,1	3,86	70,8	109,63	
Sí	20	164,34	3,51	89,68	301,16	
Productos de limpieza						0,005
No	5	19,56	2	8,27	46,29	
Sí	184	99,22	3,81	80,67	122,04	
Disolventes orgánicos						0,247
No	172	98,3	3,89	79	122,31	
Sí	16	72,85	3,5	37,37	142,01	
Pinturas						0,875
No	161	95,38	3,9	76,11	119,54	
Sí	28	90,06	3,76	52,78	153,7	
Tinta de imprenta						0,194
No	176	96,11	3,92	77,5	119,18	
Sí	13	74,75	3,21	34,18	163,51	
Tintes y pigmentos						0,585
No	127	92,41	4,12	70,8	120,62	
Sí	62	98,82	3,41	71,37	136,81	
Pesticidas						0,304
No	158	89,06	3,97	70,68	112,23	
Sí	31	125,83	3,29	79,96	198,03	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Los sujetos que declararon estar expuestos de forma habitual a humos del plástico presentaron niveles superiores de p,p'-DDE, siendo estas diferencias estadísticamente significativas para ambos sexos. Además, las mujeres que declararon estar en contacto habitualmente con productos de limpieza presentan niveles superiores de p,p'-DDE en tejido adiposo.

IV.2.11.10 Nivel de estudios

Las concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo muestran una relación con el nivel de estudios, de tal manera que las personas con menor nivel académico presentan concentraciones superiores de este contaminante, especialmente en mujeres, con una significación estadística menor del 0,1% (Tabla IV.327 y Tabla IV.328)

Tabla IV.327 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y nivel de estudios. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,072
Primaria incompleta	58	88,80	3,57	62,51	126,13	
Primaria	84	59,04	3,60	44,39	78,52	
Secundaria o superior	55	48,47	4,63	31,06	75,65	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.328 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y nivel de estudios. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						<0,001
Primaria incompleta	53	181,38	3,70	124,05	265,20	
Primaria	87	94,33	3,73	69,84	127,41	
Secundaria o superior	49	47,44	3,10	33,63	66,91	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.11.11 Hábito tabáquico

En la Tabla IV.329 y la Tabla IV.330 muestra la distribución de los niveles en tejido adiposo de p,p'-DDE en función del hábito tabáquico, para hombres y mujeres, respectivamente.

Tabla IV.329 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo en función del hábito tabáquico actual. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,077
No fuma	111	75,17	3,55	58,63	96,38	
Fuma	85	50,57	4,33	36,34	70,38	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.330 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo en función del hábito tabáquico actual. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,006
No fuma	148	111,24	3,50	89,48	138,28	
Fuma	41	55,30	4,73	33,18	92,17	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si analizamos la variable hábito tabáquico en el pasado, en la Tabla IV.331 y en la Tabla IV.332 se muestran las diferentes concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo atendiendo a si los sujetos habían sido fumadores durante algún período de su vida o no lo habían sido nunca. Las mujeres que nunca habían fumado mostraron niveles significativamente superiores comparados con el resto de población femenina ($p=0,031$).

Tabla IV.331 Concentraciones de *p,p'*-DDE en tejido adiposo en función del hábito tabáquico pasado. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,378
No fumador	41	53,53	4,35	33,01	86,81	
Exfumador	140	72,30	3,55	57,87	90,31	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.332 Concentraciones de *p,p'*-DDE en tejido adiposo en función del hábito tabáquico pasado. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,031
No fumador	123	111,57	3,63	87,35	142,50	
Exfumador	45	64,16	4,28	40,04	102,79	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.11.12 Consumo de alcohol

La Tabla IV.333 y la Tabla IV.334 muestran la relación entre los niveles de *p,p'*-DDE y el consumo de bebidas alcohólicas para hombres y mujeres, respectivamente. En hombres se encuentra una correlación positiva entre los niveles de *p,p'*-DDE en tejido adiposo y el número de vasos de vino ingeridos semanalmente ($p=0,019$). En la población femenina, se encuentran correlaciones negativas entre los niveles de *p,p'*-DDE y el número de vasos de cerveza y de licor ingeridos semanalmente ($p=0,059$ y $0,020$, respectivamente).

Tabla IV.333 Correlación entre concentraciones de p,p'-DDE¹ en tejido adiposo y consumo de alcohol. Correlación de Spearman². Hombres

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Cerveza	192	-0,085	0,243
Vino	193	0,168	0,019
Licor	192	-0,092	0,203

1 Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; 2 Consumo semanal

Tabla IV.334 Correlación entre concentraciones de p,p'-DDE¹ en tejido adiposo y consumo de alcohol. Correlación de Spearman². Mujeres

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Cerveza	189	-0,137	0,059
Vino	189	0,078	0,286
Licor	189	-0,168	0,020

1 Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; 2 Consumo semanal

IV.2.11.13 Historia reproductiva

En la población femenina se aprecia una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el número de hijos y las concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo (coeficiente de Spearman=0,387, $p < 0,001$).

En cuanto al hecho de haber tenido un hijo con algún problema de salud al nacer, no se observa relación con los niveles de p,p'-DDE en tejido adiposo de hombres (Tabla IV.335), pero sí en mujeres (Tabla IV.336), siendo las concentraciones significativamente mayores en el grupo que había tenido hijo/s sin problema de salud al nacer ($p=0,006$).

Tabla IV.335 Concentraciones de *p,p'*-DDE en tejido adiposo en función de haber tenido o no algún hijo con problema de salud al nacer. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,188
No	121	77,04	3,32	61,41	96,64	
Sí	28	111,15	2,96	71,70	172,31	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.336 Concentraciones de *p,p'*-DDE en tejido adiposo en función de haber tenido o no algún hijo con problema de salud al nacer. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,006
No	116	124,96	3,96	94,96	164,43	
Sí	48	79,21	2,86	58,17	107,87	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En cuanto al uso de anticonceptivos orales en la población femenina (Tabla IV.337) se aprecian niveles significativamente menores entre las mujeres que declararon haberlos tomado alguna vez.

Tabla IV.337 Concentraciones de *p,p'*-DDE en tejido adiposo y uso de anticonceptivos orales (AO)

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						<0,001
Nunca ha usado	120	121,13	3,84	93,35	157,18	
Ha usado	68	60,82	3,49	44,28	83,53	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la Tabla IV.338 se muestran las concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo de mujeres en función del estado menopáusico. Al comparar los dos grupos, se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), con niveles mucho mayores entre las mujeres posmenopáusicas.

Tabla IV.338 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y estado menopáusico

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						<0,001
Posmenopáusica	98	170,20	3,07	133,79	216,53	
Premenopáusica	90	51,62	3,74	38,55	69,12	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.11.14 Consumo de agua

La Tabla IV.339 muestra la relación entre las concentraciones de p,p'-DDE y el consumo de agua para los hombres y para las mujeres. No se observa correlación estadísticamente significativa ni entre los hombres ni entre las mujeres.

Tabla IV.339 Correlación entre concentraciones de p,p'-DDE¹ en tejido adiposo y consumo de agua². Correlación de Spearman

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Hombres	193	0,06	0,390
Mujeres	189	-0,07	0,326

1 Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; 2 Consumo semanal

IV.2.11.15 Consumo de pescado

Respecto al consumo de pescado, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de pescado consumido. (Tabla IV.340 y Tabla IV.341)

Tabla IV.340 Concentraciones de p,p' -DDE en tejido adiposo y tipo de pescado consumido. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,402
azul	55	55,11	3,88	37,63	80,72	
blanco	47	66,51	4,30	42,45	104,21	
indistintamente	93	66,04	3,76	49,63	87,87	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.341 Concentraciones de p,p' -DDE en tejido adiposo y tipo de pescado consumido. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,228
azul	25	61,01	4,49	31,85	116,85	
blanco	68	98,50	3,75	70,43	137,77	
indistintamente	96	104,47	3,78	78,14	139,68	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si se considera la frecuencia de consumo de pescado, no se observan diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de p,p' -DDE en hombres (Tabla IV.342) pero sí en mujeres (Tabla IV.343), ya que aquellas que declararon comer pescado con una frecuencia de dos o más veces a la semana presentan niveles superiores respecto a los demás ($p=0,003$).

Tabla IV.342 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y consumo semanal de pescado. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,277
1 vez/semana o menos	68	53,97	3,59	39,23	74,26	
2 veces/semana	66	74,88	4,43	51,62	108,62	
> 2 veces/semana	61	60,99	3,66	42,36	87,82	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.343 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y consumo semanal de pescado. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,003
1 vez/semana o menos	48	56,07	5,00	34,37	91,47	
2 veces/semana	66	111,67	3,22	82,08	151,93	
> 2 veces/semana	75	117,04	3,47	86,22	158,87	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.11.16 Consumo de lácteos

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los niveles de p,p'-DDE en cuanto a distintos patrones de consumo de leche o productos lácteos sin incluir el queso (Tabla IV.344, Tabla IV.345).

Tabla IV.344 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y consumo de productos lácteos (sin incluir queso). Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,980
No toma diariamente	30	64,79	3,57	39,56	106,12	
Toma diariamente	166	63,23	4,00	50,65	78,95	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

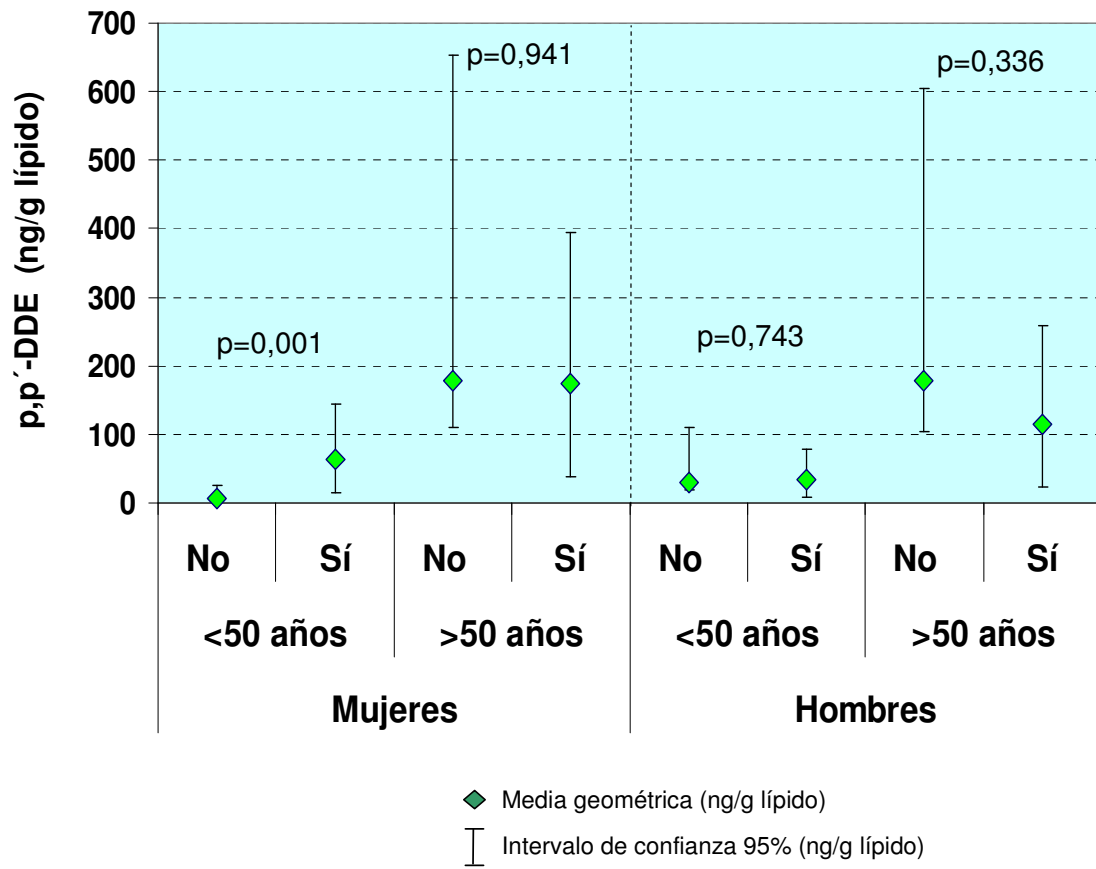
Tabla IV.345 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y consumo de productos lácteos (sin incluir queso). Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,338
No toma diariamente	27	72,85	4,29	39,92	132,94	
Toma diariamente	162	99,48	3,80	79,76	124,07	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Considerando el consumo de queso como variable dicotómica, aparecen niveles significativamente mayores, dentro del grupo de mujeres menores de 50 años, entre las que consumen queso de forma habitual, al compararlas con las que se declararon no consumidoras (Figura I.49).

Figura I.49 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo en relación al consumo de queso.



Por otro lado, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas estudiando la frecuencia de consumo de queso, tanto en hombres como en mujeres.

Tabla IV.346 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y frecuencia de consumo de queso. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,446
≤ 2 veces/semana	88	66,68	4,07	48,78	91,14	
3-6 veces/semana	68	67,05	4,00	47,44	94,78	
todos los días	40	51,61	3,49	33,82	78,77	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.347 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y frecuencia de consumo de queso. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,842
≤ 2 veces/semana	108	90,61	4,54	66,58	123,31	
3-6 veces/semana	46	91,71	3,18	64,49	130,41	
todos los días	35	116,83	2,93	77,63	175,83	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si analizamos la variedad de queso consumida, se encuentran niveles de p,p'-DDE superiores en los hombres y las mujeres que consumían habitualmente queso fresco, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en las mujeres ($p=0,023$) (Tabla IV.348) y teniendo una significación de 6,5% en hombres (Tabla IV.349).

Tabla IV.348 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y consumo de queso. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,023
ninguno	11	64,67	4,28	19,17	218,15	
fresco	24	129,02	2,78	80,97	205,59	
curado/semicurado	137	54,19	4,00	42,52	69,07	
indistintamente	24	79,54	3,76	44,88	140,96	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.349 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y consumo de queso. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,065
ninguno	13	47,15	7,31	14,17	156,89	
fresco	73	145,42	3,53	105,27	200,88	
curado/semicurado	62	68,50	3,54	48,51	96,71	
indistintamente	41	96,80	3,30	66,05	141,87	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

La distribución de los niveles de p,p'-DDE en tejido adiposo en la población según la frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina se muestra en la Tabla IV.350 y en la Tabla IV.351. Tanto en hombres como en mujeres se observan niveles mayores de p,p'-DDE en las personas que consumen con menor frecuencia estos productos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en hombres ($p=0.001$) y teniendo una significación del 7,9\$ en mujeres.

Tabla IV.350 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,001
<1 vez/semana	100	92,53	3,63	70,84	120,87	
1 vez/semana	50	63,79	3,20	44,99	90,45	
2-6 veces/semana	16	20,33	3,50	9,86	41,90	
Todos los días	28	32,56	4,35	18,40	57,59	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.351 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y frecuencia de consumo de mantequilla y/o margarina. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,079
<1 vez/semana	93	124,42	3,95	92,49	167,37	
1 vez/semana	40	71,71	3,84	45,50	113,02	
2-6 veces/semana	21	72,84	3,42	39,51	134,26	
Todos los días	35	71,91	3,62	44,10	117,26	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la Tabla IV.81 y Tabla IV.353 se muestran los niveles de p,p'-DDE en tejido adiposo en función del patrón habitual de consumo de mantequilla y/o margarina. Se aprecian niveles significativamente superiores en las personas no consumidoras de estos productos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en hombres y en mujeres.

Tabla IV.352 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y consumo de mantequilla y/o margarina. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,001
mantequilla	51	43,95	3,53	30,47	63,39	
margarina	42	54,21	3,76	34,86	84,28	
indistintamente	7	16,26	3,72	4,82	54,88	
no consume	94	92,92	3,71	70,13	123,11	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.353 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y consumo de mantequilla y/o margarina. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,017
mantequilla	26	61,87	3,23	37,72	101,46	
margarina	65	77,76	3,80	54,40	111,15	
indistintamente	10	58,86	3,01	23,44	147,83	
no consume	88	130,31	4,01	95,69	177,47	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.11.17 Consumo de carne

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de p,p'-DDE en cuanto a la frecuencia semanal de consumo de carne, tanto en hombres como en mujeres (Tabla IV.354, Tabla IV.355).

Tabla IV.354 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y frecuencia de consumo de carne. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,627
≤1 vez/semana	14	90,35	4,42	38,29	213,19	
2 veces/semana	54	73,79	2,93	54,02	100,80	
> 2 veces/semana	126	56,01	4,27	42,89	73,14	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.355 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y frecuencia de consumo de carne. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,135
≤1 vez/semana	26	107,06	5,60	50,83	225,52	
2 veces/semana	46	128,32	3,54	87,38	188,43	
> 2 veces/semana	117	81,06	3,62	62,87	104,52	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si categorizamos la población en función del tipo de carne consumida de forma habitual, se aprecian niveles de p,p'-DDE superiores en los hombres no consumidores habituales de carne de vacuno, ovino y/o cerdo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,021$) (Tabla IV.356). En mujeres no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (Tabla IV.357).

Tabla IV.356 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y consumo de carne de vacuno, ovino y/o cerdo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,021
No consume	60	89,62	4,27	60,53	132,68	
Consume	136	54,54	3,68	43,31	68,67	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.357 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y consumo de carne de vacuno, ovino y/o cerdo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,523
No consume	97	97,80	4,19	72,07	132,71	
Consume	92	92,03	3,58	69,42	122,00	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En cuanto al consumo de pollo, se encuentran niveles significativamente superiores en los hombres que declararon ser consumidores habituales ($p=0,005$) (Tabla IV.358). En las mujeres no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla IV.359).

Tabla IV.358 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo según consumo de carne de carne de pollo. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,005
No	50	42,17	3,61	28,66	62,04	
Sí	146	72,74	3,93	57,63	91,82	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.359 Concentraciones de p,p' -DDE en tejido adiposo según consumo de carne de pollo. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,301
No	27	106,02	5,23	53,56	209,84	
Sí	162	93,16	3,68	75,13	115,53	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.11.18 Consumo de huevos

Respecto a la frecuencia semanal de consumo de huevos (Tabla IV.360, Tabla IV.361), no existen diferencias estadísticamente significativas en el grupo de los hombres pero sí en el de las mujeres, presentando niveles superiores aquellas que habitualmente consumen menor cantidad de huevos consumen habitualmente ($p=0,013$).

Tabla IV.360 Concentraciones de p,p' -DDE en tejido adiposo y frecuencia de consumo de huevos. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,274
≤ 1 vez/semana	62	74,05	3,96	51,39	106,71	
2 veces/semana	60	69,00	4,05	47,10	101,10	
> 2 veces/semana	73	51,43	3,76	37,32	70,88	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.361 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y frecuencia de consumo de huevos. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,013
≤ 1 vez/semana	85	117,70	3,93	86,08	160,94	
2 veces/semana	64	92,73	4,28	63,05	136,40	
> 2 veces/semana	39	60,41	2,88	41,78	87,34	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.11.19 Consumo de pasta

La distribución de los niveles de p,p'-DDE en función de la frecuencia semanal de consumo de pasta queda recogida en Tabla IV.342 y Tabla IV.343. En hombres se aprecian niveles significativamente superiores entre los que consumen pasta con una frecuencia de entre 2-6 veces/semana ($p=0,040$) mientras que en las mujeres no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Tabla IV.362 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y frecuencia de consumo de pasta. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,040
≤1 vez/semana	73,66	3,66	58,90	92,11	73,66	
2-6 veces/semana	40,34	4,52	25,05	64,96	40,34	
Todos los días	39,21	2,80	13,33	115,35	39,21	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.363 Concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo y frecuencia de consumo de pasta. Mujeres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
≤1 vez/semana	143	91,56	4,11	71,23	117,69	0,964
2-6 veces/semana	37	105,63	3,36	69,69	160,10	
Todos los días	8	99,49	3,43	35,50	278,82	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.12 p,p'-DDE en tejido adiposo. Análisis multivariante

IV.2.12.1 Hombres

Con el objetivo de encontrar las variables independientes que expliquen de forma significativa las concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo de la población masculina del estudio, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante de las variables independientes asociadas a las concentraciones logarítmicas de p,p'-DDE. Los resultados del mismo se muestran en la Tabla IV.309. El modelo final explica un 45.58% de la variabilidad de los niveles de HCB en tejido adiposo ($r^2=0,4558$).

Se asociaron positivamente con las concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo las siguientes variables: edad, IMC, número de vasos de agua ingeridos al día, consumo habitual de pescado leche y consumo habitual de leche.

Se asociaron negativamente con los niveles de p,p'-DDE en tejido adiposo las variables: haber trabajado en la actividad agrícola y proximidad de la residencia a zona industrial.

Tabla IV.364 Concentraciones de p, p'-DDE en tejido adiposo en hombres.
Análisis multivariante.

	β_1	Error estándar	Sig.
(Constante)	3,47	0,33	<0,001
Edad ¹ (años)	0,05	0,00	<0,001
IMC ² (Kg/m ²)	0,06	0,02	<0,001
Residencia cercana a zona industrial (>1000m)	-0,42	0,16	0,011
Cantidad de agua ingerida diariamente (nº vasos)	0,07	0,02	<0,001
Consumidor habitual de leche	0,66	0,28	0,017
Trabajó en agricultura durante 10 años o más	-0,33	0,17	0,048

1 variable centrada en 50 años; 2 variable centrada en 27

IV.2.12.2 Mujeres

Con el objetivo de encontrar las variables independientes que expliquen de forma significativa las concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo de la población femenina del estudio, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante de las variables independientes asociadas a las concentraciones logarítmicas de p,p'-DDE. Los resultados del mismo se muestran en la Tabla IV.365. El modelo final explica un 45.58% de la variabilidad de los niveles de HCB en tejido adiposo ($r^2=0,4558$).

Se asociaron positivamente con las concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo las siguientes variables: edad, IMC, haber sido reclutada en el Hospital de Motril, que su madre haya trabajado en labores agrícolas durante mientras que estaba embarazada de ella, consumo habitual de queso y consumo habitual de carne.

No se encontraron variables que se asociaran negativamente a los niveles de p,p'-DDE en tejido adiposo.

Tabla IV.365 Concentraciones de p, p'-DDE en tejido adiposo en mujeres. Análisis multivariante.

	β_1	Error estándar	Sig.
(Constante)	3,23	0,33	<0,001
Edad ¹ (años)	0,04	0,00	<0,001
IMC ² (Kg/m ²)	0,06	0,01	<0,001
Hospital de reclutamiento: Motril	0,40	0,16	0,013
Actividad laboral de su madre durante el embarazo:			
Agricultura	0,60	0,24	0,012
Consumidora habitual de queso	0,91	0,31	0,004
Consumidora habitual de carne	0,40	0,16	0,014

1 variable centrada en 50 años; 2 variable centrada en 27

IV.2.13 Carga estrogénica total efectiva (TEXB). Análisis bivariante

En este apartado se describen los niveles encontrados de TEXB en las muestras de tejido adiposo así como el análisis bivariante de los posibles factores de exposición asociados a dichas concentraciones. Además, se muestran los resultados del análisis multivariante en el que se estudia la influencia de cada uno de los COPs detectados en más del 25% de las muestras, sobre los niveles de TEXB.

IV.2.13.1 Niveles de TEXB

La Tabla IV.366 muestra las medidas de tendencia central para los niveles de TEXB en tejido adiposo, expresadas en concentración de picomolar (pM) de estradiol por gramo de lípido.

Tabla IV.366 Niveles de TEXB. Medidas de tendencia central (pM Estradiol/g lípido)

GM ¹	GSD ²	IC 95% ³	
160,02	2,43	146,22	175,13

1 Media Geométrica; 2 Desviación geométrica estándar; 3 IC 95%

IV.2.13.2 Sexo

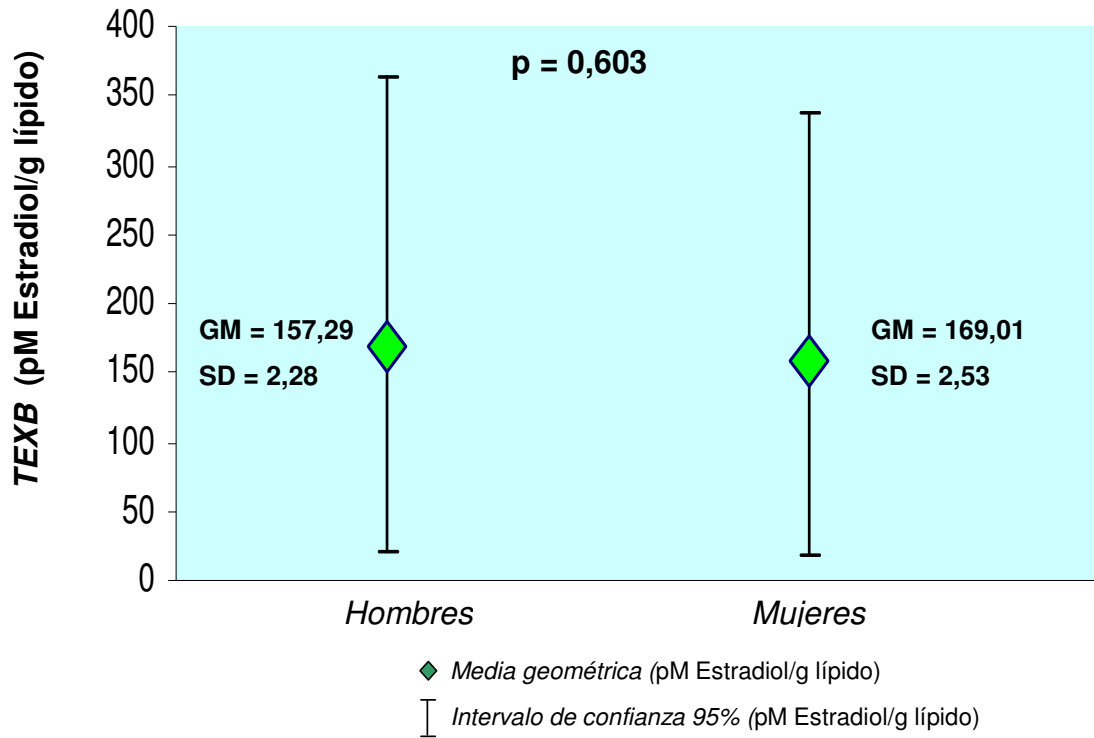
No se encuentran diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a niveles de TEXB (Tabla IV.367).

Tabla IV.367 Niveles de TEXB en función del sexo (pM Estradiol/g lípido)

	n	GM	GSD	IC95%	Sig
mujer	184	157,79	2,28	139,21	178,85
hombre	191	169,01	2,53	147,49	193,67

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Figura I.50 Distribución de los niveles de TEXB en función del sexo. Medias geométricas (pM Estradiol/g lípido) con intervalos de confianza 95%.



IV.2.13.3 Edad en el momento de la entrevista

No se aprecia ningún tipo de correlación estadísticamente significativa entre la edad y los valores de TEXB encontrados en el grupo de las mujeres, pero sí en los hombres donde se observa una correlación negativa, presentando un coeficiente de Spearman de -0,135 ($p=0,062$). Los resultados del análisis de regresión lineal también es sólo estadísticamente significativo para hombres (Tabla IV.368). La correlación se expresa de forma gráfica en la Figura I.51, para la población total, y en la Figura I.52, estratificando por sexos.

Tabla IV.368 Regresión lineal. Niveles de $TEXB^1$ en tejido adiposo (pM estradiol/g lípido) y edad

Total			Hombres			Mujeres		
β	r^2	Sig	β	r^2	Sig	β	r^2	Sig
-0,004	0,005	0,166	-0,008	0,024	0,034	0,01	0,001	0,748

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano

Figura I.51 Correlación entre edad y niveles de $TEXB$ (pM Estradiol/g lípido) en tejido adiposo. Población total.

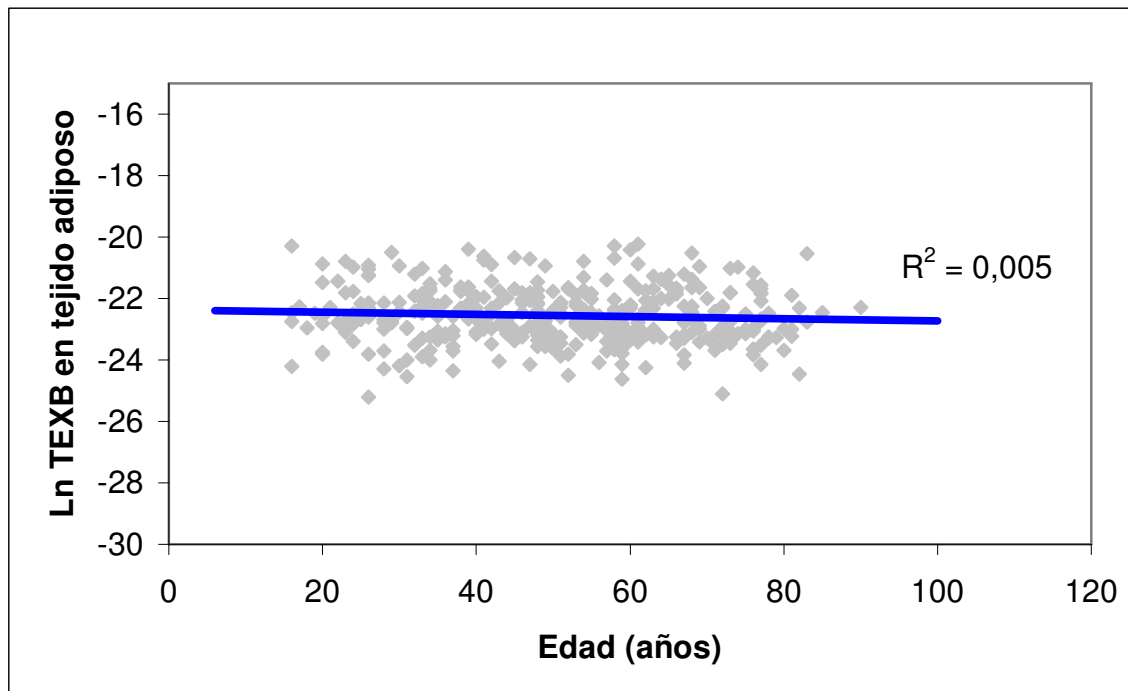
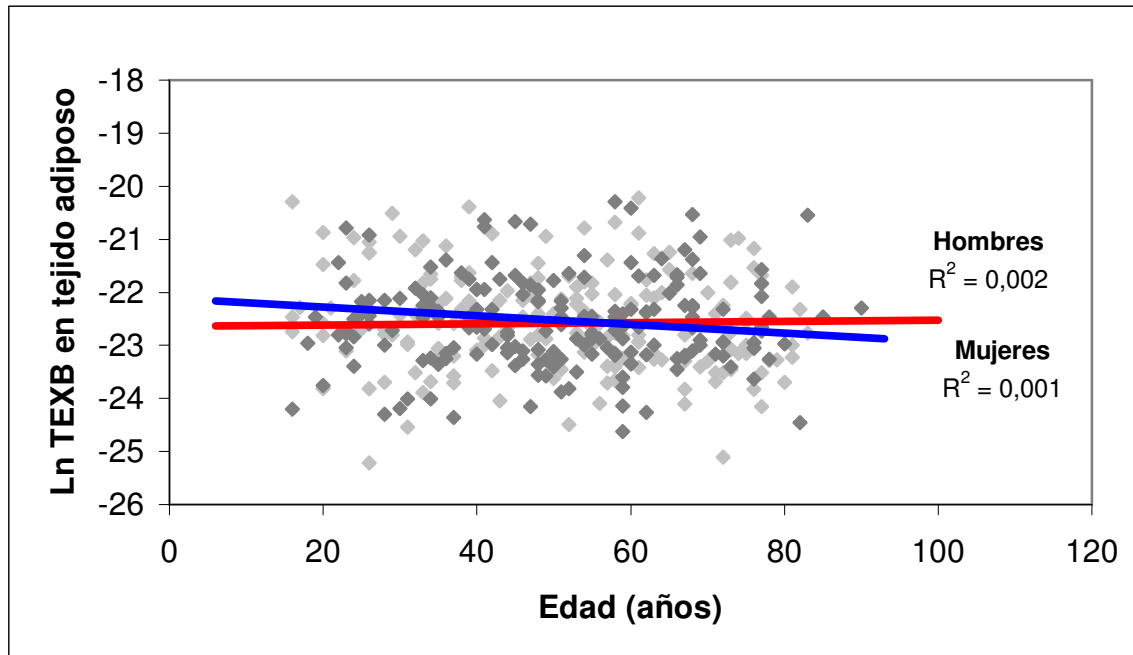


Figura I.52 Correlación entre edad y niveles de TEXB (pM Estradiol/g lípido) en tejido adiposo. Hombres y mujeres.



Cuando dividimos la población masculina y femenina en diferentes rangos de edad no apreciamos diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de TEXB entre los diferentes rangos, ni entre los hombres (Figura I.53) ni entre las mujeres (Figura I.54).

Figura I.53 Distribución de las medias geométricas de TEXB en distintos segmentos de edad. Hombres

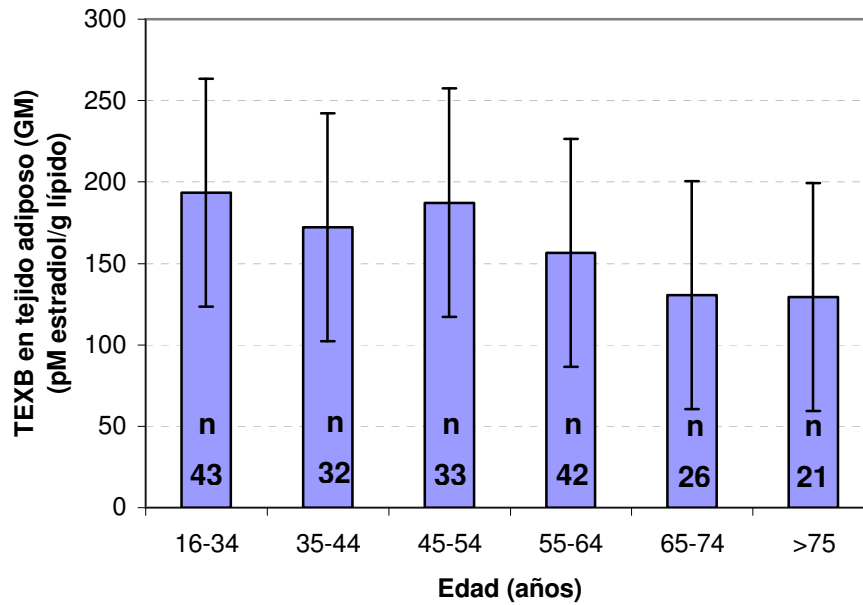
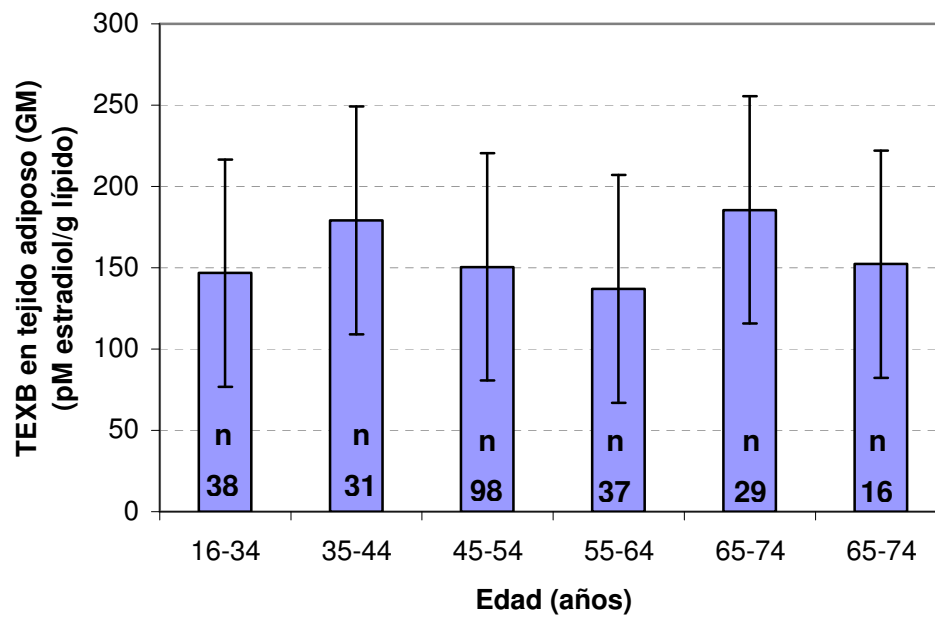


Figura I.54 Distribución de las medias geométricas de TEXB en distintos segmentos de edad. Mujeres



Sin embargo, si se divide la población en dos segmentos de edad, se observan diferencias estadísticamente significativas en hombres, de manera que los mayores de 54 años presentan niveles superiores de TEXB (Figura I.55), mientras que en mujeres no se aprecian diferencias estadísticamente significativas (Figura I.56).

Figura I.55 Distribución de las medias geométricas de TEXB en dos segmentos de edad. Hombres.

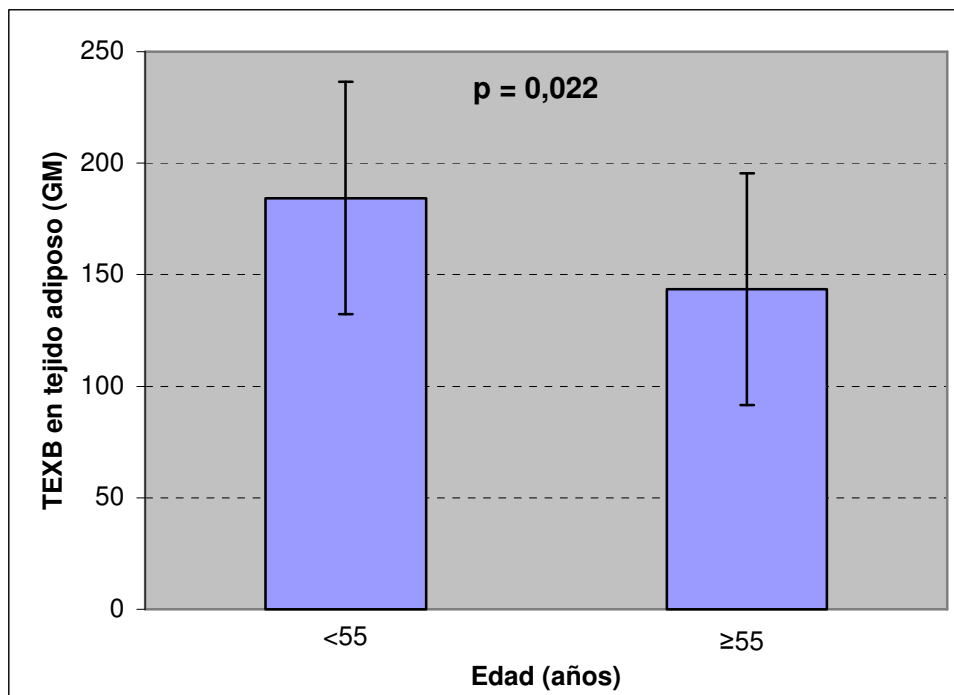
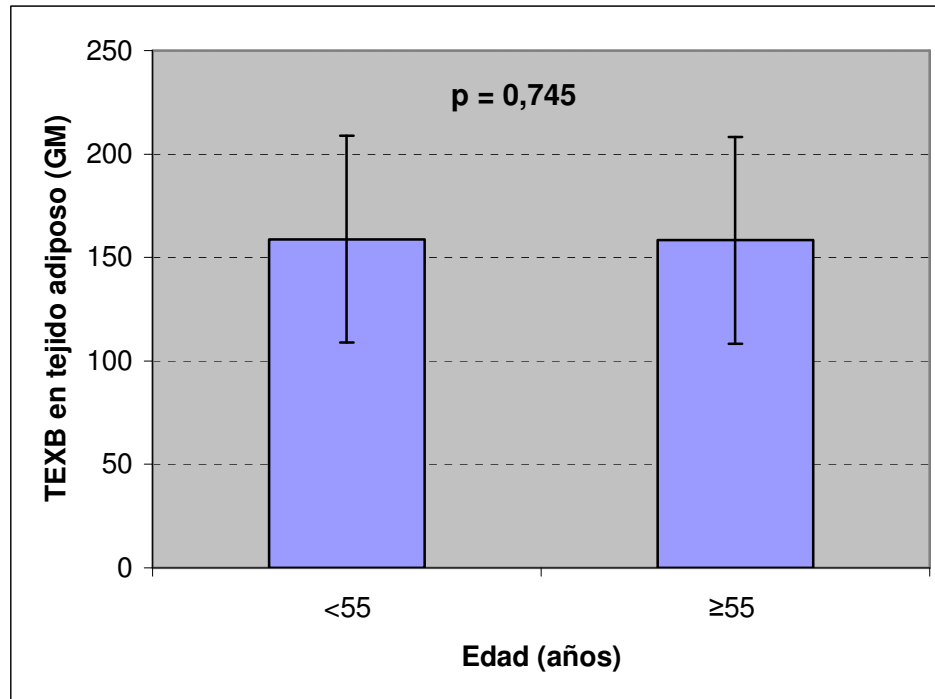


Figura I.56 Distribución de las medias geométricas de TEXTB en dos segmentos de edad. Mujeres.



IV.2.13.4 Índice de Masa Corporal (IMC)

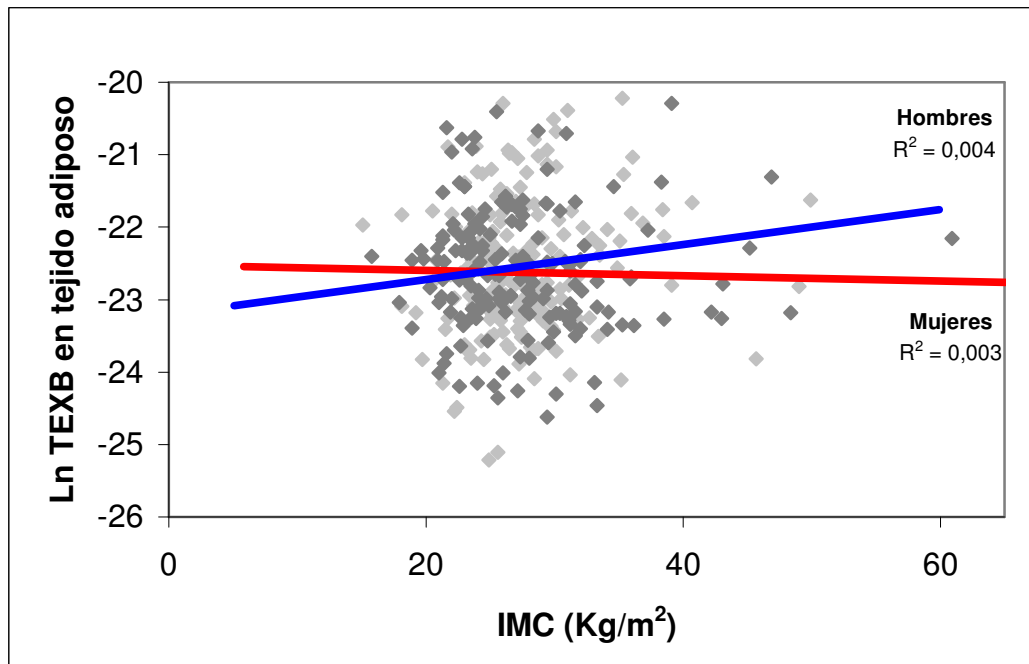
Cuando estudiamos la relación existente entre TEXTB e IMC en la población de estudio no encontramos ninguna asociación entre las las dos variables para los hombres, pero en mujeres la correlación tiene un coeficiente de Spearman de -0,127 ($p=0,099$). En el análisis de regresión lineal no se obtienen resultados estadísticamente significativos, los resultados de dicho análisis se muestran en la Tabla IV.369, y la representación gráfica de la relación entre TEXTB e IMC, en la Figura I.57.

Tabla IV.369 Regresión lineal. Niveles de TEXB¹ (pM estradiol/g lípido) en tejido adiposo e IMC

Total			Hombres			Mujeres		
β	r^2	Sig	β	r^2	Sig	β	r^2	Sig
-0,006	0,001	<0,498	-0,004	0,002	0,531	-0,009	0,001	0,728

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano

Figura I.57 Correlación entre niveles de TEXB en tejido adiposo e IMC



Si dividimos el IMC en diferentes rangos y comparamos las medianas de las concentraciones de TEXB correspondientes a cada uno usando pruebas no paramétricas, no encontramos ningún tipo de asociación entre las las dos variables, ni en la población masculina (Figura I.58) ni en la femenina (Figura I.59).

Figura I.58 Distribución de las medias geométricas de TEXB en distintos segmentos de IMC. Hombres

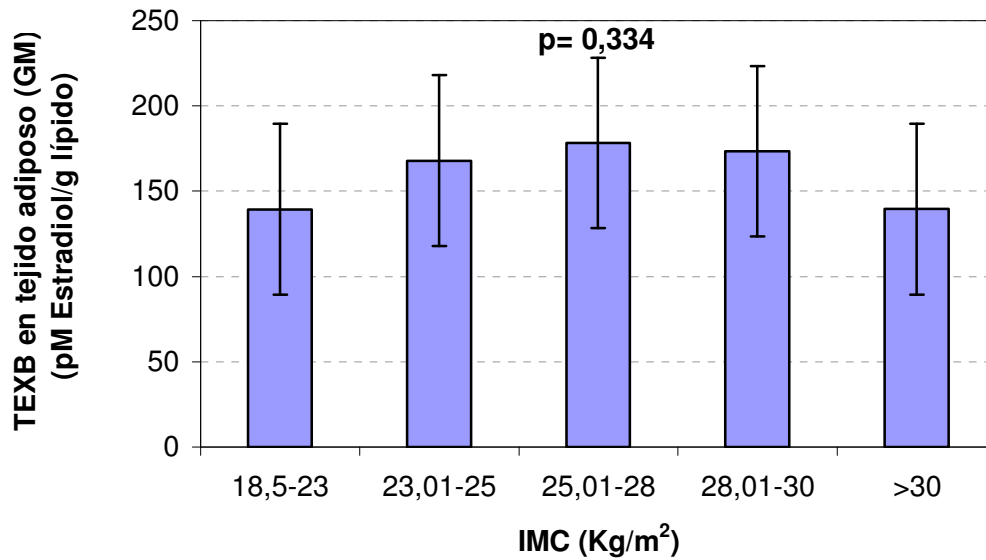
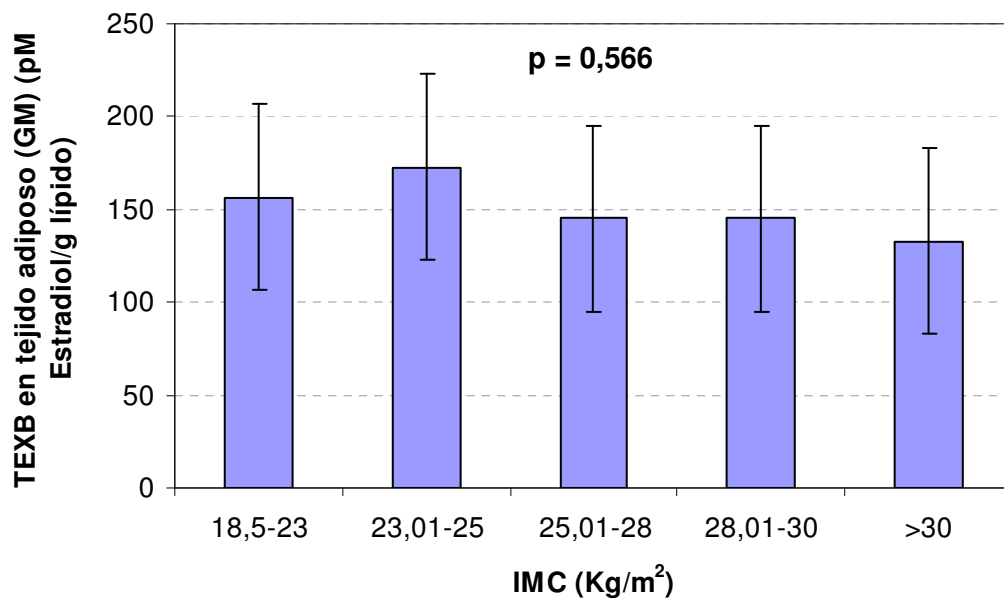


Figura I.59 Distribución de las medias geométricas de TEXB en distintos segmentos de IMC. Mujeres



IV.2.13.5 Hospital de reclutamiento

En la Tabla IV.370 y Tabla IV.371 se muestran las medias geométricas de los valores de TEXB estratificando por los dos hospitales de reclutamiento (Hospital San Cecilio de Granada y Hospital Santa Ana de Motril) para hombres y para mujeres.

Tabla IV.370 Niveles de TEXB en tejido adiposo (pM estradiol/g lípido) y hospital de reclutamiento Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0,946
Granada	103	171,68	2,56	141,75	207,93	
Motril	88	166,10	2,51	136,35	202,34	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.371 Niveles de TEXB en tejido adiposo (pM estradiol/g lípido) y hospital de reclutamiento. Mujeres

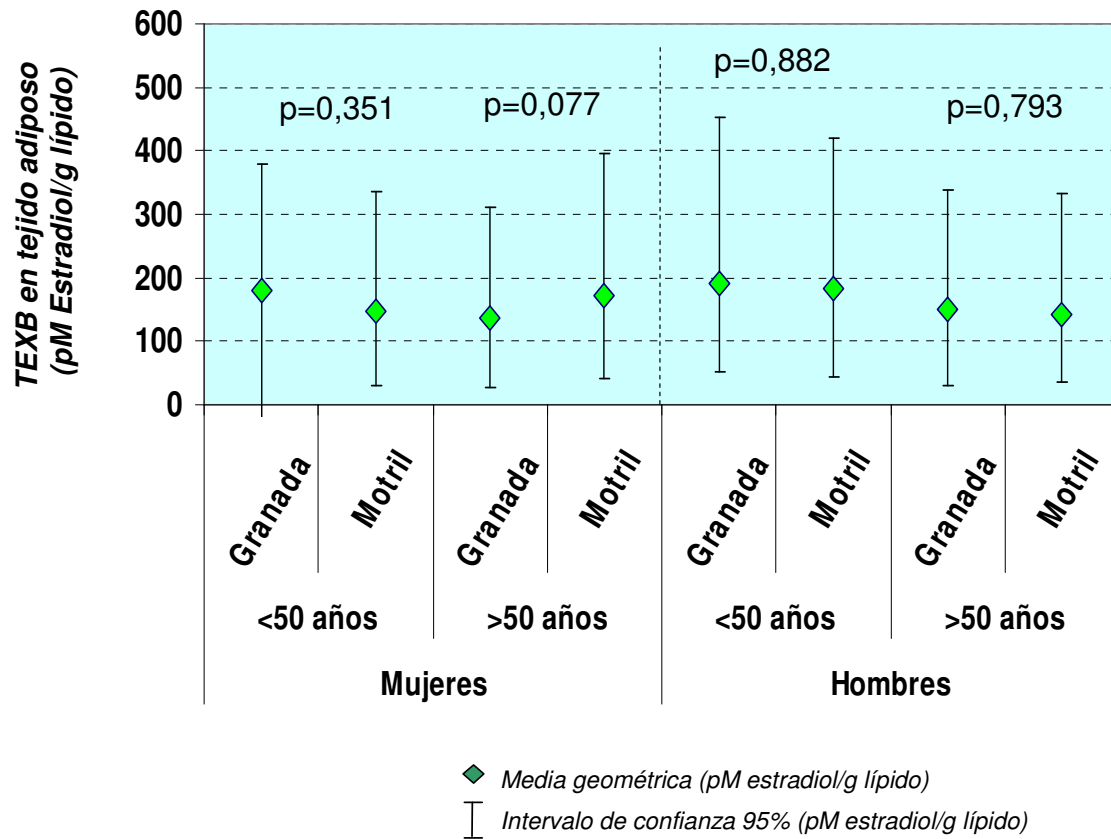
	n	GM	GSD	IC95%		Sig
						0,532
Granada	79	150,78	2,16	125,60	181,01	
Motril	105	163,08	2,37	137,14	193,91	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

No aparecen diferencias estadísticamente significativas ni en hombres (Tabla IV.370) ni en mujeres (Tabla IV.371).

En la Figura I.60 se presenta la distribución de las concentraciones de PCB-138 en función del hospital de reclutamiento y estratificando por sexo y por edad (mayores y menores de 50 años).

Figura I.60 Niveles de TEXB en tejido adiposo según hospital de reclutamiento.



IV.2.13.6 Historia reproductiva

En la población femenina no se aprecia ninguna correlación estadísticamente significativa entre el número de hijos y los niveles de TEXB en tejido adiposo (coeficiente de Spearman=0,117, $p=0,115$).

En cuanto al hecho de haber tenido un hijo con algún problema de salud al nacer, no se observa relación con los niveles de TEXB en tejido adiposo entre el grupo de hombres (Tabla IV.372), ni entre las mujeres (Tabla IV.373).

Tabla IV.372 Niveles de TEXB en tejido adiposo (pM estradiol/g lípido) en función de haber tenido o no algún hijo con problema de salud al nacer.
Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
No	118	176,92	2,37	150,30	208,25	0,369
Sí	27	139,45	2,46	96,88	200,71	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.373 Niveles de TEXB en tejido adiposo (pM estradiol/g lípido) en función de haber tenido o no algún hijo con problema de salud al nacer.
Mujeres

	n	GM	GSD	IC95%		Sig
No	111	156.09	2.28	132.44	183.96	0.802
Sí	48	158.16	2.30	123.86	201.96	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En cuanto al uso de anticonceptivos orales en la población femenina (Tabla IV.374) se aprecian niveles significativamente menores en las mujeres que declararon haberlos tomado alguna vez.

Tabla IV.374 Niveles de TEXB en tejido adiposo (pM estradiol/g lípido) y uso de anticonceptivos orales (AO)

	n	GM	GSD	IC95%		Sig
						0.542
Nunca ha usado	118	161.12	2.27	137.51	188.79	
Ha usado	64	154.05	2.34	124.10	191.24	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

En la Tabla IV.375 se muestran las concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo de mujeres en función del estado menopáusico. Al comparar los dos grupos, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres premenopáusicas y las que se encuentran en estado postmenopáusico.

Tabla IV.375 Niveles de TEXB en tejido adiposo (pM estradiol/g lípido) según estado menopáusico

	n	GM	GSD	IC95%		Sig
						0,716
Posmenopáusica	94	154,16	2,27	129,29	183,81	
Premenopáusica	88	162,86	2,32	135,17	196,23	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.13.7 Hábito tabáquico

En cuanto al hábito tabáquico actual, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de TEXB de los fumadores y los no fumadores, ni para los hombres (Tabla IV.376) ni para las mujeres (Tabla IV.377).

Tabla IV.376 Niveles de *TEXB* en tejido adiposo en función del hábito tabáquico actual. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0.176
No fuma	108	153.45	2.39	129.35	182.05	
Fuma	82	188.41	2.68	150.82	235.38	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.377 Niveles de *TEXB* en tejido adiposo en función del hábito tabáquico actual. Mujeres

	n	GM	GSD	IC95%		Sig
						0.229
No fuma	144	155.49	2.36	133.96	180.49	
Fuma	39	166.63	2.05	131.68	210.85	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Si analizamos la variable hábito tabáquico en el pasado, en la Tabla IV.378 y en la Tabla IV.379 se muestran los diferentes niveles de *TEXB* en tejido adiposo atendiendo a si los sujetos habían sido fumadores durante algún período de su vida o no habían fumado nunca. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas ni entre los hombres ni entre las mujeres.

Tabla IV.378 Niveles de TEXB en tejido adiposo en función del hábito tabáquico pasado. Hombres

	n	GM	GSD	IC 95%		Sig
						0.119
No fumador	41	204.25	2.51	151.03	276.23	
Exfumador	134	155.00	2.51	131.91	182.12	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

Tabla IV.379 Niveles de TEXB en tejido adiposo en función del hábito tabáquico pasado. Mujeres

	n	GM	GSD	IC95%		Sig
						0.925
No fumador	121	155.16	2.30	132.45	181.77	
Exfumador	41	169.37	2.40	127.45	225.07	

GM: Media geométrica; GSD: Desviación geométrica estándar; IC: Intervalo de confianza

IV.2.13.8 Consumo de alcohol

Si estudiamos la relación entre el consumo de alcohol y niveles de TEXB, no se aprecia ninguna correlación estadísticamente significativa entre la cantidad de bebidas alcohólicas ingeridas con TEXB, ni entre hombres (Tabla IV.380), ni entre mujeres (Tabla IV.381).

Tabla IV.380 Correlación entre niveles de TEXB¹ en tejido adiposo y consumo de alcohol². Correlación de Spearman. Hombres

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Cerveza	192	0,112	0,125
Vino	193	-0,110	0,133
Licor	192	0,038	0,601

¹ Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; ² Consumo semanal

Tabla IV.381 Correlación entre niveles de *TEXB*¹ en tejido adiposo y consumo de alcohol². Correlación de Spearman. Mujeres

	n	Coefficiente Spearman	Sig
Cerveza	183	0,09	0,241
Vino	183	-0,05	0,472
Licor	183	0,07	0,345

1 Concentraciones convertidas en su logaritmo neperiano; 2 Consumo semanal

IV.2.13.9 Relación entre *TEXB* y niveles de COPs

Se investigó la posible relación entre los resultados de *TEXB* y los niveles de COPs analizados. Por un lado se estudiaron las posibles correlaciones entre *TEXB* y los niveles de COPs de manera individual. Para la población total (Tabla IV.382) aparecen correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre niveles de *TEXB* y niveles de HCB, β -HCH y p,p'-DDE.

Tabla IV.382 Relación entre niveles de *TEXB*¹ (pM estradiol/g lípido) y concentraciones de otros compuestos analizados. Población total

	Coefficiente Spearman	Sig
Ln HCB tejido adiposo	- 0,12	0,022
LN PCB-138 en tejido adiposo	- 0,10	0,042
LN PCB-153 en tejido adiposo	- 0,04	0,407
LN PCB-180 en tejido adiposo	- 0,18	0,730
LN β -HCH en tejido adiposo	- 0,09	0,066
LN p,p'-DDE en tejido adiposo	- 0,09	0,064
Ln sumatoria de PCBs	- 0,04	0,408

1 Niveles convertidos en su logaritmo neperiano

Si estratificamos por sexos y volvemos a comparar los niveles de TEXB con los niveles individuales de los COPs medidos, en hombres no aparece ningún tipo de correlación estadísticamente significativa (Tabla IV.383) mientras que en mujeres se encuentran correlaciones negativas entre TEXB y los niveles de HCB, β -lindano, p,p'-DDE, PCB-153, PCB-138 y con la sumatoria de los niveles de PCBs, siendo estos resultados estadísticamente significativos (Tabla IV.384)

Tabla IV.383 Relación entre niveles de TEXB¹ (pM estradiol/g lípido) y concentraciones de otros compuestos analizados. Hombres

	Coeficiente Spearman	Sig
Ln HCB tejido adiposo	-0,04	0,597
LN PCB-138 en tejido adiposo	-0,02	0,772
LN PCB-153 en tejido adiposo	0,07	0,328
LN PCB-180 en tejido adiposo	0,08	0,287
LN β -HCH en tejido adiposo	-0,04	0,577
LN p,p'-DDE en tejido adiposo	0,01	0,912
Ln Σ PCBs	0,06	0,394

1 Niveles convertidos en su logaritmo neperiano

Tabla IV.384 Relación entre niveles de TEXB¹ (pM estradiol/g lípido) y concentraciones de otros compuestos analizados. Mujeres

	Coeficiente Spearman	Sig
Ln HCB tejido adiposo	-0,20	0,005
LN PCB-138 en tejido adiposo	-0,18	0,013
LN PCB-153 en tejido adiposo	-0,15	0,045
LN PCB-180 en tejido adiposo	-0,10	0,173
LN β -HCH en tejido adiposo	-0,15	0,035
LN p,p'-DDE en tejido adiposo	-0,18	0,014
Ln Σ PCBs	-0,14	0,058

1 Niveles convertidos en su logaritmo neperiano

También se realizó un análisis de regresión lineal multivariante para estudiar la contribución de cada compuesto a los niveles de TEXTB. Para la población total (Tabla IV.385) se observan asociaciones estadísticamente significativas entre TEXTB y niveles de PCB-138 y para el PCB-153, este último con una significación del 9,5%. El modelo explica al 2,22% de la variabilidad de los niveles de TEXTB.

Tabla IV.385 Niveles de TEXTB¹ y concentraciones de COPs. Análisis de regresión multivariante. Población total

	β_1	Error estándar	Sig.
Constante	-22,75	0,49	<0,001
Ln HCB tejido adiposo	-0,14	0,06	0,738
LN PCB-138 en tejido adiposo	-0,106	0,07	0,026
LN PCB-153 en tejido adiposo	0,112	0,25	0,095
LN PCB-180 en tejido adiposo	-0,51	0,13	0,333
LN β -HCH en tejido adiposo	0,005	0,07	0,896
LN p,p'-DDE en tejido adiposo	0,033	0,08	0,545

¹ Niveles convertidos en su logaritmo neperiano

Si realizamos el análisis de regresión multivariante estratificando por sexos, en hombres no se encontró ninguna reacción estadísticamente significativa (Tabla IV.386), el modelo global explica el 4,44% de la variabilidad. En mujeres se encontró una asociación negativa y estadísticamente significativa entre los niveles de PCB 153 y TEXTB (Tabla IV.387) y una asociación positiva entre los niveles de PCB-138 y TEXTB, para una significación de $p=0,103$, explicando el modelo un 6,3% de la variabilidad de los niveles de TEXTB.

Tabla IV.386 Niveles de *TEXB*¹ y concentraciones de COPs. Análisis de regresión multivariante. Hombres

	β_1	Error estándar	Sig.
Constante	-22,42	0,49	<0,001
Ln HCB tejido adiposo	-0,06	0,06	0,304
LN PCB-153 en tejido adiposo	0,04	0,25	0,862
LN PCB-138 en tejido adiposo	-0,08	0,07	0,231
LN PCB-180 en tejido adiposo	-0,07	0,13	0,608
LN β -HCH en tejido adiposo	0,06	0,07	0,390
LN p,p'-DDE en tejido adiposo	-0,04	0,08	0,616
LN p,p'-DDE en tejido adiposo	0,033	0,08	0,545

¹ Niveles convertidos en su logaritmo neperiano

Tabla IV.387 Niveles de *TEXB*¹ y concentraciones de COPs. Análisis de regresión multivariante. Mujeres

	β_1	Error estándar	Sig.
Constante	-23,16	0,31	<0,001
Ln HCB tejido adiposo	0,05	0,06	0,445
LN PCB-138 en tejido adiposo	0,14	0,08	0,103
LN PCB-153 en tejido adiposo	-0,14	0,07	0,041
LN PCB-180 en tejido adiposo	-0,02	0,07	0,745
LN β -HCH en tejido adiposo	-0,03	0,05	0,505
LN p,p'-DDE en tejido adiposo	0,08	0,08	0,299

¹ Niveles convertidos en su logaritmo neperiano

V. Discusión

A pesar de las medidas adoptadas por las autoridades competentes internacionales y nacionales para suprimir progresivamente, o restringir la producción, comercialización y uso de COPs (SCPOP 2001;DOUE 2003a;DOUE 2003b;UNEP 2003), la contaminación asociada a este tipo de compuestos, tanto en el medio ambiente como en los organismos, sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial (Porta *et al.* 2002b;Porta *et al.* 2003b). La persistencia de los COPs, su elevada capacidad de biomagnificación a lo largo de la cadena trófica (Ritter *et al.* 1996), unidas a su baja volatilidad, han provocado que los COPs se extiendan por todos los ecosistemas del planeta, alcanzando niveles detectables en lugares muy alejados de las zonas geográficas de emisión (Porta *et al.* 2002b;Turusov *et al.* 2002;Rathinam Xavier *et al.* 2004). Por todo ello, a la hora de planear una evaluación del riesgo para este tipo de compuestos, se hace necesario definir de forma correcta la exposición de la población general, bajo la asunción de que la totalidad de las personas presentarán niveles detectables para alguno de estos compuestos (Porta *et al.* 2002b;Jaga & Dharmani 2003).

Hasta el momento son muy pocos los estudios poblacionales realizados sobre exposición a COPs, tanto a nivel nacional como internacional (Porta *et al.* 2002b;Porta *et al.* 2003a), lo que dificulta la caracterización *a priori* de niveles basales en población general, así como la identificación de grupos de población especialmente expuestos y la definición de los factores de riesgo determinantes de la exposición. La puesta en marcha de actuaciones dirigidas a minimizar el impacto sobre la salud por exposición a dichas sustancias depende, en gran medida, de la realización de estudios de exposición de la población. Algunos pasos en este sentido se han dado en los EE.UU. (CDC 2005;Phillips & Birchard 1991) y en otros países de Europa (Kiviranta *et al.* 2005;Covaci *et al.* 2002b;Koppen *et al.* 2002), mientras que en España sólo existe un estudio de carácter regional que ha medido niveles de COPs en una muestra representativa de población general adulta, en las Islas Canarias, de ambos sexos y con un amplio rango de edad (Zumbado *et al.* 2005;Luzardo *et al.* 2006).

A este respecto, el presente estudio trata de ampliar la información acerca de la exposición de la población general a COPs en un área geográfica del sureste español, donde debido a la extensión de zonas dedicadas a la agricultura intensiva, el uso de compuestos orgánicos persistentes como los plaguicidas, puede ser muy relevante. Ante el desconocimiento de niveles basales en dicha población y las características de los compuestos orgánicos seleccionados, nos vimos obligados al empleo de muestras de tejido adiposo. Por lo tanto fue necesario recurrir a la selección de una población de base hospitalaria, para la cual la obtención de este tipo de muestras biológicas no ofrecía grandes dificultades. Aún así, buscando la mayor similitud con la población de referencia del área de estudio, los sujetos fueron seleccionados a través del listado de intervenciones quirúrgicas programadas, reclutando aquellos pacientes que no padecieran enfermedades relacionadas, según la evidencia científica disponible, con disrupción endocrina. De este modo se trató de eliminar sujetos que, *a priori*, podrían presentar niveles “anormales” de los compuestos químicos seleccionados.

Además, para que la población de estudio fuera lo más representativa posible de la población general de referencia, se buscó la máxima representatividad para aquellas variables de las que se disponía información poblacional, como sexo y edad.

El presente trabajo continúa la línea de otros proyectos anteriores llevados a cabo por nuestro grupo de investigación con el objetivo de obtener una información real de los niveles de exposición de la población andaluza, si bien, centrada hasta ahora en grupos particulares de individuos (Olea *et al.* 1999;Rivas *et al.* 2001;Botella *et al.* 2004;Cerrillo *et al.* 2006;Fernandez *et al.* 2006;Lopez-Espinosa *et al.* 2007;Carreno *et al.* 2007;Fernandez *et al.* 2007a;Fernandez *et al.* 2007b).

En este proyecto se tomaron como referencia dos áreas geográficas con el objetivo de obtener dos perfiles distintos de población: zona urbana (Granada) y zona rural (Motril). La hipótesis de partida presupone distintos patrones de bioacumulación de COPs para cada una de las zonas, debido a las diferentes fuentes de emisión mayoritarias de cada compuesto, los cuales son, principalmente, agrícolas o industriales.

La caracterización de los niveles de COPs en los sujetos de estudio se llevó a cabo sobre una matriz orgánica (tejido adiposo), en la que se realizó un análisis químico de los compuestos seleccionados; así como un marcador biológico, el bioensayo E-SCREEN, útil para la estimación del efecto combinado producido por mezclas complejas de dichos compuestos que actúan a través de un mecanismo hormonal común.

La elección del tejido adiposo como matriz biológica para medir los niveles de COPs obedece, como hemos señalado anteriormente, a criterios de liposolubilidad, determinante de la gran afinidad que este tipo de compuestos presentan por el tejido graso (Olea *et al.* 2001a;ATSDR 2002;Olea *et al.* 2001b), y favorecedora del proceso de bioacumulación. El tejido adiposo ha sido descrito como uno de los compartimentos del organismo humano donde se alcanzan mayores niveles de COPs (Turusov *et al.* 2002;2005;Focardi *et al.* 1986), siendo considerado en diversos estudios como un buen estimador de la carga corporal total (Lopez-Carrillo *et al.* 1999;Rusiecki *et al.* 2005).

El bioensayo E-SCREEN se concibió como una forma de medición *in vitro* del efecto conjunto de exposición a mezclas de COPs con capacidad xenoestrogénica (Soto *et al.* 1995;Rivas *et al.* 2001;Rasmussen *et al.* 2003;Fernandez *et al.* 2004). Ya que la exposición humana ocurre de manera

simultánea para una gran variedad de COPs, de diferentes orígenes y características, entre los cuales pueden aparecer fenómenos de sinergismo o antagonismo entre ellos y/o con hormonas endógenas, en términos de afinidad por los receptores, es muy interesante estudiar el efecto global sobre el organismo producido por dicha exposición (Payne *et al.* 2001;Fernandez *et al.* 2004;Ibarluzea *et al.* 2004). Tradicionalmente, este bioensayo ha sido utilizado aplicando un protocolo de fraccionamiento por HPLC que separa las hormonas endógenas de los compuestos organohalogenados, entre ellos COPs (Rivas *et al.* 2001;Fernandez 2001). Sin embargo, en el presente estudio la medida la estrogenicidad se ha realizado en el extracto completo de tejido adiposo sin fraccionar, intentando reproducir al máximo las condiciones en las que se encuentran los compuestos en el organismo humano, es decir, sin excluir las posibles interacciones que pueden ocurrir entre ellos y con los elementos endógenos.

La metodología de extracción y análisis de las muestras biológicas fue previamente validada en otros estudios (Moreno *et al.* 2004;Rivas *et al.* 2001;Fernandez *et al.* 2004). Aún así, existe una gran variedad de metodologías distintas que han sido aplicadas por diferentes grupos de investigación (Ryan J.J. 1991;Guttes *et al.* 1998;Willman *et al.* 2001), por lo que no existe una única técnica de referencia. Por todo ello, los resultados obtenidos deben ser considerados como aproximaciones a los valores reales y nunca como resultados exactos, y las comparaciones con otros estudios deben realizarse siempre con cautela (WHO Regional Office for Europe 2000). El método de extracción química utilizado se basa en la habilidad para extraer compuestos de naturaleza lipofílica por el disolvente empleado (n-hexano) y a las características de la columna usada en la purificación de los extractos, por lo que la extracción de compuestos como el p,p'-DDE y el HCB se verá más favorecido que la del resto de COPs seleccionados que, aún siendo muy lipofílicos, presentan niveles inferiores del coeficiente octanol/agua. A pesar de ello, nuestro método analítico ha demostrado tener una sensibilidad y precisión adecuadas para la detección y cuantificación de COPs (Moreno-Frias M. *et al.* 2004).

La población reclutada pertenece a dos zonas geográficas muy delimitadas, por un lado Granada, una ciudad donde predomina actualmente una exposición a COPs derivados de procesos industriales; y, por otro lado, Motril, población

semirural en donde la exposición mayoritaria es debida a COPs de origen agrícola como pesticidas.

El número de pacientes estudiados ($n=387$), el amplio rango de edad de los mismos (16-90 años) y el hecho de que la proporción entre hombres y mujeres sea muy similar, facilita el estudio de diferencias entre subgrupos de esta misma población. No obstante, la extrapolación de los resultados a una población general con características similares debe realizarse con precaución, ya que la población de nuestro estudio es de base hospitalaria y puede diferenciarse en algunas características de la población general del área de referencia. Este estudio, facilitaría la información sobre tendencias de los niveles de COPs más que sobre valores absolutos de los mismos.

La distribución por sexos de los sujetos de nuestro estudio (50,9% de hombres y 49,1% de mujeres) es de magnitud similar a la descrita por el Instituto de Estadística de Andalucía para la población de la provincia de Granada que se encuentra dentro del mismo rango de edad en el año 2003 (47,5% de hombres y 52,5% de mujeres) (IEA 2007). La media de edad fue de 50 años, tanto para hombres como para mujeres, valor superior a la media de edad de la provincia de Granada, el cuál se sitúa en 37 años para hombres y 39 para mujeres (INE 2007b). Por otro lado, tanto hombres como mujeres nuestra población presenta un IMC entorno a 27 kg/m^2 , el cual se sitúa en la categoría de sobrepeso (WHO 1995b), siendo considerablemente superior al IMC promedio de la población de Andalucía (INE 2007a), debido, probablemente, al elevado número de pacientes que sufrían patologías del tracto digestivo incluidos en el estudio. Se recogieron un número muy similar de pacientes en ambos hospitales (48% en Granada y 52% en Motril) con el objeto de facilitar las comparaciones entre los sujetos de ambos escenarios.

Un elevado porcentaje de la población (44%) poseía estudios primarios, mientras que un 28% no poseía ninguna titulación académica. Estos porcentajes se dividían por igual entre hombres y mujeres.

En cuanto al origen corporal de las muestras de tejido adiposo analizadas, en el presente estudio se recogieron muestras de tejido adiposo de múltiples localizaciones, predominando las de la zona abdominal. El análisis estadístico ha servido para demostrar que no existen diferencias estadísticamente en los niveles de COPs en cuanto al origen del tejido adiposo. Esta observación confirma estudios epidemiológicos previos donde se han medido

concentraciones de COPs en tejido adiposo de origen mamario, abdominal o glúteo (Kohlmeier & Kohlmeier 1995) o en diversos órganos, y donde se ha sugerido que, una vez que se ajustan las concentraciones por el contenido lipídico de la muestra (Chu *et al.* 2003), la concentración de COPs es independiente del sitio de extracción de la misma.

Por último, en lo que se refiere al análisis estadístico, el estudio de factores de exposición de modelos multi-causales exige el control de la posible influencia de fenómenos de confusión e interacción sobre los resultados del estudio. Este hecho puede limitar la validez de los análisis bivariantes, creando la necesidad de acudir a modelos multivariantes para explicar la relación entre variables dependientes e independientes (Greenland S. 1989; Bobenrieth-Astete *et al.* 1998). En la revisión bibliográfica de la literatura hemos comprobado que existen muy pocos trabajos sobre exposición a COPs que incluyan el análisis multivariante de factores de exposición investigados. En nuestro trabajo, la incorporación de este análisis de regresión multivariante para cada compuesto ayuda a minimizar la influencia de variables confusoras y de las posibles interacciones existentes. Los datos, además, se han presentado estratificando por sexo debido a que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres para la concentración de la mayoría de los COPs. Tales diferencias, referidas previamente por otros investigadores (Smeds & Saukko 2001; Gomez-Catalan *et al.* 1995; Mes 1990), podrían deberse tanto a patrones de exposición diferentes, como a variaciones en el metabolismo de dichos compuestos determinados por el sexo, e incluso a la combinación de ambas causas. Independientemente de cuál fuese la causa predominante, en este trabajo se han investigado factores determinantes de la exposición para cada género por separado.

A continuación se presenta de forma pormenorizada la discusión de los resultados. La interpretación de los datos obtenidos en este trabajo requiere cautela. Al tratarse de un estudio transversal, no podemos hablar de relación de causalidad entre variables independientes y dependientes (Bobenrieth Astete *et al.* 1998). Este hecho no supone ningún inconveniente para llevar a cabo nuestros objetivos, que son caracterizar los niveles de COPs en una muestra de población, así como de identificar grupos de individuos con una mayor probabilidad de bioacumular dichos compuestos, sirviendo, en última instancia, como punto de partida para estudios de seguimiento más concretos.

Por otro lado, a pesar de la fiabilidad anteriormente descrita del análisis multivariante, no hay que descartar la influencia puntual de “terceras variables” que no se recogieron en el cuestionario, o no se incluyeron en los modelos finales y que puedan estar enmascarando las asociaciones encontradas o impidiendo la aparición de otras.

Prevalencia y concentración de hexaclorobenceno (HCB) en tejido adiposo

La frecuencia de detección de HCB en tejido adiposo concuerda con la referida en la mayoría de estudios científicos revisados, los cuales la sitúan entre el 85% y el 100% de los individuos de la población (Hagmar *et al.* 2006; Smeds & Saukko 2001; Cok *et al.* 1998; Costabeber & Emanuelli 2003; Gomez-Catalan *et al.* 1995; Minh *et al.* 2000).

La media geométrica de HCB en el total de la población de nuestro estudio es de 11,10 ng/g lípido, resultado de similar magnitud a los recogidos en trabajos científicos recientes con características poblacionales próximas a nuestro estudio (Smeds & Saukko 2001; Cok *et al.* 1998). Desgraciadamente, la escasez de estudios donde se consideren ambos sexos, con un amplio rango de edad y donde se busquen condiciones basales en ausencia de patologías asociadas con la disrupción endocrina, limita la realización de comparaciones más exhaustivas.

En general, y obviando las diferentes metodologías de análisis y las poblaciones estudiadas, se observa una disminución de los niveles medios de HCB en comparación con estudios llevados a cabo en las dos últimas décadas. De esta forma, los trabajos realizados entre la década de los 80 hasta principios de los 90 muestran niveles de HCB en el rango de 100 a 400 ng/g lípido (Focardi *et al.* 1986; Frank *et al.* 1988; Ferrer *et al.* 1992; Gomez-Catalan *et al.* 1993; Gomez-Catalan *et al.* 1995; Lordo *et al.* 1996). Estudios realizados sobre muestras obtenidas con anterioridad a la década de los 80 referían niveles medios aún mayores, que se movían entre 150 y 1500 ng/g lípido (Kraul & Karlog 1976; Mes *et al.* 1977; Dejonckheere *et al.* 1978; Abbott *et al.* 1981). La disminución progresiva de la carga corporal de HCB, que presumiblemente ha

ocurrido en la población, ya había sido previamente descrita por otros autores, tanto para este compuesto (Abbott *et al.* 1985; Mes 1990; Gomez-Catalan *et al.* 1993) como para otros de similares características de bioacumulación (Botella *et al.* 2004). Esta caída en los niveles medios de exposición se atribuye principalmente a las restricciones internacionales en su uso que, desde la década de 1970, se ha traducido mayoritariamente en una considerable disminución de su utilización para usos agrícolas. Hay que tener en cuenta, por otro lado, que la mayoría de los estudios hacen referencia a medias aritméticas, por lo que podría producirse una sobreestimación de los valores en relación a la media geométrica, debido a que la estimación de la concentración de COPs en tejidos biológicos no suele seguir una distribución normal (Gomez-Catalan *et al.* 1995), y en nuestra población existe una asimetría de la curva de distribución de valores hacia la derecha. No obstante, cuando comparamos la media aritmética de nuestra serie con las medias de concentración de HCB previamente descritas en otras poblaciones, el fenómeno de caída también es ostensible.

Las diferentes concentraciones de HCB en grasa encontradas en hombres y en mujeres, favorables en nuestro estudio a la población femenina, han sido igualmente referenciadas con anterioridad por otros autores (Mes 1990; Gomez-Catalan *et al.* 1995). Así, en otro estudio se encontraron niveles más altos en mujeres que en hombres (48 frente a 23 ng/g lípido) (Smeds & Saukko 2001), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente debido al bajo número de sujetos reclutados en dicho estudio (27 hombres y 10 mujeres). Sin embargo, este es un tema donde existe cierta controversia ya que son varios los trabajos donde se indica la no existencia de diferencias en los niveles de HCB entre sexos (Williams *et al.* 1984; Gomez-Catalan *et al.* 1993; Lordo *et al.* 1996). La causa de las diferencias encontradas entre hombres y mujeres podría estar asociada tanto con la actividad laboral de los individuos, el desigual metabolismo de nutrientes según género, o con diferencias en la composición lipídica del tejido adiposo entre hombres y mujeres, fenómenos que podrían provocar patrones de bioacumulación diferentes.

En la revisión bibliográfica realizada para este estudio hemos encontrado un número mucho mayor de trabajos en población femenina cuando se compara con los estudios en hombres, ya que los trabajos se han focalizado

fundamentalmente en el estudio de la relación entre cáncer de mama y concentraciones de diferentes COPs. La media geométrica encontrada en nuestro estudio para mujeres es de una magnitud similar a la encontrada por Li y colaboradores en un estudio de base hospitalaria realizado con 36 voluntarias de entre 22 y 40 años (Li *et al.* 2006). En el estudio de Munoz-de-Toro, realizado en Argentina, la media geométrica para HCB es de 32,2 ng/g lípido, valor ligeramente superior al nuestro, probablemente debido a que las mujeres tenían una edad media superior a las incluidas en nuestro estudio (58,2 años) (Munoz-de-Toro *et al.* 2006). Niveles de magnitud similar a los nuestros fueron descritos en los controles de otros estudios de cáncer de mama (Zheng *et al.* 1999;McCready *et al.* 2004;Aronson *et al.* 2000), y algo inferiores a las medidas referidas por Costabeber o Raaschou y colaboradores (Costabeber & Emanuelli 2002;Raaschou-Nielsen *et al.* 2005), los cuales presentan concentraciones del orden de 200 y 70 ng/g lípido, respectivamente.

En lo que respecta a la población masculina, Hardell y colaboradores muestran en un estudio de casos y controles que investigaba la exposición a organoclorados y cáncer de próstata (Hardell *et al.* 2006), un valor medio (mediana) de HCB en tejido adiposo de 37 ng/g lípido, para los casos de tumor maligno, y de 28 ng/g lípido para los 20 controles; medidas que se sitúan en un orden de magnitud algo superior a la encontrada en nuestro estudio (media geométrica de 6,85 ng/g lípido). Las diferencias pueden estar justificadas por la edad media de los pacientes del estudio de Hardell, que es considerablemente mayor (73 años) a la de nuestro trabajo (50 años).

De hecho, la correlación positiva entre edad y concentración de compuestos organoclorados es un dato corroborado por numerosos estudios científicos, tanto para la exposición a HCB como para otros compuestos similares (Gomez-Catalan *et al.* 1995;Cok *et al.* 1998;Rusiecki *et al.* 2005). Por ejemplo, Lordo y colaboradores describen que los grupos de mayor edad presentan niveles significativamente mayores ($p < 0,001$) que los más jóvenes (Lordo *et al.* 1996), en un trabajo realizado en los Estados Unidos. Interesantemente, otros estudios muestran una correlación positiva entre edad y niveles de HCB en hombres que no se alcanza en mujeres (Smeds & Saukko 2001;Alawi *et al.* 1999). Los niveles más elevados encontrados en personas de edad más avanzada pueden explicarse por el proceso de bioacumulación que se produce en los organismos a lo largo de los años.

La correlación positiva encontrada entre IMC y concentraciones de HCB podría estar ligada a la dieta ya que, presumiblemente, las personas con un mayor IMC son personas que han bioacumulado una mayor cantidad tanto de nutrientes como de COPs. La dieta ha sido presentada como la fuente principal de exposición a HCB en personas expuestas de forma no ocupacional (Burton & Bennett 1987; Moser & McLachlan 2001). Parece, pues, lógico que las personas que ingieren mayor cantidad de alimentos presenten niveles corporales más altos de COPs (Vaclavik E. *et al.* 2006). En algunos estudios previos se ha encontrado una correlación significativa entre IMC y concentración de compuestos organoclorados de similares características fisicoquímicas al HCB (Schildkraut *et al.* 1999; Muscat *et al.* 2003; Muñoz-de-Toro *et al.* 2006). Además, se ha sugerido que el aumento de los depósitos grasos en el organismo podría incrementar la capacidad de éste para acumular contaminantes lipofílicos (Schildkraut *et al.* 1999). No obstante, Wolff y colaboradores sugieren que un aumento de los depósitos corporales de grasa por encima de un límite de obesidad franca, podría ejercer un efecto dilución sobre las concentraciones de COPs (Wolff & Anderson 1999), por lo que estas opciones quedan abiertas para discusión.

A pesar de que, históricamente, el HCB ha sido mayoritariamente usado en la agricultura (1986), su restricción con tal finalidad en la mayoría de países del mundo a partir de la década de los 70, ha provocado que, actualmente, las fuentes principales de HCB sean los subproductos derivados de procesos industriales y las impurezas en mezclas de pesticidas (Tobin 1986; Jacoff *et al.* 1986), aunque, al menos teóricamente, en este último caso los niveles suelen ser inferiores al 1% (Tobin 1986). Por lo anteriormente expuesto, es de suponer que las fuentes emisoras mayoritarias de HCB correspondan en la actualidad, a procesos industriales (Ferrer *et al.* 1992). En este sentido, los sujetos de nuestro estudio cuya residencia estaba situada a menos de 6 Km de alguna zona con actividad industrial presentaron niveles estadísticamente superiores de HCB en tejido adiposo en relación al resto de población. Tales diferencias asociadas a proximidad a un área industrial tan solo fueron estadísticamente significativas en el caso de la población masculina. Por otro lado, las concentraciones significativamente superiores encontradas en el análisis bivariante, para los sujetos reclutados en Granada apoyan la relación encontrada entre las concentraciones de HCB y la cercanía a procesos

industriales, ya que esta actividad es más frecuente en la capital de la provincia cuando se compara con la zona de Motril.

Las diferencias entre sexos para edad y lugar de residencia nos animaron a profundizar en el estudio de las asociaciones entre exposición a HCB y la actividad laboral. Los hombres cuyos padres trabajaron en la construcción presentaron niveles significativamente mayores que el resto de la población. No obstante esta variable, más que apuntar a un riesgo ocupacional, podría estar sugiriendo el entorno familiar donde ha crecido la persona, que en este caso es predominantemente urbano. En las mujeres, los niveles de HCB se relacionaron positivamente con el hecho de haber trabajado en la industria. Como se mencionó antes, parece lógica la explicación de la asociación positiva entre trabajo industrial en la construcción debido al origen técnico de HCB presente en procesos de combustión y en la fabricación de disolventes orgánicos. Además, la observación de que las mujeres que han trabajado en actividades agropecuarias presenten niveles más bajos de HCB podría estar relacionada con el hecho de que estas personas, al trabajar en el campo, presumiblemente habrían tenido menor contacto laboral y/o ambiental con zonas industriales, lo cual refuerza la hipótesis de exposición industrial. De hecho, en un estudio llevado a cabo en España en la población de Flix (España) se demostró que los trabajadores de la industria electroquímica presentaban niveles séricos de HCB muy superiores al resto de la población (Sala *et al.* 1999b), apuntándose esta actividad como fuente primordial de exposición a este compuesto.

Respecto al hábito tabáquico, y en contra de lo que cabría esperar, se encuentran niveles inferiores de HCB en individuos fumadores. Debido a la presencia de HCB en procesos de combustión, el resultado esperado sería una asociación positiva y no negativa. Bradman y colaboradores encontraron niveles séricos de HCB superiores en mujeres fumadoras embarazadas (Bradman *et al.* 2006) y Lackmann y colaboradores los encontraron en recién nacidos con madres fumadoras (Lackmann *et al.* 2000), aunque también existen estudios que no han encontrado diferencias entre concentraciones de HCB en relación con el hábito tabáquico (Charlier *et al.* 2003). En todo caso sería importante realizar estudios más profundos en este grupo de población para identificar los factores que hacen que los niveles de HCB sean superiores.

El HCB es un compuesto persistente y muy lipofílico, por lo que se biomagnifica en la cadena trófica y tiende a acumularse en alimentos ricos en grasas. Estudios nacionales e internacionales han documentado ampliamente la presencia de HCB y compuestos similares en pescados, mariscos, carnes grasas y derivados lácteos y, en menor cantidad en carnes de pollo y en leche (Urieta *et al.* 1996; Dougherty *et al.* 2000). El consumo de estos alimentos se ha relacionado con mayores niveles de carga corporal de COPs, entre los que se encuentra el HCB (Glynn *et al.* 2003). En nuestro estudio, niveles más elevados de HCB se hallaron en las muestras de tejido adiposo de hombres y mujeres que consumían habitualmente leche, aunque no se encontraron diferencias significativas en cuanto al tipo de leche. Esta observación viene a corroborar el hecho de que se hayan descrito con frecuencia mayores niveles de HCB en leche y productos lácteos, en comparación con otros alimentos (Maitre *et al.* 1994; Institute of Public Health of Chile. Subdepartamento Bromatología 1993), representando su consumo una importante vía de exposición.

En lo que respecta al consumo de pescado, referido con frecuencia en nuestra serie, y de forma contraria a como cabría esperar, se observó una graduación paradójica en las concentraciones de HCB según el tipo de pescado consumido, presentando valores superiores los hombres que consumen pescado blanco, el cual tiene un menor contenido graso y, por lo tanto podría bioacumular una menor cantidad de HCB (Falco *et al.* 2003). Este hecho podría deberse tanto a fenómenos de confusión como a que, en relación con el pescado blanco, el pescado azul suele consumirse “fresco” de forma más frecuente. El hecho de que el pescado blanco se consuma congelado con más frecuencia que el azul podría condicionar una contaminación del mismo a lo largo de la cadena de transporte y envasado, ya que la extensión de ésta es un factor que influye sobre los niveles de HCB (Barber *et al.* 2005). De todas formas sería necesario un estudio pormenorizado para conocer la influencia del consumo de pescado en los niveles de HCB, ya que se ha sugerido en numerosos estudios como una de las principales fuentes de exposición a este compuesto (Falco *et al.* 2003; Falco *et al.* 2003). Por último, habría que matizar que existe una amplia variabilidad en las concentraciones de HCB según el lugar de origen del pescado, de manera que los pescados procedentes de zonas donde, históricamente, se ha detectado mayores concentraciones de HCB presentan niveles más elevados del mismo (Looser *et al.* 2000; Cleemann *et al.* 2000), como, por ejemplo el mar Báltico (Falandysz *et al.* 1994), lo que

indica la necesidad no sólo de clasificar el pescado según el tipo sino, también, según el origen y el procesamiento al que ha sido sometido.

Por último, en lo que se refiere a hábitos dietéticos que se asocian con la exposición a HCB, no hemos encontrado evidencias científicas que apoyen los niveles superiores de HCB encontrados en hombres que consumen pollo o en mujeres que declararon no consumir huevos. Probablemente, la relación entre el consumo de alimentos y los niveles de HCB esté influida por el hecho de que las personas de mayor edad, que son las que mayores niveles de HCB presentan, por motivos de salud, suelen disminuir el consumo de carnes rojas y aumentar el de ave, hecho que enmascararía los resultados del análisis estadístico ya que la influencia de esta variable no puede eliminarse en el análisis multivariante a pesar de que se incluya la edad en el modelo.

Prevalencia y concentración de bifenilos policlorados (PCBs) en tejido adiposo

Del amplio grupo de congéneres que constituyen los PCBs, los tres congéneres estudiados en el presente trabajo, PCB-138, PCB-153 y PCB-180, son los encontrados más frecuentemente en las poblaciones humanas (Schechter *et al.* 1994; Costabeber & Emanuelli 2003; Demers *et al.* 2002).

La frecuencia de detección en nuestro estudio fue de 85,79% para PCB-138, 90,44% para PCB-180 y 91,45% para PCB-153, situándose dentro de los márgenes de positividad que suelen referirse en otros estudios (80-100%) (Smeds & Saukko 2001; Costabeber & Emanuelli 2003; Gomez-Catalan *et al.* 1995; Minh *et al.* 2000; Porta *et al.* 2002b; Poon *et al.* 2005). El congener PCB-77 no fue detectado en ninguna muestra de tejido adiposo. La causa por la que no se detectó PCB-77 podría ser su relativa menor liposolubilidad en relación a los otros PCBs medidos, ya que está descrito que la liposolubilidad de los PCBs se incrementa al aumentar el grado de cloración de la molécula (Kiviranta 2005). Esto provocaría una menor acumulación en tejido adiposo del PCB-77, así como una menor solubilidad en los disolventes utilizados durante el proceso de extracción química de las muestras, que favorecen a las sustancias más lipofílicas.

Los niveles encontrados para cada uno de los PCBs medidos en las muestras de tejido adiposo (PCB-138: $1,92 \pm 8,61$; PCB-153: $8,07 \pm 4,41$; PCB-180: $5,58 \pm 6,26$ ng/g lípido) se encuentran entre 5 y 100 veces por debajo de los descritos en la mayoría de los estudios realizados con las mismas matrices biológicas, tanto en poblaciones Europeas (Covaci *et al.* 2002a; Wingfors *et al.* 2000; Naert *et al.* 2006; Kiviranta 2005) como de otros continentes (Cok *et al.* 1998; Demers *et al.* 2002; Lordo *et al.* 1996). Estas diferencias podrían ser debidas a las distintas metodologías de extracción química usadas, ya que no existe una metodología estándar de aplicación. Pero otra explicación también plausible es que los niveles sean algo menores a los estudios mencionados anteriormente porque la mayoría de ellos se llevaron a cabo en zonas más industrializadas que la nuestra, asumiendo que los procesos industriales son la fuente principal de liberación ambiental de PCBs (Ritter *et al.* 1996; WHO 2000). En nuestro estudio, teóricamente la mayor contaminación por PCBs se daría entre los individuos reclutados en la ciudad de Granada, a pesar de que no deja de ser una zona con una baja industrialización en comparación con las ciudades elegidas en el reclutamiento de otros estudios. De hecho, resultados de magnitud muy similar a los aquí presentados se describen en muestras de tejido adiposo de mujeres residentes en la ciudad chilena de Concepción (Mariottini M. *et al.* 2000) que, al igual que Granada, tiene una baja tradición industrial. No podemos obviar, por último, que también podrían estar contribuyendo a los bajos niveles encontrados las restricciones que se están aplicando a nivel internacional sobre su uso (Kiviranta 2005) y que causarían una caída paulatina y constante de los niveles de exposición.

Para los tres congéneres de PCBs analizados se encontraron medias geométricas más elevadas en las muestras de tejido adiposo de las mujeres (PCB-138: $2,03 \pm 8,17$; PCB-153: $8,49 \pm 4,02$; PCB-180: $5,50 \pm 5,95$ ng/g lípido) que en las muestras de los hombres (PCB-138: $1,59 \pm 10,21$; PCB-153: $7,24 \pm 4,92$; PCB-180: $5,23 \pm 6,98$ ng/g lípido), aunque ninguna de estas diferencias alcanzó la significación estadística debido, probablemente, al insuficiente número de individuos incluidos en cada uno de los grupos analizados. En otros estudios se han encontrado estas mismas diferencias. Aunque la significación estadística no se alcanza en la mayoría de los casos y (Smeds & Saukko 2001; Lordo *et al.* 1996; Schuhmacher *et al.* 2004; Gomez-

Catalan *et al.* 1995), en algunos casos particulares sí se asocia de una forma estadísticamente significativa (Teschke *et al.* 1993b;Williams *et al.* 1984).

Como era de esperar en nuestro estudio encontramos una correlación positiva entre edad y concentración de compuestos PCBs, dato que corrobora numerosos estudios (Teschke *et al.* 1993a;Duarte-Davidson *et al.* 1994;Covaci *et al.* 2002a). Lordo y colaboradores encontraron que los grupos de mayor edad mostraban niveles significativamente mayores ($p < 0,001$) que los más jóvenes (Lordo *et al.* 1996). Por otra parte, Cok y colaboradores describieron una correlación entre edad y PCB-153, pero no para los congéneres 138 ni 180, aunque la muestra incluía sólo 29 personas y con un margen de edad algo reducido (23-40 años). Los mayores niveles de PCBs en personas de edad más avanzada pueden explicarse teniendo en consideración la elevada persistencia de dichos compuestos, con el consiguiente proceso de bioacumulación que se produce en los organismos a lo largo de los años. A este respecto, hace más de 12 años, Gomez-Catalan y colaboradores, en el estudio de una submuestra de población de Navarra (España), no encontraron una correlación estadísticamente significativa entre concentraciones de PCBs en tejido adiposo y edad, hallazgo que fue atribuido a que la contaminación masiva por parte de los PCBs era, en aquel momento, relativamente reciente y se había reclutado un número muy pequeño de individuos jóvenes (Gomez-Catalan *et al.* 1995). En otro estudio más reciente, realizado en habitantes de Nueva York (EE.UU) se encontró una correlación positiva entre PCBs y edad, tanto en hombres como en mujeres, alcanzando la significación estadística solo el grupo de hombres (Johnson-Restrepo *et al.* 2005) y no en la totalidad de la población como ocurre en el presente trabajo.

Como ya se mencionó en el caso del HCB, la correlación positiva encontrada entre IMC y concentraciones de PCBs podría estar ligada a la dieta, ya que presumiblemente, las personas con un IMC mayor son personas que han bioacumulado una mayor cantidad tanto de nutrientes como de COPs. Como la dieta es la fuente principal de exposición a HCB en personas no expuestas de forma ocupacional (Burton & Bennett 1987;Moser & McLachlan 2001), parece lógico que las personas que ingieran mayor cantidad de alimentos estén más expuestas a PCBs (Vaclavik E. *et al.* 2006). En algunos estudios se ha encontrado correlación estadísticamente significativa entre IMC y concentración

de PCBs (Muscat et al. 2003) pero otros no han podido demostrar tal asociación (Sala et al. 1999; Laden et al., 1999; Moysich et al., 2002).

Respecto a la zona de residencia, se encontraron niveles más bajos de PCB-153 en tejido adiposo de los hombres que declararon vivir en la cercanía de zonas industriales. Esto parece guardar relación con el origen industrial de los PCBs, los cuales se origina mayoritariamente en este tipo de procesos (WHO 2000;Kiviranta 2005;Weiss 2006). Esta cercanía podría repercutir tanto sobre la contaminación de los alimentos producidos y consumidos en la zona, como en la contaminación del aire. De hecho, se han encontrado variaciones en la contaminación del aire por PCBs desde valores del orden de 0.003 ng/m^3 en zonas no industrializadas hasta valores entorno a los 3 ng/m^3 en zonas industriales o urbanas (WHO 2000).

Además, los hombres que declararon trabajar en actividades de la construcción muestran niveles superiores de PCB-153, mientras que los que trabajaron en actividades agrícolas presentan niveles inferiores de los tres congéneres. Los PCBs se usaron en la fabricación de selladores, pinturas, fluidos de transferencia de calor, y plásticos, entre otros usos, productos todos ellos que están muy relacionados con el trabajo en la construcción (WHO 2000;Kiviranta et al. 2005). Los trabajadores de la agricultura, sin embargo, podrían haber estado protegidos de dicha exposición al presentar menor contacto con estos productos.

Refiriéndonos a los aspectos dietéticos, es interesante mencionar la correlación positiva encontrada entre el consumo de agua y los niveles de los congéneres 138 y 153 en el grupo de hombres. El agua se ha sugerido como una fuente de exposición a PCBs no significativa (WHO 2000), debido al carácter hidrófobo de estos compuestos. No obstante, el mayor consumo de agua puede estar positivamente relacionado con una mayor ingesta de alimentos. Recordemos que la dieta es la fuente principal de exposición a PCBs (Fattore et al. 2006;Kiviranta 2005). Por otro lado, es interesante señalar que los dos congéneres que se han correlacionado con el consumo de agua han sido los hexaclorobifenilos (congéneres PCB-138 y PCB-153) los cuales presentan una solubilidad en agua mayor que los heptaclorobifenilos, a los que pertenece el congénere PCB-180 (aproximadamente $0,00055 \text{ g/m}^3$ frente a $0,000045 \text{ g/m}^3$) (Ritter et al. 1996); aunque es difícil asegurar si, por si misma, esta diferencia

de solubilidad podría condicionar de forma significativa una exposición desigual.

Por último, respecto al consumo de alimentos, hay que destacar que debido a su notable lipofilidad, los PCBs tienden a acumularse en alimentos de origen animal y ricos en grasa, siendo normalmente el pescado, la carne, los productos lácteos y los huevos las principales fuentes de exposición (Duarte-Davidson *et al.* 1993; Dougherty *et al.* 2000; Parzefall 2002; Fattore *et al.* 2006). Además, el consumo de pescado se ha definido como un importante predictor de las concentraciones de PCBs en tejido adiposo (Paris-Pombo *et al.* 2003). De esta forma, se podría explicar el hecho de que en hombres el consumo de carne esté relacionado de forma positiva a los congéneres 138 y 180, y la leche al 153 y 180; mientras que en mujeres el consumo de leche se relacione positivamente la frecuencia de consumo de pescado con los tres congéneres, el consumo de leche con el PCB-138 y PCB-180, y el consumo de queso y carne con el 153 y 180. Los menores niveles de PCB-138 encontrados en mujeres que consumían pasta de forma diaria podría deberse a que el consumo elevado de este alimento provoca una disminución del consumo de otros productos más ricos en PCBs, ya que la pasta no se ha descrito como una de las principales fuentes de exposición a PCBs en la dieta (Fattore *et al.* 2006).

Prevalencia y concentración de β -hexaclorociclohexano (β -HCH) en tejido adiposo

El isómero β del HCH fue detectado en el 83,70% de las muestras de tejido adiposo analizadas, valor de similar magnitud a lo encontrado en la mayoría de estudios previos revisados (Camps *et al.* 1989a; Stellman *et al.* 1998; Burgaz *et al.* 1995; Poon *et al.* 2005; Raaschou-Nielsen *et al.* 2005; Munoz-de-Toro *et al.* 2006). No obstante, algunos estudios muestran frecuencias de detección inferiores de HCH (Waliszewski *et al.* 1995; Waliszewski *et al.* 1996; Smeds & Saukko 2001; Molina *et al.* 2005a). En todos estos estudios el isómero β del HCH fue el más frecuentemente detectado, cuando se compara con los isómeros α y γ (lindano) quizás porque es el que presenta una mayor

persistencia en el medio y en los organismos vivos (Walker *et al.* 1999; CDC 2005).

El β -HCH representa, aproximadamente, tan solo entre un 5 y un 12% en las mezclas de HCH comerciales de grado técnico (Xue & Xu 2006; UNEP 1991), aunque por ser el isómero más persistente, es el más lentamente eliminado de los tejidos (Jensen 1983; Camps *et al.* 1989b; Gomez-Catalan *et al.* 1993). Además, se han descrito vías de interconversión de los isómeros α - y γ - a β -HCH en algunos organismos vivos (Nair *et al.* 1996). Debido a estas características el β -HCH suele ser el isómero detectado con una mayor frecuencia y magnitud en diferentes muestras biológicas (Sasaki *et al.* 1991; Walker *et al.* 1999; Siddiqui *et al.* 2005; Molina *et al.* 2005a; Li *et al.* 2006), hecho que podría indicar una exposición pasada a lindano. Quizás por este motivo, Smeds y Saukko (Smeds & Saukko 2001), en un estudio realizado donde encontraron niveles muy elevados de γ -HCH en dos de los individuos reclutados, interpretan este hallazgo como una prueba de exposición reciente de estos sujetos al isómero gamma, que se habría transformado en el isómero β si hubiese transcurrido más tiempo.

La media geométrica de los niveles de β -HCH en nuestro estudio (GM=6,59 \pm 6,58 ng/g lípido) se encuentra por debajo de los niveles medios descritos en otros trabajos, probablemente debido al proceso de extracción, ya que, como se dijo anteriormente, favorece en mayor medida a las sustancias más liposolubles. El compuesto β -HCH es liposoluble pero no tanto como DDE, DDT o HCB, ya que su coeficiente octanol/agua es de 3,2-3,7 (UNEP 1991). A pesar de ello, la mayoría de los estudios nacionales e internacionales realizados en los últimos años encuentran concentraciones de β -HCH en magnitudes de ppm (Tanabe *et al.* 1993; Raaschou-Nielsen *et al.* 2005; Nakata *et al.* 2005; Li *et al.* 2006) y en algunos casos niveles de ppb (Camps *et al.* 1989c; Molina *et al.* 2005a; Muñoz-de-Toro *et al.* 2006), que engloban el rango de nuestra serie.

Se encontraron valores más elevados de β -HCH en la población femenina (GM=8,97 \pm 7,48 ng/g lípido), dato que concuerda con lo descrito en la mayoría de estudios similares realizados, tanto para éste como para otros compuestos estructuralmente equivalentes (Camps *et al.* 1989d; Camps *et al.* 1989e; Ferrer *et al.* 1992; Burgaz *et al.* 1995; Lordo *et al.* 1996; Smeds & Saukko 2001),

aunque algunas diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas, quizás porque no había suficiente número de individuos en algunos de los grupos de estudio. Estas diferencias entre hombre y mujer se podrían deber a diferencias en las vías metabólicas predominantes en ambos géneros, pero también podrían ser como consecuencia de grados de exposición distintos, condicionados por estilos de vida diferentes determinados por el género. A este respecto, en un estudio realizado en una muestra de población de China se obtuvieron concentraciones de β -HCH superiores entre los hombres cuando se comparó con las mujeres, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Nakata *et al.* 2005). A pesar de todo, en la actualidad existe cierta controversia en este tema ya que no hay una explicación clara y no en todos los casos se ha podido poner de manifiesto una diferencia entre las concentraciones de hombres y mujeres (Molina *et al.* 2005b)

Como ocurre para otros compuestos persistentes, bioacumulables y biomagnificables, se ha encontrado una correlación positiva y estadísticamente significativa entre la edad de los sujetos y las concentraciones de β -HCH en tejido adiposo, prueba indiscutible de la persistencia de este compuesto y de los procesos de bioacumulación que tienen lugar en el organismo; esta observación está en concordancia con lo descrito por la mayoría de estudios revisados (CDC 2005; Nakata *et al.* 2005; Ferrer *et al.* 1992; Gomez-Catalan *et al.* 1993).

La correlación positiva que se ha encontrado entre el IMC y las concentraciones de β -HCH en tejido adiposo ha sido descrita también por otros autores tanto para este compuesto como para los anteriormente descritos de similares características (Muscat *et al.* 2003; Munoz-de-Toro *et al.* 2006). Este fenómeno podría deberse, como ya se expuso en los casos anteriores, tanto a una mayor ingesta de alimentos y, por tanto, de COPs por parte de las personas con un IMC mas elevado (Vaclavik E. *et al.* 2006), como al hecho de que el aumento de los depósitos grasos en el organismo podría incrementar la capacidad de éste para acumular contaminantes lipofílicos (Schildkraut *et al.* 1999).

Tanto en hombres como en mujeres la exposición a β -HCH está relacionada con el lugar de residencia, de tal manera que los sujetos que viven más alejados de zonas agrícolas presentaron niveles superiores de β -HCH. Este

resultado contradice a los obtenidos en la mayoría de estudios, los cuales encuentran asociación entre los niveles de este compuesto y residir en zonas rurales. Este resultado podría deberse a la proximidad de zonas agrícolas a la ciudad de Granada, donde probablemente se empleó lindano en mayores cantidades que en el área de Motril, ya que Granada ha sido históricamente una zona más desarrollada en términos económicos y con mejor acceso a todo tipo de productos químicos. De todas formas, como ya se mencionó antes, el hecho de detectar de forma mayoritaria β -HCH y no su isómero γ - podría indicar una contaminación pasada y no reciente. Por otro lado, se han descrito posibles vías de interconversión entre HCB y HCH (Menzie 1986), lo que estaría a favor de que las zonas urbanas (más expuestas a HCB) presentaran mayores niveles de HCH.

Los resultados del análisis bivalente muestran niveles más elevados en los hombres (GM=5,86 \pm 4,21 ng/g lípido) y mujeres (GM=10,25 \pm 5,10 ng/g lípido) reclutados en Granada, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. Sin embargo, si en el modelo multivariante para hombres eliminamos las variables relacionadas con la residencia y dejamos en el modelo la variable "hospital de reclutamiento", se observa que las personas de Granada tienen niveles de β -HCH significativamente superiores a las de Motril. Éste hecho refuerza la idea de que las personas reclutadas en Granada han estado históricamente más expuestas al isómero gamma o lindano. Otros estudios realizados con población española parecen demostrar esta hipótesis atribuyendo niveles superiores de β -HCH y de compuestos de características similares a sujetos provenientes de grandes núcleos de población (Planas *et al.* 1990; Ferrer *et al.* 1992).

En cuanto a exposición laboral, los hombres que habían trabajado durante al menos 10 años de su vida en actividades agrícolas presentaron niveles inferiores de β -HCH en tejido adiposo. Este hecho puede ser el reflejo de terceras variables por las que no se haya ajustado el modelo.

Los niveles inferiores de β -HCH encontrados en las mujeres cuyas madres trabajaban como amas de casa durante el embarazo puede deberse al efecto protector que tendría el hecho de que la madre permaneciera en casa durante la gestación, minimizando así la acumulación de β -HCH y, por lo tanto, pasando menores cantidades de esta sustancia al feto vía trasplacentaria.

La correlación positiva hallada entre el número de vasos de agua ingeridos al día y los niveles de β -HCH encontrada en hombres podría deberse a que el consumo de agua es un reflejo de la cantidad global de alimentos ingerida, ya que las personas tienden a beber una mayor cantidad de agua cuando ingieren mayores cantidades de comida, especialmente en el caso de alimentos grasos. Este mismo fenómeno también se observa para los PCBs congéneres estudiados.

De forma interesante, y al igual que ocurre en el caso de los PCBs y el HCB, las personas que declararon consumir mayoritariamente pescado blanco presentan mayores niveles de β -HCH en tejido adiposo que las consumidoras de pescado azul. Este hecho podría deberse, como se explicó anteriormente, al que el pescado blanco se comercializa congelado con mayor frecuencia que el azul, por lo que, al pasar por una cadena de transporte y envasado de mayor duración, corra mayor riesgo de contaminarse. Tampoco podemos olvidar la influencia de terceras variables, así como de cambios recientes en la dieta que puedan afectar a los datos recogidos en la encuesta, ya que esta sólo se refiere al momento actual. En cualquier caso todas las asociaciones encontradas con el tipo de alimentos ingeridos, así como las no descritas, para cualquiera de los contaminantes estudiados deben de interpretarse con precaución por el hecho que la información recogida en todo caso es orientativa y no se trata de una medida exhaustiva de frecuencia alimentaria.

Por último, el consumo de leche (en hombres y mujeres) y el de queso (sólo para mujeres) fueron relacionados positivamente con las concentraciones medias de β -HCH. Esto concuerda con los datos obtenidos para HCB y PCBs, apoyando la idea de que los compuestos organoclorados siguen similares patrones de acumulación a través de la dieta. A este respecto, varios estudios han encontrado niveles detectables de β -HCH en leche y productos derivados en España (Urieta *et al.* 1996; Costabeber & Emanuelli 2002). Niveles elevados de compuestos organoclorados han sido relacionados con el consumo de alimentos grasos (Munoz-de-Toro *et al.* 2006), lo que viene a apoyar nuestra hipótesis.

Prevalencia y concentración de *p,p'*-DDE en tejido adiposo

Los resultados del presente trabajo demuestran que, a pesar de la prohibición del DDT en España en el año 1977 (Porta *et al.* 2002b), siguen encontrándose residuos de este compuesto en forma de su metabolito principal y más persistente, el *p,p'*-DDE (Rogan & Chen 2005) en cualquier matriz biológica que se analice en la actualidad.

El hecho de que se encuentren en nuestros sujetos niveles de *p,p'*-DDE mucho más altos que de DDT puede significar que dichos niveles son consecuencia de un proceso de degradación de DDT bioacumulado o bien representan la exposición directa al propio metabolito (Jaga & Dharmani 2003). Al igual que en nuestro trabajo, la mayoría de los estudios actuales que han medido *p,p'*-DDE en tejidos y fluidos biológicos humanos lo han encontrado con una frecuencia próxima el 100% de las muestras (Waliszewski *et al.* 2000; Smeds & Saukko 2001; Porta *et al.* 2002b; Costabeber & Emanuelli 2002; Botella *et al.* 2004; Poon *et al.* 2005; Zumbado *et al.* 2005; Munoz-de-Toro *et al.* 2006; Li *et al.* 2006).

La media geométrica de las concentraciones de *p,p'*-DDE en tejido adiposo se encuentra dentro del mismo orden de magnitud, aunque algo inferior, al de otros estudios europeos realizados en los últimos años y que han medido este metabolito en muestras de tejido adiposo de hombres y mujeres (Smeds & Saukko 2001; Covaci *et al.* 2002a; Molina *et al.* 2005b). Las concentraciones descritas son, sin embargo, muy inferiores a las reportadas en países como China y Japón (Nakata *et al.* 2005; Poon *et al.* 2005), donde encuentran niveles de *p,p'*-DDE entre 2 y 4 ppm. Es necesario recordar, como ya se mencionó para los demás compuestos, que no es recomendable comparar los niveles de compuestos químicos descritos en diferentes estudios en los que se han usado diferentes procedimientos metodológicos de extracción, purificación y análisis químico.

Revisando la bibliografía disponible acerca de concentraciones de *p,p'*-DDE en tejido adiposo de poblaciones españolas y teniendo en cuenta las diferentes metodologías y poblaciones empleadas, puede hablarse de una cierta tendencia a la disminución de los niveles de *p,p'*-DDE a lo largo de los últimos

años. En la Tabla IV.388 se resumen algunos de los estudios más relevantes llevados a cabo en España sobre muestras de tejido adiposo.

Tabla IV.388 Niveles de *p,p'*-DDE en estudios españoles sobre muestras de tejido adiposo

Año de	Lugar	n	Niveles <i>p,p'</i> -DDE	Referencia
--------	-------	---	--------------------------	------------

recogida de muestras				
1966	Madrid,Barcelona,Sevilla	40	8300 ppb ¹	(Martínez Llinares & Wasserman 1966)
1985-1987	Lleida	87	4280 ppb ²	(Camps <i>et al.</i> 1989f)
1988-1989	Zaragoza	168	2180 ppb ²	(Ferrer <i>et al.</i> 1992)
1991	Navarra	86	2810 ppb ¹	(Gomez-Catalan <i>et al.</i> 1995)
1991-1992	Málaga (sólo mujeres)	63	3340 ppb ¹	(Inmaculada Sanz-Gallardo <i>et al.</i> 1999)
1993	Barcelona,Olot-Garrotxa,Tarragona, Lleida	256	6000 ppb ¹	(Gomez-Catalan <i>et al.</i> 1993)
1994	Murcia, Cartagena, Lorca,Yecla	231	4120 ppb ¹	(Molina <i>et al.</i> 2005b)
1996-1997	Córdoba	123	1848 ppb ¹	(Costabeber & Emanuelli 2002)
2004	Granada (sólo mujeres)	200	509 ppb ¹	(Botella <i>et al.</i> 2004)
2003-2004	Granada	387	81 ppb ²	Este trabajo

1 Media aritmética; 2 Media geométrica

Se encontraron, al igual que para HCB, PCBs y β -HCH, diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en cuanto a concentraciones de p,p'-DDE en tejido adiposo, siendo la población femenina

la que presenta niveles más elevados. Estas diferencias han sido recogidas en la mayoría de trabajos científicos recientes, aunque en algunos no llegaron a ser estadísticamente significativas, probablemente debido al bajo número de muestras incluidas en el estudio (Camps *et al.* 1989g; Ferrer *et al.* 1992; Burgaz *et al.* 1995; Smeds & Saukko 2001). Como ya se señaló, estas diferencias podrían obedecer a distintos patrones fisiológicos de acumulación entre hombres y mujeres, o bien a que hombres y mujeres están (o han estado) sometidos a diferentes grados de exposición. Algunos resultados corroboran esta última afirmación ya que en algunos estudios de poblaciones de diferentes países se han encontrado niveles superiores en la población masculina (Waliszewski *et al.* 1995; Nakata *et al.* 2005).

Debido a la gran persistencia y capacidad de bioacumulación de *p,p'*-DDE (Besbelli N 1990; IARC 2001; ATSDR 2002; Turusov *et al.* 2002; Jaga & Dharmani 2003), suele existir una correlación positiva entre la edad de los sujetos y la carga corporal de *p,p'*-DDE. Este fenómeno se ha descrito en numerosos trabajos previos (Gomez-Catalan *et al.* 1995; Lordo *et al.* 1996; Costabeber & Emanuelli 2002; Porta *et al.* 2002a; CDC 2005; Vaclavik E. *et al.* 2006) y puede comprobarse también en nuestro estudio, tanto para hombres como para mujeres.

La correlación estadísticamente significativa entre las concentraciones de *p,p'*-DDE e IMC es un dato que, al igual que ocurre para los otros compuestos estudiados, es un tema donde existe cierta discrepancia, con resultados que corroboran esta asociación (Lordo *et al.* 1996; Sanz-Gallardo *et al.* 1999; Glynn *et al.* 2003; Vaclavik E. *et al.* 2006; Muñoz-de-Toro *et al.* 2006), pero también con estudios que no la encuentran (Gomez-Catalan *et al.* 1995). La correlación positiva podría explicarse de la misma manera que para los anteriores compuestos químicos descritos, es decir, debido a la mayor ingesta de nutrientes contaminados por parte de las personas obesas, ya que la dieta se ha descrito como la fuente principal de exposición a COPs en poblaciones no expuestas ocupacionalmente (Burton & Bennett 1987; Moser & McLachlan 2001).

En cuanto al área de residencia y a la ocupación, el perfil de sujetos con mayores niveles de *p,p'*-DDE son los varones que viven alejados de zonas industriales y los que no han trabajado en actividades agrícolas. Sin embargo,

en mujeres ocurre el fenómeno contrario, es decir, las mujeres reclutadas en la zona de Motril (semirural) y las que sus madres se dedicaron a actividades agrícolas durante el embarazo son las que presentan niveles superiores de este residuo. El DDT fue usado, hasta su prohibición en 1977 (Porta *et al.* 2002b); mayoritariamente en la formulación de plaguicidas (Jaga & Dharmani 2003), por lo que los trabajadores agrícolas serían las personas en las que se esperarían niveles de carga corporal más elevados (Jaga & Dharmani 2003), No obstante, esto no es siempre así ya que, si bien algunos estudios son las personas que viven en zonas rurales las que presentan los mayores niveles de *p,p'*-DDE (Molina *et al.* 2005b; Camps *et al.* 1989h), en otros trabajos, como es el caso de Ferrer y colaboradores, se encontraron niveles mayores en sujetos provenientes de zonas urbanas (Ferrer *et al.* 1992).

En relación a los aspectos dietéticos recogidos en la encuesta epidemiológica, las asociaciones encontradas hacen referencia a niveles más altos de *p,p'*-DDE y consumo de leche en hombres, o consumo de queso y carne en mujeres, demostrando la relación que tiene este compuesto con los alimentos de origen graso. A este respecto, algunos estudios han encontrado asociaciones entre exposición a *p,p'*-DDE y productos lácteos (Munoz-de-Toro *et al.* 2006; Moysich *et al.* 2002) mientras que otros no han podido demostrar dicha asociación (Laden *et al.* 1999; Vaclavik E. *et al.* 2006). Algunos autores como Urieta y colaboradores, han descrito concentraciones entorno a 2 ppb en productos lácteos en el País Vasco (Urieta *et al.* 1996). En cuanto al consumo de carne, existen estudios científicos que constatan que, al ser un alimento con alto contenido en grasa, puede acumular mayores cantidades de *p,p'*-DDE cuando se compara con otros grupos de alimentos (Urieta *et al.* 1996). Por tanto, el consumo de carne podría contribuir de forma importante a la carga corporal de *p,p'*-DDE (Dougherty *et al.* 2000; Galvan-Portillo *et al.* 2002; Munoz-de-Toro *et al.* 2006).

Análisis de la carga estrogénica total efectiva (TEXB) mediante el bioensayo E-SCREEN en muestras de tejido adiposo

En este trabajo se ha utilizado la estimación de la carga estrogénica total efectiva (TEXB) como medida indirecta de la exposición a compuestos organoclorados persistentes con efecto estrogénico/antiestrogénico, y de forma general, a aquellos compuestos químicos con actividad hormonal estrogénica, ya sea agonista o antagonista. Se trata, como se ha comentado en la sección de introducción, de la medida del efecto combinado de los compuestos bioacumulados y extraídos de la muestra tisular, mediante un bioensayo *in vitro* que considera la capacidad de inducir proliferación en células estrógeno-dependientes de cáncer de mama. En este trabajo hay que recordar que el bioensayo ha sido utilizado sin aplicar el protocolo de fraccionamiento habitual, donde con el cuál separaban las hormonas endógenas de los compuestos organohalogenados. Se ha estudiado, por tanto, el extracto completo de tejido adiposo con el objetivo de intentar reproducir al máximo las condiciones en las que se encuentran los compuestos en el organismo humano, es decir, sin excluir las posibles interacciones que pueden ocurrir entre los compuestos exógenos y las hormonas endógenas.

Las medias geométricas de TEXB estimadas en tejido adiposo han sido del orden de los 160 Eeq pM/g lípido, valores que no difieren de los obtenidos en tejido adiposo mamario previamente publicadas para la sumatoria de las fracciones cromatográficas alfa y beta (44,60 y 76,48 Eeq pM/g de lípido) cuando al extracto se le aplicaba el protocolo de separación HPLC semipreparativo (Ibarluzea et al. 2004).

Algunas de las variables de interés sociodemográfico, reproductivo y clínico, podrían condicionar la carga estrogénica total y contribuirían a entender el significado de las variaciones de la carga estrogénica. En primer lugar se sitúan el sexo y la edad. No se han encontrado variaciones sustanciales para sexo, obteniéndose valores medios de TEXB muy parecidos en los hombres y las mujeres. No obstante, cuando se introduce la variable edad y se estratifica por sexos los patrones de carga estrogénica son claramente diferentes. Mientras que en hombres asistimos a una caída significativa de los valores de TEXB con el aumento de la edad, desde cerca de 200 Eeq pM/g lípido para los más jóvenes a algo más de 130 Eeq pM/g lípido para el grupo de hombres de mayor edad, el patrón en mujeres es, cuanto menos, paradójico. Los valores de mayor estrogénicidad corresponden a las pacientes premenopáusicas, después el establecimiento claro de la menopausia en torno a los 50 años significa una

caída de la estrogenicidad a valores claramente inferiores. A partir de esta edad asistimos de nuevo a otro ascenso de los valores medios de estrogenicidad entre las pacientes de mayor edad.

El patrón de estrogenicidad encontrado en el caso particular de las mujeres tiene que se explicado a la luz de los dos fenómenos que contribuyen a la actividad hormonal del extracto de tejido adiposo: los estrógenos endógenos y la presencia de xenoestrógenos. La actividad proliferativa demostrada en el E-Screen es el resultado final de la combinación de los estrógenos y los xenobióticos, por esta razón la asociación negativa y estadísticamente significativa encontrada entre el residuo de los COPs y la estrogenicidad es del mayor interés. Los resultados experimentales sugieren que mayores concentraciones de residuo químico se acompañan de una menor respuesta proliferativa, alcanzándose los valores mínimos una vez establecida la menopausia. Por otra parte, tanto la caída de los niveles endógenos de estrógenos ováricos como el efecto competitivo de los xenoestrógenos pueden ser causa de este descenso tan llamativo de la estrogenicidad en mujeres con rango de edad 54-60. Los residuos COPs han mostrado ser consistentemente mayores en mujeres que en hombres y, además, presentar medias estadísticamente mas elevadas según incrementa la edad de las mujeres. Estos residuos tienen en la mayor parte de los bioensayos disponibles un efecto débil estrogénico, comportándose la mayor parte de las veces como débiles agonistas de forma individual y como antagonistas en presencia del ligando natural de receptor estrogénico. La combinación de estrógenos ováricos, sus metabolitos mas apolares, la biosíntesis de estrógenos en tejido adiposo a partir de precursores y el acúmulo paulatino de xenoestrógenos en tejido adiposo determinan un patrón aparentemente paradójico del valor de TEXB en mujeres. Esta situación conduce a pensar que la carga estrogénica no es explicable por la concentración de uno o unos determinados compuestos y que se requiere de la identificación de los mecanismos de interacción entre las diferentes sustancias exógenas y endógenas implicadas y la identificación exhaustiva de las mismas. Una explicación hipotética vendría asociada con un posible cambio en el patrón de exposición a contaminantes ambientales entre las mujeres de mayor y menor edad, debido al cambio en las sustancias a las que se exponen, compuestos que dejaron de producirse, nuevas sustancias que aparecen en el mercado, y diferencias en estrogenicidad o antiestrogenicidad entre otros factores.

En el caso particular de los hombres la explicación puede ser mas sencilla ya que el patrón es lineal y descendente con los rangos de edad y no hay evidencia de una actividad enzimática significativa que conduzca a la de transformación de precursores androgénicos en estrógenos en el tejido adiposo. La buena relación encontrada entre edad y TEXTB probablemente refleja el efecto combinado de los estrógenos débiles actuando de forma competitiva por el receptor hormonal.

La carga estrogénica no se relacionó con IMC, ni en hombres ni en mujeres. El IMC medio fue similar en ambos sexos y en ambos se sitúa en el rango de sobrepeso, establecido por la OMS (27 kg/m²). La utilización de pacientes con enfermedades benignas y fundamentalmente intervenidos quirúrgicamente de problemas abdominales podría favorecer la selección de pacientes con sobrepeso en el estudio. Sin embargo el alto índice de masa corporal encontrado es consistente con lo publicado recientemente por el estudio EPIC (EPIC-España 2007), que indica que el 52% de las mujeres granadinas y el 39% de los hombres de esta región en el mismo rango de edad presentan sobrepeso (IMC > 25 kg/m²) (EPIC-España 2007;Haftenberger *et al.* 2002)

Con respecto a los factores reproductivos considerados en nuestro estudio, no encontramos tampoco diferencias en los valores de TEXTB cuando comparamos las mujeres de nuestro estudio según estado menopáusico. Es interesante señalar que al aproximación metodológica realizada por nuestro grupo de investigación con anterioridad a este trabajo, suponía la obtención de dos fracciones cromatográficas, una de las cuales estaba exenta de las hormonas endógenas presentes en los extractos de tejido adiposo. La reducción drástica que acompaña a las mujeres posmenopáusicas del depósito de formas lipofílicas de los estrógenos naturales, así como, la reducción en los precursores androgénicos relacionados con este hecho fisiológico, iba generalmente ligado a una disminución de los valores de TEXTB en esta población. Sin embargo en nuestro estudio, donde no se han separado las dos fracciones cromatográficas, seguimos encontrando niveles inferiores en las mujeres posmenopáusicas con respecto a las premenopáusicas, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. Si tenemos en cuenta otros factores reproductivos como consumo de anticonceptivos orales, número de

hijos o haber tenido algún hijo con problemas de salud al nacimiento, no encontramos tampoco ninguna relación estadísticamente significativa.

Dado que la carga estrogénica se sustenta teóricamente en la presencia de estrógenos y xenoestrógenos encontrados en el tejido adiposo, llama la atención las correlaciones encontradas entre la carga y la concentración de algunos de los COPs analizados. La ausencia de correlación en estudios realizados por el grupo de investigación con anterioridad, cuando, como se ha explicado en varias ocasiones, se separaban las hormonas endógenas del extracto xenoestrogénico, podría estar indicando la existencia de interacciones entre los compuestos químicos y con las hormonas endógenas que resulten en agonismos, sinergismos y antagonismos imprescindibles para explicar la base conceptual de aproximación al estudio de la exposición humana a contaminantes persistentes que se comportan como disruptores endocrinos.

VI. Conclusiones

El estudio de los resultados y el análisis estadístico de los mismos, así como la revisión de las publicaciones científicas referentes a la exposición humana a compuestos orgánicos persistentes (COPs), nos han permitido enunciar las siguientes conclusiones:

1. La exposición de la población de Granada y Motril a COPs es frecuente, presentando la totalidad de los sujetos de estudio residuos detectables de alguno de los seis compuestos investigados, a pesar de que, para la mayoría de ellos, su uso está actualmente prohibidos en España. Los COPs detectados con más frecuencia en la población han sido p,p'-DDE (100%), PCB-153 (91%); HCB (90%); PCB-180 (90%); PCB-138 (86%); β -HCH (84%).
 2. Existen importantes diferencias de exposición en cuanto a sexos y edad, de tal manera que la población femenina presenta niveles superiores para la totalidad de los COPs. Además, los sujetos de mayor edad presentaron niveles
-

superiores de todos estos compuestos químicos, debido posiblemente a su elevada persistencia en el medio, lo que les confiere un gran potencial de biomagnificación en la cadena trófica y bioacumulación.

3. Los COPs estudiados presentan dos patrones de distribución distintos en cuanto a exposición laboral y lugar de residencia, por un lado la exposición a p,p'-DDE y β -HCH está relacionada con las actividades de origen agrícola, mientras que la exposición a PCBs y el HCB se ha asociado a individuos con un hábitat urbano y trabajo relacionado con actividades industriales.

4. La dieta es un factor determinante sobre las concentraciones de COPs. El consumo de alimentos, especialmente los de origen animal y con alto contenido en grasa se ha asociado de forma muy importante a las concentraciones, presentando mayores niveles de exposición a COPs los sujetos que consumen mayores cantidades de estos tipos de alimentos.

5. Los valores de carga estrogénica total efectiva (TEXB), indicativos del efecto combinado de xenoestrógenos y estrógenos endógenos, disminuyen con la edad en el grupo de hombres. En mujeres, al contrario, se observa un patrón de exposición más complejo. En este grupo de población, debido probablemente al predominio de la actividad antiestrogénica de los COPs estudiados sobre sus efectos estrogénicos, se ha encontrado una correlación negativa de éstos con los niveles de TEXB, mientras que en hombres no se observa esta asociación.

6. Se hace indispensable que los expertos y las autoridades competentes establezcan metodologías analíticas de referencia para la determinación de la carga corporal de COPs en la población. Estas medidas ayudarían en la mejora de nuestro conocimiento de los niveles reales de la población general, el establecimiento de la exposición en distintos grupos de población con la identificación de grupos de mayor riesgo y sus posibles efectos sobre la salud humana. Además, es necesario el desarrollo de nuevas metodologías químico-biológicas, así como la implementación de estudios de base poblacional, para conocer la exposición de la población a compuestos químicos de nuevo uso.

VII. Bibliografía

References

(1986) Hexachlorobenzene: proceedings of an international symposium. Lyon, France, 24-28 June 1985. *IARC Sci.Publ.* 1-691.

Centers for Disease Control and Prevention. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta (GA): CDC. 2005.

Ref Type: Report

Abbott D.C., Collins G.B., Goulding R., & Hoodless R.A. (1981) Organochlorine pesticide residues in human fat in the United Kingdom 1976-7
3. *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)* **283**, 1425-1428.

Abbott D.C., Goulding R., Holmes D.C., & Hoodless R.A. (1985) Organochlorine pesticide residues in human fat in the United Kingdom 1982-1983. *Hum.Toxicol.* **4**, 435-445.

Ahlborg U.G., Lipworth L., Titus-Ernstoff L., Hsieh C.C., Hanberg A., Baron J., Trichopoulos D., & Adami H.O. (1995) Organochlorine compounds in relation to

breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis: an assessment of the biological and epidemiological evidence. *Crit Rev. Toxicol.* **25**, 463-531.

Alawi M.A., Tamimi S., & Jaghabir M. (1999) Storage of organochlorine pesticides in human adipose tissues of Jordanian males and females. *Chemosphere* **38**, 2865-2873.

Arino A., Lazaro R., Conchello P., Bayarri S., & Herrera A. (1995) The effect of commercial processing on incurred residues of DDE in meat products 6. *Food Addit. Contam* **12**, 559-566.

Aronson K.J., Miller A.B., Woolcott C.G., Sterns E.E., McCready D.R., Lickley L.A., Fish E.B., Hiraki G.Y., Holloway C., Ross T., Hanna W.M., SenGupta S.K., & Weber J.P. (2000) Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk 78. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **9**, 55-63.

Ashford N. & Miller C. Low-Level Chemical Exposures: A Challenge for Science and Policy. *Environ Sci Tech* **32**, 508-509. 1998.
Ref Type: Abstract

ATSDR. Selected PCBs (Aroclor-1260, -1254, -1248, -1232, -1221, and -1016. 1987. Washington, DC, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
Ref Type: Report

ATSDR. Toxicological Profile for Hexachlorobenzene. 1996. Atlanta, GA, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
Ref Type: Report

ATSDR. Toxicological Profile for DDT, DDE, and DDD. 2002. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Department of Health and Human Serv. Serv.
Ref Type: Report

Badia-Vila M., Ociepa M., Mateo R., & Guitart R. (2000) Comparison of residue levels of persistent organochlorine compounds in butter from Spain and from other European countries 1. *J Environ Sci Health B* **35**, 201-210.

Barber J., Sweetman A., & Jones K. Hexachlorobenzene - Sources, environmental fate and risk characterisation. 1-114. 2005. Euro Chlor.
Ref Type: Generic

Barrotx C. Análisis de la acumulación de residuos de organoclorados en tejido adiposo humano en muestras procedentes del Partido Judicial de Lleida. 1995. Barcelona, Departamento de Salud Pública, Universidad de Barcelona.
Ref Type: Thesis/Dissertation

Bates M.N., Buckland S.J., Garrett N., Ellis H., Needham L.L., Patterson D.G., Jr., Turner W.E., & Russell D.G. (2004) Persistent organochlorines in the serum of the non-occupationally exposed New Zealand population
12. *Chemosphere* **54**, 1431-1443.

Beard A.P., Bartlewski P.M., Chandolia R.K., Honaramooz A., & Rawlings N.C. (1999) Reproductive and endocrine function in rams exposed to the organochlorine pesticides lindane and pentachlorophenol from conception
1. *J Reprod.Fertil.* **115**, 303-314.

Beard J., Westley-Wise V., & Sullivan G. (1995) Exposure to pesticides in ambient air. *Aust.J Public Health* **19**, 357-362.

Beck U. (1997) La irresponsabilidad organizada. In: *Crisis Ecológica y Sociedad* (ed Alzira: Germania), 2 edn, pp. 37-56.

Besbelli N. DDT (PIM127). International Programme on Chemical Safety. 1990. Turkey.
Ref Type: Report

Bitman J. & Cecil H.C. (1970) Estrogenic activity of DDT analogs and polychlorinated biphenyls
1. *J Agric.Food Chem* **18**, 1108-1112.

Bobenrieth Astete, Burgos Rodríguez, Calzas Urrutia, Chicharro Molero, Ocaña Riola, Perea-Milla Lopez, & Sanchez-Cantalejo Ramirez (1998) Metodología de investigación y escritura científica en clínica, 3ª ed. edn. Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada.

Bobenrieth-Astete, Burgos-Rodríguez, Calzas-Urrutia, Chicharro-Molero, Ocaña-Riola, Perea-Milla Lopez, & Sanchez-Cantalejo Ramirez (1998) Metodología de investigación y escritura científica en clínica, 3ª ed. edn. Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada.

Botella B., Crespo J., Rivas A., Cerrillo I., Olea-Serrano M.F., & Olea N. (2004) Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ.Res.* **96**, 34-40.

Bradman A.S., Schwartz J.M., Fenster L., Barr D.B., Holland N.T., & Eskenazi B. (2006) Factors predicting organochlorine pesticide levels in pregnant Latina women living in a United States agricultural area. *J.Expo.Sci.Environ.Epidemiol.*

Burgaz S., Afkham B.L., & Karakaya A.E. (1995) Organochlorine pesticide contaminants in human adipose tissue collected in Tebriz (Iran)
2. *Bull.Environ.Contam Toxicol.* **54**, 546-553.

Burton M.A. & Bennett B.G. (1987) Exposure of man to environmental hexachlorobenzene (HCB)--an exposure commitment assessment. *Sci.Total Environ.* **66**, 137-146.

Campoy C., Jiménez M., Olea-Serrano MF, Moreno-Frias M., Cañabate F., Olea N., Bayes R., & Molina-Font J. Analisis of organochlorine pesticides in human milk: preliminary results. *Early Human Development* 65(S), 183-190. 2001.

Ref Type: Abstract

Camps M., Planas J., Gomez-Catalan J., Sabroso M., To-Figueras J., & Corbella J. (1989a) Organochlorine residues in human adipose tissue in Spain: study of an agrarian area. *Bull.Environ.Contam Toxicol.* **42**, 195-201.

Camps M., Planas J., Gomez-Catalan J., Sabroso M., To-Figueras J., & Corbella J. (1989b) Organochlorine residues in human adipose tissue in Spain: study of an agrarian area. *Bull.Environ.Contam Toxicol.* **42**, 195-201.

Camps M., Planas J., Gomez-Catalan J., Sabroso M., To-Figueras J., & Corbella J. (1989c) Organochlorine residues in human adipose tissue in Spain: study of an agrarian area. *Bull.Environ.Contam Toxicol.* **42**, 195-201.

Camps M., Planas J., Gomez-Catalan J., Sabroso M., To-Figueras J., & Corbella J. (1989d) Organochlorine residues in human adipose tissue in Spain: study of an agrarian area. *Bull.Environ.Contam Toxicol.* **42**, 195-201.

Camps M., Planas J., Gomez-Catalan J., Sabroso M., To-Figueras J., & Corbella J. (1989e) Organochlorine residues in human adipose tissue in Spain: study of an agrarian area. *Bull.Environ.Contam Toxicol.* **42**, 195-201.

Camps M., Planas J., Gomez-Catalan J., Sabroso M., To-Figueras J., & Corbella J. (1989f) Organochlorine residues in human adipose tissue in Spain: study of an agrarian area. *Bull.Environ.Contam Toxicol.* **42**, 195-201.

Camps M., Planas J., Gomez-Catalan J., Sabroso M., To-Figueras J., & Corbella J. (1989g) Organochlorine residues in human adipose tissue in Spain: study of an agrarian area. *Bull.Environ.Contam Toxicol.* **42**, 195-201.

Camps M., Planas J., Gomez-Catalan J., Sabroso M., To-Figueras J., & Corbella J. (1989h) Organochlorine residues in human adipose tissue in Spain: study of an agrarian area. *Bull.Environ.Contam Toxicol.* **42**, 195-201.

Capilla J. Estudio bioquímico del glucógeno y lípidos hepáticos, en el desarrollo embrionario y postnatal del allus domesticus. Acción del ACTH. 1973. Universidad de Granada.

Ref Type: Thesis/Dissertation

Carrasco J.M., Cunat P., Martinez M., & Primo E. (1976) Pesticide residues in total diet samples, Spain--1971-72
21. *Pestic.Monit.J* **10**, 18-23.

Carreno J., Rivas A., Granada A., Jose Lopez-Espinosa M., Mariscal M., Olea N., & Olea-Serrano F. (2007) Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ.Res.* **103**, 55-61.

Carril Gonzalez-Barros S.T., Alvarez Pineiro M.E., Lozano J.S., & Lage Yusty M.A. (2000) Organochlorine pesticides in wolves from Galicia
2. *Ecotoxicol.Environ Saf* **45**, 247-252.

Castillo M., Lopez M.J., Olmos B., & Olea N. Los PCBs se van de paseo. *Rev Salud Ambient* **2**, 74-79. 2002.
Ref Type: Abstract

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta (GA): CDC. 2005.
Ref Type: Report

Cerrillo I., Olea-Serrano M.F., Ibarluzea J., Exposito J., Torne P., Laguna J., Pedraza V., & Olea N. (2006) Environmental and lifestyle factors for organochlorine exposure among women living in Southern Spain
2. *Chemosphere* **62**, 1917-1924.

Charlier C., Albert A., Herman P., Hamoir E., Gaspard U., Meurisse M., & Plomteux G. (2003) Breast cancer and serum organochlorine residues.
Occup.Environ.Med. **60**, 348-351.

Chowdhury A., Venkatakrishna-Bhatt H., & Gautam A. Testicular changes of rats under lindane treatment. *Bull Environ Contam Toxicol* **38**, 154-156. 1987.
Ref Type: Abstract

Chu S., Covaci A., Jacobs W., Haraguchi K., & Schepens P. (2003) Distribution of methyl sulfone metabolites of polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE in human tissues
5. *Environ.Health Perspect.* **111**, 1222-1227.

Cleemann M., Riget F., Paulsen G.B., Klungsoyr J., & Dietz R. (2000) Organochlorines in Greenland marine fish, mussels and sediments
12. *Sci.Total Environ.* **245**, 87-102.

Cocco P. (2002) On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects
31. *Cad.Saude Publica* **18**, 379-402.

- Cok I., Bilgili A., Yarsan E., Bagci C., & Burgaz S. (1998) Organochlorine pesticide residue levels in human adipose tissue of residents of Manisa (Turkey), 1995-1996
2. *Bull. Environ. Contam Toxicol.* **61**, 311-316.
- Colborn T. & Clement C. (1992) Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The wildlife/human connection. Princetown Scientific Publishing, Princetown (NY).
- Colborn T., vom Saal F.S., & Soto A.M. (1993) Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans
1. *Environ Health Perspect.* **101**, 378-384.
- Cooper G.S., Martin S.A., Longnecker M.P., Sandler D.P., & Germolec D.R. (2004) Associations between plasma DDE levels and immunologic measures in African-American farmers in North Carolina
30. *Environ Health Perspect* **112**, 1080-1084.
- Coscolla R. (1993) Residuos de Plaguicidas en Alimentos Vegetales.
- Costabeber I. & Emanuelli T. (2003) Influence of alimentary habits, age and occupation on polychlorinated biphenyl levels in adipose tissue. *Food Chem. Toxicol.* **41**, 73-80.
- Costabeber I. & Emanuelli T. (2002) Influencia de hábitos alimentarios sobre las concentraciones de pesticidas organoclorados en tejido adiposo. *Ciencia e Tecnología de Alimentos* **22**, 54-59.
- Covaci A., de B.J., Ryan J.J., Voorspoels S., & Schepens P. (2002a) Distribution of organobrominated and organochlorinated contaminants in Belgian human adipose tissue. *Environ. Res.* **88**, 210-218.
- Covaci A., Koppen G., Van Cleuvenbergen R., Schepens P., Winneke G., van Larebeke N., Nelen V., Vlietinck R., & Schoeters G. (2002b) Persistent organochlorine pollutants in human serum of 50-65 years old women in the Flanders Environmental and Health Study (FLEHS). Part 2: Correlations among PCBs, PCDD/PCDFs and the use of predictive markers
1. *Chemosphere* **48**, 827-832.
- Cuervo L. Ingesta de dioxinas y dioxin-like PCBs a través de los alimentos de la CAPV. Resultados del estudio de la dieta total en el período 1999-2000. 14, 5-6. 2002. Boletín Epidemiológico de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Ref Type: Report
- Dejonckheere W., Steurbaut W., Verstraeten R., & Kips R.H. (1978) Residues of organochlorine pesticides in human fat in Belgium. *Toxicol. Eur. Res.* **1**, 93-98.
-

Demers A., Ayotte P., Brisson J., Dodin S., Robert J., & Dewailly E. (2002) Plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and the risk of breast cancer: a congener-specific analysis. *Am J Epidemiol.* **155**, 629-635.

Demers A., Ayotte P., Brisson J., Dodin S., Robert J., & Dewailly E. (2000) Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentrations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **9**, 161-166.

Dodds E. & Dawson V. Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* 137, 996. 1936.

Ref Type: Abstract

DOUE. Propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de octubre de 2003, por la que se modifica la Directiva 67/548/CEE del Consejo para adaptarla al Reglamento (CE) del Parlamento Europeo y del Consejo relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos. Diario Oficial de la Unión Europea. 2003a.

Ref Type: Generic

DOUE. Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de octubre de 2003, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos y se modifican la Directiva 1999/45/CE y el Reglamento (CE) (sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes). Diario Oficial de la Unión Europea. 2003b.

Ref Type: Generic

Dougherty C.P., Henricks H.S., Reinert J.C., Panyacosit L., Axelrad D.A., & Woodruff T.J. (2000) Dietary exposures to food contaminants across the United States

1. *Environ. Res.* **84**, 170-185.

Duarte-Davidson R., Harrad S.J., Allen S., Sewart A.S., & Jones K.C. (1993) The relative contribution of individual polychlorinated biphenyls (PCBs), polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and polychlorinated dibenzo-p-furans (PCDFs) to toxic equivalent values derived for bulked human adipose tissue samples from Wales, United Kingdom

14. *Arch. Environ. Contam Toxicol.* **24**, 100-107.

Duarte-Davidson R., Wilson S.C., & Jones K.C. (1994) PCBs and other organochlorines in human tissue samples from the Welsh population: I--Adipose
12. *Environ Pollut.* **84**, 69-77.

Elissalde M.H., Jr. & Clark D.E. (1979) Testosterone metabolism by hexachlorobenzene-induced hepatic microsomal enzymes

1. *Am J Vet. Res.* **40**, 1762-1766.

EPIC-España. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. 2007.

Ref Type: Report

Falandysz J., Kannan K., Tanabe S., & Tatsukawa R. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in cod-liver oils: North Atlantic, Norwegian Sea, North Sea and Baltic Sea. *Ambio* 23, 288-293. 1994.

Ref Type: Abstract

Falco G., Domingo J.L., Llobet J.M., Teixido A., Casas C., & Muller L. (2003) Polycyclic aromatic hydrocarbons in foods: human exposure through the diet in Catalonia, Spain

3. *J Food Prot.* **66**, 2325-2331.

Fattore E., Fanelli R., Turrini A., & di Domenico A. (2006) Current dietary exposure to polychlorodibenzo-p-dioxins, polychlorodibenzofurans, and dioxin-like polychlorobiphenyls in Italy

4. *Mol.Nutr Food Res.* **50**, 915-921.

Fernandez M., Cuesta S., Jimenez O., Garcia M.A., Hernandez L.M., Marina M.L., & Gonzalez M.J. (2000) Organochlorine and heavy metal residues in the water/sediment system of the Southeast Regional Park in Madrid, Spain

2. *Chemosphere* **41**, 801-812.

Fernandez M.F. Significacado biológico y análisis de la carga estrogénica total efectiva. 2001. Universidad de Granada.

Ref Type: Thesis/Dissertation

Fernandez M.F., Araque P., Kiviranta H., Molina-Molina J.M., Rantakokko P., Laine O., Vartiainen T., & Olea N. (2007a) PBDEs and PBBs in the adipose tissue of women from Spain

1. *Chemosphere* **66**, 377-383.

Fernandez M.F., Arrebola J., Taoufiki J., Navalon A., Ballesteros O., Pulgar R., Vilchez J., & Olea N. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod.Toxicol.* En prensa. 2007b.

Ref Type: Abstract

Fernandez M.F., Kiviranta H., Molina-Molina J.M., Laine O., Lopez-Espinosa M.J., Vartiainen T., & Olea N. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and hydroxy-PCBs in adipose tissue of women in Southeast Spain. *Chemosphere* [Enviado]. 2006.

Ref Type: Abstract

Fernandez M.F., Rivas A., Olea-Serrano F., Cerrillo I., Molina-Molina J.M., Araque P., Martinez-Vidal J.L., & Olea N. (2004) Assessment of total effective xenoestrogen burden in adipose tissue and identification of chemicals

responsible for the combined estrogenic effect

8. *Anal.Bioanal.Chem.* **379**, 163-170.

Fernandez M.F., Santa-Marina L., Ibarluzea J.M., Exposito J., Aurrekoetxea J.J., Torne P., Laguna J., Rueda A.I., Pedraza V., & Olea N. (2007c) Analysis of population characteristics related to the total effective xenoestrogen burden: A biomarker of xenoestrogen exposure in breast cancer

1. *Eur.J Cancer* **43**, 1290-1299.

Fernandez-Alba A.R., Aguera A., Contreras M., Penuela G., Ferrer I., & Barcelo D. (1998) Comparison of various sample handling and analytical procedures for the monitoring of pesticides and metabolites in ground waters

2. *J Chromatogr.A* **823**, 35-47.

Ferrer A., Bona M.A., Castellano M., To-Figueras J., & Brunet M. (1992) Organochlorine residues in human adipose tissue of the population of Zaragoza (Spain). *Bull.Environ.Contam Toxicol.* **48**, 561-566.

Focardi S., Fossi C., Leonzio C., & Romei R. (1986) PCB congeners, hexachlorobenzene, and organochlorine insecticides in human fat in Italy. *Bull.Environ.Contam Toxicol.* **36**, 644-650.

Foster W.G., Jarrell J.F., Younglai E.V., Wade M.G., Arnold D.L., & Jordan S. (1996) An overview of some reproductive toxicology studies conducted at Health Canada

3. *Toxicol.Ind.Health* **12**, 447-459.

Frank R., Rasper J., Smout M.S., & Braun H.E. (1988) Organochlorine residues in adipose tissues, blood and milk from Ontario residents, 1976-1985.

Can.J.Public Health **79**, 150-158.

Galvan-Portillo M., Jimenez-Gutierrez C., Torres-Sanchez L., & Lopez-Carrillo L. (2002) Food consumption and adipose tissue DDT levels in Mexican women. *Cad.Saude Publica* **18**, 447-452.

Garcia A.M. (1998) Occupational exposure to pesticides and congenital malformations: a review of mechanisms, methods, and results

22. *Am J Ind.Med.* **33**, 232-240.

Garcia-Rodriguez J., Garcia-Martin M., Nogueras-Ocana M., de Dios Luna-del-Castillo, Espigares G.M., Olea N., & Lardelli-Claret P. (1996) Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association

5. *Environ Health Perspect* **104**, 1090-1095.

Glynn A.W., Granath F., Aune M., Atuma S., Darnerud P.O., Bjerselius R., Vainio H., & Weiderpass E. (2003) Organochlorines in Swedish women: determinants of serum concentrations. *Environ Health Perspect* **111**, 349-355.

- Gocmen A., Peters H.A., Cripps D.J., Bryan G.T., & Morris C.R. (1989) Hexachlorobenzene episode in Turkey
1. *Biomed. Environ Sci* **2**, 36-43.
- Gomez-Catalan J., Lezaun M., To-Figueras J., & Corbella J. (1995) Organochlorine residues in the adipose tissue of the population of Navarra (Spain). *Bull. Environ. Contam Toxicol.* **54**, 534-540.
- Gomez-Catalan J., Planas J., To-Figueras J., Camps M., & Corbella J. (1993) Organochlorine pesticide residues in the population of Catalonia (Spain). *Bull. Environ. Contam Toxicol.* **51**, 160-164.
- Gonzalez C.A., Kogevinas M., Gadea E., Huici A., Bosch A., Bleda M.J., & Papke O. (2000) Biomonitoring study of people living near or working at a municipal solid-waste incinerator before and after two years of operation
3. *Arch. Environ Health* **55**, 259-267.
- Gonzalez C.A., Kogevinas M., Gadea E., Pera G., & Papke O. (2001) Increase of dioxin blood levels over the last 4 years in the general population in Spain
8. *Epidemiology* **12**, 365.
- Gray L.E., Jr., Ostby J.S., & Kelce W.R. (1994) Developmental effects of an environmental antiandrogen: the fungicide vinclozolin alters sex differentiation of the male rat
1. *Toxicol Appl. Pharmacol.* **129**, 46-52.
- Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* **79**, 340-349. 1989.
Ref Type: Abstract
- Guillette L.J., Jr., Gross T.S., Gross D.A., Rooney A.A., & Percival H.F. (1995) Gonadal steroidogenesis in vitro from juvenile alligators obtained from contaminated or control lakes
5. *Environ Health Perspect.* **103 Suppl 4**, 31-36.
- Guttes S., Failing K., Neumann K., Kleinstein J., Georgii S., & Brunn H. (1998) Chlororganic pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissue of women with benign and malignant breast disease
1. *Arch. Environ. Contam Toxicol.* **35**, 140-147.
- Haftenberger M., Lahmann P.H., Panico S., Gonzalez C., Seidell J., & Boeing H. (2002) Prevalence of overweight, general and central obesity in 50- to 64-year-olds involved in the EPIC cohort
2. *IARC Sci Publ.* **156**, 249-252.
-

Hagmar L., Wallin E., Vessby B., Jonsson B.A., Bergman A., & Rylander L. (2006) Intra-individual variations and time trends 1991-2001 in human serum levels of PCB, DDE and hexachlorobenzene. *Chemosphere* **64**, 1507-1513.

Hansen L.G. (1998) Stepping backward to improve assessment of PCB congener toxicities

3. *Environ Health Perspect* **106 Suppl 1**, 171-189.

Hardell L., Andersson S.O., Carlberg M., Bohr L., van Bavel B., Lindstrom G., Bjornfoth H., & Ginman C. (2006) Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer

2. *J.Occup.Environ.Med.* **48**, 700-707.

Hernandez L., Fernandez MA, Jimenez B., & Gonzalez L. Organochlorines pollutants in meats and cows milk from Madrid (Spain). *Bull Environ Contam Toxicol* 52, 246-253. 1994.

Ref Type: Abstract

Herrera A., Arino A., Conchello M.P., Lazaro R., Bayarri S., Yague C., Peiro J.M., Aranda S., & Simon M.D. (2000) Red-legged partridges (*Alectoris rufa*) as bioindicators for persistent chlorinated chemicals in Spain

2. *Arch.Environ Contam Toxicol* **38**, 114-120.

Horwitz K.B., Koseki Y., & McGuire W.L. (1978) Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer: role of estradiol and antiestrogen

5. *Endocrinology* **103**, 1742-1751.

Hosie S., Loff S., Witt K., Niessen K., & Waag K. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg* 10[5], 304-309. 2000.

Ref Type: Abstract

Huang Q. & Huang X. The effect of benzene hexachloride on mouse sperm. *Zhejiang Yike Daxue Xuebao* 16, 9-12. 1987.

Ref Type: Abstract

Hunter D.J., Hankinson S.E., Laden F., Colditz G.A., Manson J.E., Willett W.C., Speizer F.E., & Wolff M.S. (1997) Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N.Engl.J Med* **337**, 1253-1258.

IARC. Report of an ad-hoc IARC *Monographs Advisory Group* on Priorities for Future Evaluations. 1998. International Agency for Research on Cancer. IARC Internal Report No. 98/004.

Ref Type: Report

IARC. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT). Substances Profiles. 2001. International Agency for Research on Cancer.
Ref Type: Report

Ibarluzea J.J., Fernandez M.F., Santa-Marina L., Olea-Serrano M.F., Rivas A.M., Aurrekoetxea J.J., Exposito J., Lorenzo M., Torne P., Villalobos M., Pedraza V., Sasco A.J., & Olea N. (2004) Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens
3. *Cancer Causes Control* **15**, 591-600.

IEA. Anuario estadístico de Andalucía 2003. 2007. Instituto de Estadística de Andalucía.
Ref Type: Report

INE. Distribución de la población por Comunidades Autónomas, sexo y índice de masa corporal. 2007a. Instituto Nacional de Estadística.
Ref Type: Report

INE. Revisión del Padrón municipal 2003. Población por edad (año a año) y sexo. 2007b. Instituto Nacional de Estadística.
Ref Type: Report

Inmaculada Sanz-Gallardo M., Guallar E., van T.P., Longnecker M.P., Strain J.J., Martin B.C., Kardinaal A.F., Fernandez-Crehuet J., Thamm M., Kohlmeier L., Kok F.J., & Martin-Moreno J.M. (1999) Determinants of p,p-dichlorodiphenyldichloroethane (DDE) concentration in adipose tissue in women from five European cities. *Arch.Environ.Health* **54**, 277-283.

Institute of Public Health of Chile.Subdepartamento Bromatología. Inform processed on analysis of organochlorine pesticides in foods.1983-1993. 1993. Ministry of Health.
Ref Type: Report

Jacobson J.L. & Jacobson S.W. (1996) Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero
71. *N.Engl.J Med.* **335**, 783-789.

Jacoff F.S., Scarberry R., & Rosa D. (1986) Source assessment of hexachlorobenzene from the organic chemical manufacturing industry. *IARC Sci.Publ.* 31-37.

Jaga K. & Dharmani C. (2003) Global surveillance of DDT and DDE levels in human tissues. *Int.J.Occup.Med.Environ.Health* **16**, 7-20.

Jalon M., Urieta L., MAcho M., & Azpiri M. Vigilancia en la Contaminación de los Alimentos de la Comunidad Autónoma del País Vasco. 1992-1995. 1997.

Vitoria-Gasteiz, Servicio Central de Publicaciones del País Vasco.

Ref Type: Report

Jensen A.A. (1983) Chemical contaminants in human milk
3. *Residue.Rev.* **89**, 1-128.

Johnson-Restrepo B., Kannan K., Rapaport D.P., & Rodan B.D. (2005)
Polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls in human
adipose tissue from New York
4. *Environ.Sci.Technol.* **39**, 5177-5182.

Kalantzi O.I., Alcock R.E., Johnston P.A., Santillo D., Stringer R.L., Thomas
G.O., & Jones K.C. (2001) The global distribution of PCBs and organochlorine
pesticides in butter
2. *Environ Sci Technol.* **35**, 1013-1018.

Kelce W.R. & Wilson E.M. (1997) Environmental antiandrogens: developmental
effects, molecular mechanisms, and clinical implications
3. *J Mol.Med.* **75**, 198-207.

Kiviranta H. (2005) Exposure and human PCDDF and PCB Body Burden in
Finland. National Public Health Institute (KTL), Kuopio (Finland).

Kiviranta H., Tuomisto J.T., Tuomisto J., Tukiainen E., & Vartiainen T. (2005)
Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in the general
population in Finland
7. *Chemosphere* **60**, 854-869.

Kohlmeier L. & Kohlmeier M. (1995) Adipose tissue as a medium for
epidemiologic exposure assessment
7. *Environ.Health Perspect.* **103 Suppl 3**, 99-106.

Koppen G., Covaci A., Van Cleuvenbergen R., Schepens P., Winneke G.,
Nelen V., van Larebeke N., Vlietinck R., & Schoeters G. (2002) Persistent
organochlorine pollutants in human serum of 50-65 years old women in the
Flanders Environmental and Health Study (FLEHS). Part 1: Concentrations and
regional differences
2. *Chemosphere* **48**, 811-825.

Kraul I. & Karlog O. (1976) Persistent organochlorinated compounds in human
organs collected in Denmark 1972-73. *Acta Pharmacol.Toxicol.(Copenh)* **38**,
38-48.

Krieger N., Wolff M.S., Hiatt R.A., Rivera M., Vogelmann J., & Orentreich N.
(1994) Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among
white, black, and Asian women
57. *J Natl Cancer Inst* **86**, 589-599.

Kutz F.W., Wood P.H., & Bottimore D.P. (1991) Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. *Rev. Environ. Contam Toxicol.* **120**, 1-82.

Lackmann G.M., Angerer J., & Tollner U. (2000) Parental smoking and neonatal serum levels of polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene. *Pediatr. Res.* **47**, 598-601.

Laden F., Neas L.M., Spiegelman D., Hankinson S.E., Willett W.C., Ireland K., Wolff M.S., & Hunter D.J. (1999) Predictors of plasma concentrations of DDE and PCBs in a group of U.S. women. *Environ. Health Perspect.* **107**, 75-81.

Lazaro R., Herrera A., Conchello M.P., Arino A.A., Bayarri S., Yague C., & Peiro J.M. (1999) Levels of selected polychlorinated biphenyl congeners in total diet samples from Aragon, Spain
7. *J Food Prot.* **62**, 1054-1058.

Levine R. Recognized and possible effects of pesticides in humans. W.J.Hayes and E.R.Laws. 265-360. 1991. San Diego, Academic Press. Handbook of Pesticide Toxicology.
Ref Type: Report

Li Q.Q., Loganath A., Chong Y.S., Tan J., & Obbard J.P. (2006) Levels of persistent organic pollutant residues in human adipose and muscle tissues in Singapore
9. *J. Toxicol. Environ. Health A* **69**, 1927-1937.

Lilienthal H. & Winneke G. (1991) Sensitive periods for behavioral toxicity of polychlorinated biphenyls: determination by cross-fostering in rats
4. *Fundam. Appl. Toxicol* **17**, 368-375.

Lippman M.E., Huff K.K., Jakesz R., Hecht T., Kasid A., Bates S., & Dickson R.B. (1986) Estrogens regulate production of specific growth factors in hormone-dependent human breast cancer
4. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **464**, 11-16.

Long G. & Wineffordner J. Limit of Detection. A closer look to the IUPAC definition. *Anal Chem* **55**, 712-724. 1983.
Ref Type: Abstract

Longnecker M.P. & Rogan W.J. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* **260**, 652-656. 1998.
Ref Type: Abstract

Longnecker M.P., Rogan W.J., & Lucier G. (1997) The human health effects of DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) and PCBs (polychlorinated biphenyls)

and an overview of organochlorines in public health

17. *Annu.Rev Public Health* **18**, 211-244.

Looser R., Froescheis O., Cailliet G.M., Jarman W.M., & Ballschmiter K. (2000) The deep-sea as a final global sink of semivolatile persistent organic pollutants? Part II: Organochlorine pesticides in surface and deep-sea dwelling fish of the north and south Atlantic and the Monterey Bay Canyon (California)
4. *Chemosphere* **40**, 661-670.

López-Abente G. Cáncer en agricultores. Mortalidad proporcional y estudios caso-control con certificados de defunción. 1991. Madrid, Fondo de Investigación Sanitaria.

Ref Type: Report

Lopez-Carrillo L., Blair A., Lopez-Cervantes M., Cebrian M., Rueda C., Reyes R., Mohar A., & Bravo J. (1997) Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: a case-control study from Mexico
1. *Cancer Res.* **57**, 3728-3732.

Lopez-Carrillo L., Torres-Sanchez L., Lopez-Cervantes M., Blair A., Cebrian M.E., & Uribe M. (1999) The adipose tissue to serum dichlorodiphenyldichloroethane (DDE) ratio: some methodological considerations. *Environ.Res.* **81**, 142-145.

Lopez-Espinosa M.J., Granada A., Carreno J., Salvatierra M., Olea-Serrano F., & Olea N. (2007) Organochlorine pesticides in placentas from southern Spain and some related factors. *Placenta* **28**, 631-638.

Lopez-Navarrete. Exposición a xenobióticos estrogénicos y alteraciones congénitas de la anatomía del aparato genital masculino. 2000. Universidad de Granada.

Ref Type: Thesis/Dissertation

Lordo R.A., Dinh K.T., & Schwemberger J.G. (1996) Semivolatile organic compounds in adipose tissue: estimated averages for the US population and selected subpopulations
1. *Am.J.Public Health* **86**, 1253-1259.

Luzardo O.P., Goethals M., Zumbado M., Alvarez-Leon E.E., Cabrera F., Serra-Majem L., & Boada L.D. (2006) Increasing serum levels of non-DDT-derivative organochlorine pesticides in the younger population of the Canary Islands (Spain)
1. *Sci Total Environ* **367**, 129-138.

Maitre M.I., de la S.P., Lenardon A., Enrique S., & Marino F. (1994) Pesticide residue levels in Argentinian pasteurised milk
2. *Sci.Total Environ.* **155**, 105-108.

Mariottini M., Aurigi S., & Focardi S. Congener profile and toxicity assessment of polychlorinated biphenyls in human adipose tissue of Italians and Chileans. *Microchemical Journal* 67[1], 63-71. 2000.

Ref Type: Abstract

Martí Lloret J., Antó J., Santamaria J., Grimalt J., Olea N., & Porta M. Documentos de la IV Conferencia sobre Disruptores Endocrinos. Barcelona 1999. *Quadern CAPS* 29, 5-67. 2000.

Ref Type: Abstract

Martínez Linares V. & Wassermann M. Almacenamiento de DDT en el panículo adiposo de la población española. *Medicina y Seguridad del Trabajo* . 1966.

Ref Type: Abstract

Martinez M.P., Angulo R., Pozo R., & Jodral M. (1997) Organochlorine pesticides in pasteurized milk and associated health risks
2. *Food Chem Toxicol* **35**, 621-624.

McCready D., Aronson K.J., Chu W., Fan W., Vesprini D., & Narod S.A. (2004) Breast tissue organochlorine levels and metabolic genotypes in relation to breast cancer risk Canada

16. *Cancer Causes Control* **15**, 399-418.

McDougall D., Amore F., Cox G., & Crosby D. Guidelines for data acquisition and data quality evaluation in environmental chemistry. *Anal Chem* 52, 2242-2249. 1980.

Ref Type: Abstract

Menzie C.M. (1986) Hexachlorobenzene: uses and occurrence
1. *IARC Sci.Publ.* 13-22.

Mes J. (1990) Trends in the levels of some chlorinated hydrocarbon residues in adipose tissue of Canadians. *Environ.Pollut.* **65**, 269-278.

Mes J., Campbell D.S., Robinson R.N., & Davies D.J. (1977) Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide residues in adipose tissue of Canadians. *Bull.Environ.Contam Toxicol.* **17**, 196-203.

Miller W.R. & Sharpe R.M. Environmental oestrogens and human reproductive cancers. *Endocrine-related Cancer* 5, 89-96. 1998.

Ref Type: Abstract

Minh T.B., Watanabe M., Tanabe S., Yamada T., Hata J., & Watanabe S. (2000) Occurrence of Tris(4-chlorophenyl)methane, tris(4-chlorophenyl)methanol, and some other persistent organochlorines in Japanese human adipose tissue

5. *Environ.Health Perspect.* **108**, 599-603.

Molina C., Falcon M., Barba A., Camara M.A., Oliva J., & Luna A. (2005a) HCH and DDT residues in human fat in the population of Murcia (Spain)
1. *Ann.Agric.EnvIRON.Med.* **12**, 133-136.

Molina C., Falcon M., Barba A., Camara M.A., Oliva J., & Luna A. (2005b) HCH and DDT residues in human fat in the population of Murcia (Spain).
Ann.Agric.EnvIRON.Med. **12**, 133-136.

Moore R. & Peterson R. Reproductive and developmental toxicity of polychlorinated biphenyl: to what extent are the effects aryl-hydrocarbon receptor-independent? *Comments Toxicol* 5[4-5], 347-366. 1996.
Ref Type: Abstract

Moreno F.M., Jimenez T.M., Garrido F.A., Martinez Vidal J.L., Olea-Serrano F., & Olea N. (2004) Determination of organochlorine compounds in human biological samples by GC-MS/MS. *Biomed.Chromatogr.* **18**, 102-111.

Moreno-Frias M., Jimenez T.M., Garrido F.A., Martinez Vidal J.L., Olea-Serrano F., & Olea N. (2004) Determination of organochlorine compounds in human biological samples by GC-MS/MS. *Biomed.Chromatogr.* **18**, 102-111.

Moser G.A. & McLachlan M.S. (2001) The influence of dietary concentration on the absorption and excretion of persistent lipophilic organic pollutants in the human intestinal tract. *Chemosphere* **45**, 201-211.

Moysich K.B., Ambrosone C.B., Mendola P., Kostyniak P.J., Greizerstein H.B., Vena J.E., Menezes R.J., Swede H., Shields P.G., & Freudenheim J.L. (2002) Exposures associated with serum organochlorine levels among postmenopausal women from western New York State. *Am.J.Ind.Med.* **41**, 102-110.

Muller W.F., Hobson W., Fuller G.B., Knauf W., Coulston F., & Korte F. (1978) Endocrine effects of chlorinated hydrocarbons in rhesus monkeys
1. *Ecotoxicol.EnvIRON Saf* **2**, 161-172.

Munoz-de-Toro M., Beldomenico H.R., Garcia S.R., Stoker C., De Jesus J.J., Beldomenico P.M., Ramos J.G., & Luque E.H. (2006) Organochlorine levels in adipose tissue of women from a littoral region of Argentina. *Environ.Res.* **102**, 107-112.

Muscat J.E., Britton J.A., Djordjevic M.V., Citron M.L., Kemeny M., Busch-Devereaux E., Pittman B., & Stellman S.D. (2003) Adipose concentrations of organochlorine compounds and breast cancer recurrence in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* **12**, 1474-1478.

Mussalo-Rauhamaa H., Hasanen E., Pyysalo H., Antervo K., Kauppila R., & Pantzar P. (1990) Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer

patients

2. *Cancer* **66**, 2124-2128.

Naert C., Piette M., Bruneel N., & Van Peteghem C. (2006) Occurrence of polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in belgian human adipose tissue samples

10. *Arch. Environ. Contam Toxicol.* **50**, 290-296.

Nair R., Mandapati P., & Dureja M.P.K. DDT and HCH Load in Mothers and Their Infants in Delhi, India. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **56**, 58-64. 1996.

Ref Type: Abstract

Nakata H., Nasu T., Abe S., Kitano T., Fan Q., Li W., & Ding X. (2005) Organochlorine contaminants in human adipose tissues from China: mass balance approach for estimating historical Chinese exposure to DDTs

1. *Environ. Sci. Technol.* **39**, 4714-4720.

Ohi G. (1999) [Endocrine disrupting chemicals and carcinogenicity]. *Gan To Kagaku Ryoho* **26**, 263-268.

Olaya-Contreras P., Rodriguez-Villamil J., Posso-Valencia H.J., & Cortez J.E. (1998) Organochlorine exposure and breast cancer risk in Colombian women

1. *Cad. Saude Publica* **14 Suppl 3**, 125-132.

Olea N., Fernandez M.F., Araque P., & Olea-Serrano MF. Perspectivas en disrupción endocrina. *Gac Sanit* 16[261], 267. 2002.

Ref Type: Abstract

Olea N., Fernandez M.F., & Martin-Olmedo P. (2001a) Endocrine Disrupters. The Case of oestrogenic xenobiotics. *Rev Salud Ambient* **1**, 6-11.

Olea N., Fernandez M.F., & Martin-Olmedo P. (2001b) Endocrine Disrupters. The Case of oestrogenic xenobiotics II: Synthetic oestrogens. *Rev. Salud Ambient* **1**, 64-72.

Olea N., Fernandez M.F., & Rivas A. Evaluación de la disrupción endocrina. De la Peña, E and Gómez E. 2000. Monografía SESA/AET.

Ref Type: Report

Olea N., Olea-Serrano F., Lardelli-Claret P., Rivas A., & Barba-Navarro A. (1999) Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. *Toxicol. Ind. Health* **15**, 151-158.

Olea N. & Olea-Serrano M.F. (1996) Oestrogens and the environment

1. *Eur J Cancer Prev.* **5**, 491-496.

Paris-Pombo A., Aronson K.J., Woolcott C.G., & King W.D. (2003) Dietary predictors of concentrations of polychlorinated biphenyls in breast adipose

tissue of women living in Ontario, Canada

1. *Arch. Environ. Health* **58**, 48-54.

Parzefall W. (2002) Risk assessment of dioxin contamination in human food

2. *Food Chem. Toxicol.* **40**, 1185-1189.

Payne J., Scholze M., & Kortenkamp A. (2001) Mixtures of four organochlorines enhance human breast cancer cell proliferation

3. *Environ. Health Perspect.* **109**, 391-397.

Pazos P, Olea-Serrano MF, Zuluaga A, & Olea N. Endocrine Disrupting Chemicals: Xenoestrogens. *Med. Biol. Environ. Int. J.* 26[41], 47. 1998.

Ref Type: Abstract

Perez de Ciria J., Samanes A., Gil E., Fraile P., Gariosain V., & Martinez C.

Estudio de plaguicidas organoclorados en suero de aplicadores. Primeras Jornadas Nacionales sobre Hexaclorobenceno. 1988. 123-130. 1990.

Promociones y Publicaciones Universitarias (PPU). Primeras Jornadas Nacionales sobre Hexaclorobenceno.

Ref Type: Report

Phillips L.J. & Birchard G.F. (1991) Regional variations in human toxics exposure in the USA: an analysis based on the National Human Adipose Tissue Survey. *Arch. Environ. Contam Toxicol.* **21**, 159-168.

Planas J., Gomez-Catalan J., To-Figueras J., Sabroso M., Camps C., & Corbella J. Residuos de hexaclorobenceno en el tejido adiposo de la población de Cataluña. 143-159. 1990. I Jornadas Nacionales de Hexaclorobenceno. Barcelona (España).

Ref Type: Report

Poon B.H., Leung C.K., Wong C.K., & Wong M.H. (2005) Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in human adipose tissue and breast milk collected in Hong Kong

2. *Arch. Environ. Contam Toxicol.* **49**, 274-282.

Porta M., Zumeta E., Ruiz L., Jarrod M., Malats N., Marco E., Carrato A., Real F.X., & Grimalt J.O. The influence of age and gender on serum concentrations of p,p'-DDE and the DDT/DDE ratio in subjects with exocrine pancreatic cancer. *Organohalogen compounds* [59], 351-354. 2002a.

Ref Type: Abstract

Porta M. (2001) Role of organochlorine compounds in the etiology of pancreatic cancer: a proposal to develop methodological standards

1. *Epidemiology* **12**, 272-276.

Porta M., Kogevinas M., Zumeta E., Sunyer J., Ribas-Fito N., Ruiz L., Jariod M., Vioque J., Alguacil J., Martin P., Malats N., & Ayude D. (2002b) [Concentrations of persistent toxic compounds in the Spanish population: a puzzle without pieces and the protection of public health]. *Gac.Sanit.* **16**, 257-266.

Porta M., Zumeta E., Ruiz L., Sunyer J., Kogevinas M., Ribas N., & Jariod M. (2003a) Persistent toxic substances and public health in Spain. *Int.J Occup.Environ.Health* **9**, 112-117.

Porta M., Zumeta E., Ruiz L., Sunyer J., Kogevinas M., Ribas N., & Jariod M. (2003b) Persistent toxic substances and public health in Spain
22. *Int.J Occup.Environ.Health* **9**, 112-117.

Quintana J., Marti I., & Ventura F. (2001) 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
18. *J Chromatogr.A* **938**, 3-13.

Raaschou-Nielsen O., Pavuk M., Leblanc A., Dumas P., Philippe W.J., Olsen A., Tjonneland A., Overvad K., & Olsen J.H. (2005) Adipose organochlorine concentrations and risk of breast cancer among postmenopausal Danish women. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* **14**, 67-74.

Ralph J.L., Orgebin-Crist M.C., Lareyre J.J., & Nelson C.C. (2003) Disruption of androgen regulation in the prostate by the environmental contaminant hexachlorobenzene
1. *Environ Health Perspect.* **111**, 461-466.

Rasmussen T.H., Nielsen F., Andersen H.R., Nielsen J.B., Weihe P., & Grandjean P. (2003) Assessment of xenoestrogenic exposure by a biomarker approach: application of the E-Screen bioassay to determine estrogenic response of serum extracts
2. *Environ.Health* **2**, 12.

Rathinam Xavier, K.Rekha, & K.L.Bairy. **Health Perspective of Pesticide Exposure and Dietary Management.** *Mal J Nutr* 10[1], 39-51. 2004.
Ref Type: Abstract

Ribas-Fito N., Sunyer J., Sala M., & Grimalt J.O. (2003) [Changes in concentrations of organochloride compounds in women from Flix, Tarragona [Spain]]
1. *Gac.Sanit.* **17**, 309-311.

Ritter L., Solomon K.R., & Forget J. Persistent Organic Pollutants. An assesing report on: DDT-Aldrin-Dieldrin-Endrin-Chlordane-Heptachlor-Hexachlorobenzene-Mirex-Toxaphene-Polychlorinated Biphenyls-Dioxins and Furans. 1996. Second Meeting of the Intersessional Group of the International

programme on Chemical Safety (IPCS) persistent organic pollutants assessing report.

Ref Type: Report

Rivas A., Fernandez M.F., Cerrillo I., Ibarluzea J., Olea-Serrano M.F., Pedraza V., & Olea N. (2001) Human exposure to endocrine disrupters: standardisation of a marker of estrogenic exposure in adipose tissue. *APMIS* **109**, 185-197.

Robinson P.E., Mack G.A., Remmers J., Levy R., & Mohadjer L. (1990) Trends of PCB, hexachlorobenzene, and beta-benzene hexachloride levels in the adipose tissue of the U.S. population

1. *Environ Res.* **53**, 175-192.

Rogan W.J. & Chen A. (2005) Health risks and benefits of bis(4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT). *Lancet* **366**, 763-773.

Rusiecki J.A., Matthews A., Sturgeon S., Sinha R., Pellizzari E., Zheng T., & Baris D. (2005) A correlation study of organochlorine levels in serum, breast adipose tissue, and gluteal adipose tissue among breast cancer cases in India

1. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**, 1113-1124.

Ryan J.J. Analytical Procedures to Determine PCDFs/PCDDs/Coplanar PCBs in Small Volumes of Whole Blood. Food Research Division, Health and Welfare Canada Ottawa, Ontario, Canada . 1991.

Ref Type: Abstract

Rylander L., Stromberg U., & Hagmar L. (2000) Lowered birth weight among infants born to women with a high intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds

20. *Chemosphere* **40**, 1255-1262.

Safe S., Bandiera S., Sawyer T., Robertson L., Safe L., Parkinson A., Thomas P.E., Ryan D.E., Reik L.M., Levin W., & . (1985) PCBs: structure-function relationships and mechanism of action

2. *Environ Health Perspect.* **60**, 47-56.

Sala M., Sunyer J., Herrero C., To-Figueras J., & Grimalt J. (2001) Association between serum concentrations of hexachlorobenzene and polychlorobiphenyls with thyroid hormone and liver enzymes in a sample of the general population

2. *Occup. Environ Med.* **58**, 172-177.

Sala M., Sunyer J., Otero R., Santiago-Silva M., Camps C., & Grimalt J. (1999b) Organochlorine in the serum of inhabitants living near an electrochemical factory. *Occup. Environ. Med.* **56**, 152-158.

Sala M., Sunyer J., Otero R., Santiago-Silva M., Camps C., & Grimalt J. (1999a) Organochlorine in the serum of inhabitants living near an electrochemical

factory

39. *Occup. Environ Med.* **56**, 152-158.

Sanz-Gallardo I., Guallar E., van T.P., Longnecker M.P., Strain J.J., Martin B.C., Kardinaal A.F., Fernandez-Crehuet J., Thamm M., Kohlmeier L., Kok F.J., & Martin-Moreno J.M. (1999) Determinants of p,p-dichlorodiphenyldichloroethane (DDE) concentration in adipose tissue in women from five European cities. *Arch. Environ. Health* **54**, 277-283.

Sasaki K., Ishizaka T., Suzuki T., Takeda M., & Uchiyama M. (1991) Accumulation levels of organochlorine pesticides in human adipose tissue and blood

1. *Bull. Environ. Contam Toxicol.* **46**, 662-669.

Schechter A., Stanley J., Boggess K., Masuda Y., Mes J., Wolff M., Furst P., Furst C., Wilson-Yang K., & Chisholm B. (1994) Polychlorinated biphenyl levels in the tissues of exposed and nonexposed humans

17. *Environ. Health Perspect.* **102 Suppl 1**, 149-158.

Schepens P.J., Covaci A., Jorens P.G., Hens L., Scharpe S., & van Larebeke N. (2001) Surprising findings following a Belgian food contamination with polychlorobiphenyls and dioxins

64. *Environ Health Perspect* **109**, 101-103.

Schildkraut J.M., mark-Wahnefried W., DeVoto E., Hughes C., Laseter J.L., & Newman B. (1999) Environmental contaminants and body fat distribution.

Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. **8**, 179-183.

Schuhmacher M., Domingo J.L., Hagberg J., & Lindstrom G. (2004) PCDD/F and non-ortho PCB concentrations in adipose tissue of individuals living in the vicinity of a hazardous waste incinerator

13. *Chemosphere* **57**, 357-364.

SCPOP. Final act of the Conference of Plenipotentiaries on the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. 2001. Conference of Plenipotentiaries on the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants.

Ref Type: Report

Scribner J.D. & Mottet N.K. (1981) DDT acceleration of mammary gland tumors induced in the male Sprague-Dawley rat by 2-acetamidophenanthrene

7. *Carcinogenesis* **2**, 1235-1239.

SCTEE. Report on an opinion on human and wildlife health effects of endocrine disrupting chemicals; with emphasis on wildlife and on eco-toxicology test methods. Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment.

1993. Bruselas, Directorate General for Consumer Policy and Consumer Health

Protection.

Ref Type: Report

Sharpe R.M. (1995) Reproductive biology. Another DDT connection

1. *Nature* **375**, 538-539.

Siddiqui M.K., Anand M., Mehrotra P.K., Sarangi R., & Mathur N. (2005)

Biomonitoring of organochlorines in women with benign and malignant breast disease. *Environ.Res.* **98**, 250-257.

Smeds A. & Saukko P. (2001) Identification and quantification of polychlorinated biphenyls and some endocrine disrupting pesticides in human adipose tissue from Finland

4. *Chemosphere* **44**, 1463-1471.

Smith A.G., Dinsdale D., Cabral J.R., & Wright A.L. (1987) Goitre and wasting induced in hamsters by hexachlorobenzene

2. *Arch.Toxicol.* **60**, 343-349.

Sohoni P. & Sumpter J.P. (1998) Several environmental oestrogens are also anti-androgens

1. *J Endocrinol.* **158**, 327-339.

Sonnenschein C., Soto A.M., Fernandez M.F., Olea N., Olea-Serrano M.F., & Ruiz-Lopez M.D. (1995) Development of a marker of estrogenic exposure in human serum

1. *Clin.Chem* **41**, 1888-1895.

Soto A.M., Fernandez M.F., Luizzi M.F., Oles Karasko A.S., & Sonnenschein C. (1997) Developing a marker of exposure to xenoestrogen mixtures in human serum

3. *Environ Health Perspect.* **105 Suppl 3**, 647-654.

Soto A.M., Sonnenschein C., Chung K.L., Fernandez M.F., Olea N., & Serrano F.O. (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ.Health Perspect.* **103 Suppl 7**, 113-122.

Soto A., Lin T., Justicia H., Silvia RM, & Sonnenschein C. (1992) An "In Culture" Bioassay to Assess the Estrogenicity of Xenobiotics (E-SCREEN). Princetown Scientific, Princetown, NJ.

Soule H., Vazquez J., Long A, Albert S., & Brennan M. A human cell line from a pleural effusion derived from a breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* **51**, 1400-1413. 1973.

Ref Type: Thesis/Dissertation

Steinmetz R., Young P.C., Caperell-Grant A., Gize E.A., Madhukar B.V., Ben Jonathan N., & Bigsby R.M. (1996) Novel estrogenic action of the pesticide residue beta-hexachlorocyclohexane in human breast cancer cells

1. *Cancer Res.* **56**, 5403-5409.

Stellman S.D., Djordjevic M.V., Muscat J.E., Gong L., Bernstein D., Citron M.L., White A., Kemeny M., Busch E., & Nafziger A.N. (1998) Relative abundance of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose tissue and serum of women in Long Island, New York

1. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **7**, 489-496.

Tanabe S., Falandysz J., Higaki T., Kannan K., & Tatsukawa R. (1993) Polychlorinated biphenyl and organochlorine insecticide residues in human adipose tissue in Poland. *Environ. Pollut.* **79**, 45-49.

Teschke K., Kelly S.J., Wiens M., Hertzman C., Ward H.D., Ward J.E., & Van Oostdam J.C. (1993a) Background levels of PCBs in residents of British Columbia, Canada

8. *Bull. Environ. Contam Toxicol.* **50**, 842-851.

Teschke K., Kelly S.J., Wiens M., Hertzman C., Ward H.D., Ward J.E., & Van Oostdam J.C. (1993b) Background levels of PCBs in residents of British Columbia, Canada

8. *Bull. Environ. Contam Toxicol.* **50**, 842-851.

To-Figueras J., Barrot C., Rodamilans M., Gomez-Catalan J., Torra M., Brunet M., Sabater F., & Corbella J. (1995) Accumulation of hexachlorobenzene in humans: a long standing risk

5. *Hum. Exp. Toxicol.* **14**, 20-23.

To-Figueras J., Rodamilans M., Gomez J., & Corbella J. (1986) Hexachlorobenzene residues in the general population of Barcelona (Spain)

2. *IARC Sci Publ.* 147-148.

Tobin P. (1986) Known and potential sources of hexachlorobenzene. *IARC Sci. Publ.* 3-11.

Toppari J., Larsen J.C., Christiansen P., Giwercman A., Grandjean P., Guillette L.J., Jr., Jegou B., Jensen T.K., Jouannet P., Keiding N., Leffers H., McLachlan J.A., Meyer O., Muller J., Rajpert-De Meyts E., Scheike T., Sharpe R., Sumpter J., & Skakkebaek N.E. (1996) Male reproductive health and environmental xenoestrogens

5. *Environ Health Perspect.* **104 Suppl 4**, 741-803.

Turusov V., Rakitsky V., & Tomatis L. (2002) Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. *Environ. Health Perspect.* **110**, 125-128.

Ulrich E., Caperell-Grant A., Jung S., Hites R., & Bigsby R.M. Environmental xenoestrogen tissue concentrations correlated to biological responses in mice. *Environ.Health Perspect* 109, 302-303. 2001.

Ref Type: Abstract

UNEP. Environmental Health Criteria. 124 Lindane. 1991. United Nations Environment Programme. International Programme on Chemical Safety.

Ref Type: Report

UNEP. Inventory of Information Sources on Chemicals. Persistent Organic Pollutants. 1999.

Ref Type: Report

UNEP. Regionally Based Assessment of Persistent Toxic Substances. Mediterranean Regional Report. 2003. **United Nations Environment Programme on Chemicals.**

Ref Type: Report

Urieta I., Jalon M., & Eguilero I. (1996) Food surveillance in the Basque Country (Spain). II. Estimation of the dietary intake of organochlorine pesticides, heavy metals, arsenic, aflatoxin M1, iron and zinc through the Total Diet Study, 1990/91

15. *Food Addit.Contam* **13**, 29-52.

Vaclavik E., Tjonneland A., Stripp C., Overvad K., Weber J-P., & Raaschou-Nielsen O. Organochlorines in Danish women: Predictors of adipose tissue concentrations. *Environ.Res.* 100[3], 363-370. 2006.

Ref Type: Abstract

Van Velsen F.L., Danse L.H., Van Leeuwen F.X., Dormans J.A., & Van Logten M.J. (1986) The subchronic oral toxicity of the beta-isomer of hexachlorocyclohexane in rats

1. *Fundam.Appl.Toxicol* **6**, 697-712.

van't Veer P., Lobbezoo I.E., Martin-Moreno J.M., Guallar E., Gomez-Aracena J., Kardinaal A.F., Kohlmeier L., Martin B.C., Strain J.J., Thamm M., van Zoonen P., Baumann B.A., Huttunen J.K., & Kok F.J. (1997) DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study

4. *BMJ* **315**, 81-85.

Villalobos M., Olea N., Brotons J.A., Olea-Serrano M.F., Ruiz de Almodovar J.M., & Pedraza V. (1995) The E-screen assay: a comparison of different MCF7 cell stocks

8. *Environ.Health Perspect.* **103**, 844-850.

Waliszewski S.M., Aguirre A.A., Infanzon R.M., & Siliceo J. (2000) Partitioning coefficients of organochlorine pesticides between mother blood serum and umbilical blood serum. *Bull. Environ. Contam Toxicol.* **65**, 293-299.

Waliszewski S.M., Pardo S., V, Infanzon R.M., & Rivera J. (1995) Determination of organochlorine pesticide residues in human adipose tissue: 1992 study in Mexico
1. *Bull. Environ. Contam Toxicol.* **55**, 43-49.

Waliszewski S.M., Pardo V.T., Chantiri J.N., Infanzon R.M., & Rivera J. (1996) Organochlorine pesticide residues in adipose tissue of Mexicans
4. *Sci. Total Environ.* **181**, 125-131.

Walker K., Vallero D.A., & Lewis R.G. (1999) Factors Influencing the Distribution of Lindane and Other Hexachlorocyclohexanes in the Environment. *Environmental Science & Technology* **33**, 4373-4378.

Weiss J. Human exposure to persistent organic pollutants. 2006. Sweden, Department of Environmental Chemistry. Stockholm University.
Ref Type: Report

Weybridge: European Commission. European Workshop on Impact of endocrine disruptors on human health and wildlife. 1996.
Ref Type: Report

WHO. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. World Health Organisation. 854. 1995a.
Ref Type: Report

WHO. Physical Status: The use and Interpretation of Anthropometry. 1995b. Geneva, World Health Organisation. WHO Technical Report Series.
Ref Type: Report

WHO (2000) Chapter 5.10 Polychlorinated biphenyls (PCBs). In: WHO Regional Office for Europe Air Quality Guidelines.

WHO Regional Office for Europe (2000) Chapter 5.10 Polychlorinated biphenyls (PCBs). In: *Air Quality Guidelines - Second Edition*.

Williams D.T., LeBel G.L., & Junkins E. (1984) A comparison of organochlorine residues in human adipose tissue autopsy samples from two Ontario municipalities. *J. Toxicol. Environ. Health* **13**, 19-29.

Willman E.J., Hertz-Picciotto I., Keller J.A., Martinez E., & Charles M.J. (2001) A reproducible approach to the reporting of organochlorine compounds in epidemiologic studies
1. *Chemosphere* **44**, 1395-1402.

Wingfors H., Lindstrom G., van Bavel B., Schuhmacher M., & Hardell L. (2000) Multivariate data evaluation of PCB and dioxin profiles in the general population in Sweden and Spain
2. *Chemosphere* **40**, 1083-1088.

Wolff M.S. & Anderson H.A. (1999) Correspondence re: J. M. Schildkraut et al., Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 8: 179-183, 1999. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **8**, 951-952.

Wolff M.S. & Toniolo P.G. (1995) Environmental organochlorine exposure as a potential etiologic factor in breast cancer
1. *Environ Health Perspect.* **103 Suppl 7**, 141-145.

Woodruff T., Wolff M.S., Davis D.L., & Hayward D. (1994) Organochlorine exposure estimation in the study of cancer etiology. *Environ Res.* **65**, 132-144.

World Health Organisation. Dicofol. 1996. WHO/FAO DATA SHEETS ON PESTICIDES No.81.
Ref Type: Report

Xue N. & Xu X. (2006) Composition, distribution, and characterization of suspected endocrine-disrupting pesticides in Beijing GuanTing Reservoir (GTR)
1. *Arch. Environ. Contam Toxicol.* **50**, 463-473.

Zheng T., Holford T.R., Mayne S.T., Tessari J., Owens P.H., Zahm S.H., Zhang B., Dubrow R., Ward B., Carter D., & Boyle P. (1999) Environmental exposure to hexachlorobenzene (HCB) and risk of female breast cancer in Connecticut. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **8**, 407-411.

Zumbado M., Goethals M., varez-Leon E.E., Luzardo O.P., Cabrera F., Serra-Majem L., & Dominguez-Boada L. (2005) Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Islands (Spain). *Sci. Total Environ.* **339**, 49-62.

VIII. Anexo I

Adjunto se anexa el cuestionario epidemiológico aplicado a los sujetos de estudio.

CUESTIONARIO EPIDEMIOLÓGICO

Hospital:	
Servicio:	
Identificación:	
Código:	
Entrevistador:	

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se le invita a participar en un estudio descriptivo sobre salud y factores ambientales. La participación es totalmente voluntaria.

Algunas preguntas podrían ser un poco difíciles de contestar pero le pedimos que conteste tan precisamente como le sea posible.

La información que usted da se mantendrá en completa confidencialidad y su nombre no será registrado junto con sus respuestas.

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: _____

A. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS		
1. ¿Cuándo nació?		
Día, mes, año: ____/____/19____	Edad*:	
2. Sexo*:		
3. ¿Dónde vive?		
Localidad:	Código postal:	Teléfono:
4. ¿Cuánto tiempo lleva viviendo en ese lugar? años		
5. ¿Está su residencia próxima a un lugar con invernaderos?		
1. Sí		
2. No (Ir a la pregunta 7)		
999. NS/NC (ir a la pregunta 7)		
6. ¿A qué distancia?		
7. ¿Está su residencia próxima a una zona con actividad agrícola?		
Sí		
No (Ir a la pregunta 9)		
999. NS/NC (Ir a la pregunta 9)		
8. ¿A qué distancia?		
9. ¿Está su residencia próxima a una zona con alguna actividad industrial?		
1. Sí		
2. No (Ir a la pregunta 12)		
999. NS/NC (Ir a la pregunta 12)		
10. ¿Qué tipo de actividad industrial? (garaje, papelera,...)		

11. ¿A qué distancia?			
metros			
12. ¿Podría decir en qué otros lugares ha vivido en los últimos diez años?			
Localidad	Provincia	CP:	Tiempo:.....años
Localidad	Provincia	CP:	Tiempo:.....años
Localidad	Provincia	CP:	Tiempo:.....años
13. ¿Vivió cerca de un lugar con invernaderos?			
1. Sí			
2. No (Ir a la pregunta 16)			
999. NS/NC (Ir a la pregunta 16)			
14. ¿A qué distancia?			
15. ¿Durante cuanto tiempo vivió allí?			
años			
16. ¿Estuvo su residencia próxima a una zona con actividad agrícola?			
Sí			
No (Ir a la pregunta 19)			
999. NS/NC (Ir a la pregunta 19)			
17. ¿A qué distancia?			
18. ¿Durante cuanto tiempo vivió allí?			
años			
19. ¿Estuvo su residencia próxima a una zona con alguna actividad industrial?			
Sí			
No (Ir a la pregunta 23)			
999. NS/NC (Ir a la pregunta 23)			

20. ¿Qué tipo de actividad industrial?
21. ¿A qué distancia?
22. ¿Durante cuánto tiempo vivió allí? años
23. ¿Pasa parte del año viviendo cerca de invernaderos, zona agrícola o zona con actividad industrial? Sí 2. No (Ir a la pregunta 27) 999. NS/NC (Ir a la pregunta 27)
24. ¿Qué tipo de actividad? Invernaderos (Ir a pregunta 26) Zona agrícola (Ir a pregunta 26) Actividad industrial
25. ¿Qué tipo de actividad industrial?
26. ¿Cuánto tiempo pasa allí? (P.e. el verano,...) meses
27. ¿A qué distancia se encuentra su segunda residencia de alguno de estos lugares?

28. ¿Podría indicar sus ocupaciones durante los últimos diez años?	29. ¿Cuánto tiempo se dedicó a cada una de ellas?
1. _____	meses
2. _____	meses
3. _____	meses
4. _____	meses
5. _____	meses
6. _____	meses
7. _____	meses
8. _____	meses
9. _____	meses
10. _____	meses

<p>33. ¿Cuál es su categoría profesional?</p> <ol style="list-style-type: none">0. Fuerzas armadas1. Dirección de empresas y de administraciones públicas2. Técnicos y profesionales científicos e intelectuales3. Técnicos y profesionales de apoyo4. Empleados de tipo administrativo5. Trabajadores de los servicios de restauración, personales protección, vendedores de los comercios6. Trabajadores cualificados en la agricultura y en la pesca7. Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras, la construcción y la minería8. Operadores de instalaciones y maquinaria y montadores9. Trabajadores no cualificados	<p>34. ¿Cuál es la categoría profesional de su cónyuge?</p> <ol style="list-style-type: none">0. Fuerzas armadas1. Dirección de empresas y de administraciones públicas2. Técnicos y profesionales científicos e intelectuales3. Técnicos y profesionales de apoyo4. Empleados de tipo administrativo5. Trabajadores de los servicios de restauración, personales protección, vendedores de los comercios6. Trabajadores cualificados en la agricultura y en la pesca7. Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras, la construcción y la minería8. Operadores de instalaciones y maquinaria y montadores9. Trabajadores no cualificados
---	---

<p>35. ¿Qué estudios tiene usted?</p> <p>1 No sabe leer ni escribir 2 Primaria incompleta 3 Primaria 4 Formación profesional o Bachiller 5 Diplomado 6 Licenciatura 7 Postgrado (doctor, master,...) 999. NS/NC</p>	<p>36. ¿Qué estudios tiene su cónyuge?</p> <p>1 No sabe leer ni escribir 2 Primaria incompleta 3 Primaria 4 Formación profesional o Bachiller 5 Diplomado 6 Licenciatura 7 Postgrado (doctor, master,...) 999. NS/NC</p>
---	--

B. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS
38. ¿Cuánto mide? cm
39. ¿Cuánto pesa? kg
40. ¿Cree que ha perdido peso en los últimos 12 meses? Sí No (Ir a la pregunta 43) NS/NC (ir a la pregunta 43)
41. ¿Cuánto? Menos de 4 kilos Entre 4-6 kilos Más de 6 kilos NS/NC

42. ¿Cuál cree que ha sido la causa de la pérdida de peso?

C. CONDICIONES DE SALUD			
43. ¿Ha tenido alguna de las enfermedades siguientes? (En caso de respuesta negativa ir a la pregunta 45)			44. ¿Por cuánto tiempo?
-1. Hipertensión	1. Sí	0. No	meses
2. Artritis	2. Sí	0. No	meses
3. Alergias	3. Sí	0. No	meses
4. Diabetes	4. Sí	0. No	meses
5. Úlcera gastrointestinal	5. Sí	0. No	meses
6. Cataratas	6. Sí	0. No	meses
7. Afección cutánea	7. Sí	0. No	meses
8. Embolia	8. Sí	0. No	meses
9. Afección cardíaca	9. Sí	0. No	meses
10. Asma	10. Sí	0. No	meses
11. Afección tracto urinario	11. Sí	0. No	meses
12. Estreñimiento	12. Sí	0. No	meses
13. Varices	13. Sí	0. No	meses
14. Bronquitis crónica	14. Sí	0. No	meses
15. Hipercolesterolemia	15. Sí	0. No	meses
16. Depresión, Ansiedad	16. Sí	0. No	meses
17. Otras: (especificar cuál)	17. Sí	0. No	meses
999. NS/NC		999	NS/NC 999
45. ¿Con qué frecuencia acude al dentista? Ni siquiera 1 vez al año 1 vez al año 1 vez cada 6 meses Más de 1 vez cada 6 meses			

46. ¿Le han puesto alguna vez un empaste? Sí No (Ir a la pregunta 49) NS/NC (Ir a la pregunta 49)		
47. Si contestó SÍ, por favor especifique:		
Tipo	<u>Amalgama</u>	<u>Composite</u>
Número de empastes		
48. ¿Cuánto tiempo hace desde que le pusieron un empaste por última vez? meses		
49. ¿Ha consumido algún medicamento durante los 3 últimos meses? Sí No (Ir a la pregunta 53) NS/NC (Ir a la pregunta 53)		
Si contestó SÍ, por favor especifique:		
50. Nombre de la medicación:	51. Para qué enfermedad:	52. Dosis:

53. ¿Ha consumido medicamentos, vitaminas o minerales en los 7 días anteriores al ingreso?

Sí

No (Ir a la pregunta 55)

NS/NC (Ir a la pregunta 55)

54. ¿Cuáles?

D. HISTORIA REPRODUCTIVA

(para mujeres, hombres ir a la pregunta 65)

55. ¿Ha utilizado alguna vez anticonceptivos orales?

Sí

No (Ir a la pregunta 58)

NS/NC (Ir a la pregunta 58)

¿A qué edad comenzó a utilizarlos?

años

57. ¿Durante cuánto tiempo (en años) los ha utilizado?

(si ha sido por periodos, sumar todos ellos)

años

58. ¿Ha tenido alguna regla en los últimos doce meses?

Sí (Ir a la pregunta 64)

No

NS/NC

59. ¿Ha tomado y/o toma hormonas (estrógenos y/o progesterona) para el tratamiento de la menopausia? Sí No (Ir a la pregunta 64) NS/NC (Ir a la pregunta 64)
60. ¿A qué edad comenzó a tomarlas? años
61. ¿Durante cuánto tiempo las ha tomado? meses
62. ¿Qué tipo de hormonas toma? Vía oral Vía intramuscular Cremas NS/NC
63. ¿Puede decir el nombre?
64. ¿Cuántos embarazos ha tenido?
(hombres y mujeres) ¿Ha tenido hijos? Sí No (Ir a la pregunta 72) 999. NS/NC (Ir a la pregunta 72)
66. En caso afirmativo, ¿Cuántos hijos?

67. (Sólo mujeres, hombres ir a pregunta 68) ¿Cuál es la fecha de su último parto?

68. ¿Han tenido sus hijos algún problema de salud al nacer?

Sí

No (Ir a la pregunta 70 las mujeres y a la 72 los hombres)

NS/NC (Ir a la pregunta 70 las mujeres y a la 72 los hombres)

69. En caso afirmativo, ¿podría especificar de qué tipo?

70. (Sólo para mujeres) ¿Ha amamantado a sus hijos?

Sí

No (Ir a la pregunta 72)

NS/NC (Ir a la pregunta 72)

71. En caso afirmativo, ¿Cuántos meses de promedio?

meses

D. ESTILOS DE VIDA
72. ¿Fuma usted actualmente? Sí No (Ir a la pregunta 74) NS/NC (Ir a la pregunta 74)
73. En caso afirmativo, ¿con qué frecuencia? Muy pocas veces (1 cigarrillo al mes) Ocasionalmente (1-3 cigarrillos semanales) Moderadamente (2-4 cigarrillos diarios) Mucho (más de 10 cigarrillos diarios)
74. ¿Ha fumado con anterioridad? Sí Nunca (Ir a la pregunta 76) NS/NC (Ir a la pregunta 76)
75. En caso afirmativo, ¿Con qué frecuencia fumaba en el pasado? Muy pocas veces (1 cigarrillo al mes) Ocasionalmente (1-3 cigarrillos semanales) Moderadamente (2-4 cigarrillos diarios) Mucho (más de 10 cigarrillos diarios)
¿Podría decirme qué cantidad de las bebidas siguientes suele consumir a la semana?
76. Cerveza nº _____ bebidas a la semana (1 tubo = 1 bebida) 999. NS/NC
77. Vino nº _____ bebidas a la semana (1 vaso = 1 bebida) 999. NS/NC
78. Licores nº _____ bebidas a la semana (1 cubata = 3 bebidas) 999. NS/NC

E. ASPECTOS RELACIONADOS CON LA DIETA
79. ¿Qué tipo de agua bebe? Agua del grifo Agua mineral (Ir a la pregunta 81) Ambas NS/NC (Ir a la pregunta 82)
80. ¿Qué tipo de agua del grifo? De la red De un pozo
81. ¿Qué agua mineral?
82. ¿Cuánta agua bebe? vasos/día
83. ¿Qué tipo de agua utiliza para cocinar? Agua del grifo Agua mineral (Ir a la pregunta 85) Ambas NS/NC (Ir a la pregunta 86)
84. ¿Qué tipo de agua del grifo? De la red De un pozo
85. ¿Qué agua mineral?

86. ¿Con qué frecuencia come pescado y marisco? Nunca Menos de una vez por semana Una vez por semana Dos veces por semana Mas de dos veces por semana NS/NC
87. ¿Qué tipo de pescado consume mas frecuentemente? Pescado azul Pescado blanco Indistintamente NS/NC
88. ¿Con qué frecuencia consume productos lácteos? (no queso) Nunca Dos veces por semana o menos Mas de dos veces por semana Todos los días NS/NC
89. ¿Qué tipo de leche consume? Entera Semidesnatada Desnatada NS/NC
90. ¿Cuánta leche toma al día? vasos/día

<p>91. ¿Con qué frecuencia come queso?</p> <p>Nunca</p> <p>Dos veces por semana o menos</p> <p>Más de dos veces por semana</p> <p>Todos los días</p> <p>NS/NC</p>
<p>92. ¿Qué tipo de queso consume mas frecuentemente?</p> <p>Fresco</p> <p>Curado/Semicurado</p> <p>Indistintamente</p> <p>NS/NC</p>
<p>93. ¿Con qué frecuencia consume embutidos y fiambres?</p> <p>Nunca</p> <p>Dos veces por semana o menos</p> <p>Más de dos veces por semana</p> <p>Todos los días</p> <p>NS/NC</p>
<p>94. ¿Qué consume con mayor frecuencia?</p> <p>Embutido</p> <p>Fiambre</p>
<p>95. ¿Con qué frecuencia come carne?</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez por semana</p> <p>Una vez por semana</p> <p>Dos veces por semana</p> <p>Mas de dos veces por semana</p> <p>NS/NC</p>

96. ¿Qué tipo de carne consume más frecuentemente?

Pollo

Cerdo

Vacuno

Ovino

Indistintamente

Otros

NS/NC

97. ¿Con qué grasa cocina habitualmente?

Aceite de oliva

Otros aceites vegetales

Grasa animal

Indistintamente

NS/NC

98. ¿Consume mantequilla y/o margarina?

Mantequilla

Margarina

Indistintamente

Nunca

NS/NC

99. ¿Con que frecuencia consume mantequilla y/o margarina?

Nunca

Una vez por semana

Tres-cuatro veces por semana

Una vez al día

Mas de una vez al día

NS/NC

<p>100. ¿Con qué frecuencia come legumbres? (lentejas, garbanzos,...)</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez por semana</p> <p>Una vez por semana</p> <p>Dos veces por semana</p> <p>Mas de dos veces por semana</p> <p>NS/NC</p>
<p>101. ¿Con qué frecuencia come verduras cocinadas?</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez por semana</p> <p>Una vez por semana</p> <p>Dos veces por semana</p> <p>Mas de dos veces por semana</p> <p>999. NS/NC</p>
<p>102. ¿Con qué frecuencia come vegetales crudos?</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez por semana</p> <p>Una vez por semana</p> <p>Dos veces por semana</p> <p>Mas de dos veces por semana</p> <p>999. NS/NC</p>
<p>103. ¿Con qué frecuencia come fruta?</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez por semana</p> <p>Una vez por semana</p> <p>Dos veces por semana</p> <p>Mas de dos veces por semana</p> <p>999. NS/NC</p>

109. ¿Ha variado su dieta considerablemente en los últimos doce meses?

Sí

No (pasar a la pregunta 111)

999. NS/NC (pasar a la pregunta 111)

110. En caso afirmativo, indicar en qué medida:

111. ¿Come comida ecológica?

Sí

No (fin)

999. NS/NC (fin)

112. En caso afirmativo ¿Qué proporción de su dieta proviene de alimentos ecológicos?

HA LLEGADO AL FINAL

¡ GRACIAS POR SU COLABORACIÓN !

INFORMACIÓN QUE DEBERÁ RECOGERSE DE LAS HISTORIAS CLÍNICAS

Identificación: _____

1er Apellido: _____

2º Apellido: _____

Nombre: _____

Servicio donde esté ingresado

Cirugía general		Cirugía digestiva		Cirugía vascular	
Cirugía mama		Traumatología		Otros	

Número de Historia: _____

Diagnóstico

principal: _____