

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**



**EVOLUCIÓN DE LA EXPOSICIÓN A XENOESTRÓGENOS EN  
PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA DURANTE EL  
CURSO DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO**

**Memoria que presenta para aspirar al grado de Doctora en  
Farmacia la Licenciada PATRICIA ARAQUE ARROYO**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Patricia Arque Arroyo  
D.L.: Gr. 352 - 2005  
ISBN: 84-338-3290-5

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

**CERTIFICA:** Que **Dña. PATRICIA ARAQUE ARROYO**, Licenciada en Farmacia por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **EVOLUCIÓN DE LA EXPOSICIÓN A XENOESTRÓGENOS EN PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA DURANTE EL CURSO DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO** 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, 15 de Febrero de 2005

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

**CERTIFICA:** Que **Dña. PATRICIA ARAQUE ARROYO**, Licenciada en Farmacia por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **EVOLUCIÓN DE LA EXPOSICIÓN A XENOESTRÓGENOS EN PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA DURANTE EL CURSO DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO** 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, 15 de Febrero de 2005

**D. VICENTE PEDRAZA MURIEL, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático de Radiología y Medicina Física del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada y Jefe del Departamento de Radiología del Hospital Clínico “San Cecilio” de Granada.**

**CERTIFICA:** Que **Dña. PATRICIA ARAQUE ARROYO**, Licenciada en Farmacia por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **EVOLUCIÓN DE LA EXPOSICIÓN A XENOESTRÓGENOS EN PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA DURANTE EL CURSO DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO** 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, 15 de Febrero de 2005

DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA  
FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

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

CERTIFICA:

Que el presente trabajo ha sido realizado por la licenciada en  
Farmacia Dña. PATRICIA ARAQUE ARROYO en el Departamento  
de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Farmacia de la  
Universidad de Granada

Granada, 15 de Febrero de 2005

Fdo. Profa. Dra. Fátima Olea Serrano

La memoria de Tesis Doctoral que lleva por título **EVOLUCIÓN DE LA EXPOSICIÓN A XENOESTRÓGENOS EN PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA DURANTE EL CURSO DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO**, ha sido presentada por la Lda. Patricia Araque Arroyo para aspirar al grado de Doctora en Farmacia, habiendo sido dirigida por Dña. Fátima Olea Serrano, Catedrática del Departamento de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, por D. Nicolás Olea Serrano, Catedrático del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada y por D. Vicente Pedraza Muriel, Catedrático del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

Fdo. Patricia Araque Arroyo

El trabajo experimental de esta Tesis Doctoral ha sido realizado en parte gracias a los Proyectos nº 00/543, 02/1314 y 02/3091 del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) que llevan por título “DETERMINACIÓN DE LA CARGA ESTROGÉNICA EN CÁNCER DE MAMA MEDIANTE LOS ENSAYOS BIOLÓGICOS E-SCREEN MODIFICADO Y MVLN-LUCIFERASA. IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE LOS XENOBIÓTICOS ESTROGENICOS CONTENIDOS EN SANGRE Y TEJIDO ADIPOSO”, “SIGNIFICADO BIOLÓGICO Y ANÁLISIS DE LA CARGA ESTROGÉNICA TOTAL EFECTIVA EN PATOLOGIA DEPENDIENTE DE LAS HORMONAS” y “RELACIÓN ENTRE EL FENOTIPO TUMORAL CLÍNICO Y PÉRFIL MOLECULAR EN CÁNCER DE MAMA”, respectivamente; al Proyecto nº 97/231 de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, titulado “XENOBIÓTICOS ESTROGÉNICOS Y CANCER DE MAMA”; al Proyecto 98-01 de la Fundación San Francisco Javier y Santa Cándida titulado “XENOESTRÓGENOS ESTROGÉNICOS Y CÁNCER DE MAMA: ESTIMACION DE LA CARGA ESTROGÉNICA Y CONTENIDO EN XENOBIÓTICOS” ; a los Proyectos Europeos del V Programa Marco nº QLRT-1999-01422 y nº QRLT-2001-00603 que llevan por título “INCREASING INCIDENCE OF HUMAN MALE REPRODUCTIVE HEALTH DISORDERS IN REALTION TO ENVIRONMENTAL EFFECTS ON GROWTH-AND SEX STERID-INDUCED ALTERATIONS IN PROGRAMMED DEVELOPMENT” y “EDEN-ENDOCRINE DISRUPTERS: EXPLORING NOVEL ENDPOINTS, EXPOSURE, LOW-DOSE AND MIXTURE-EFFECT IN HUMANS, AQUATIC WILDLIFE AND LABORATORY ANIMALS”, respectivamente y por último a la Red de Excelencia CASCADE del VI Programa Marco nº 506319.

## Índice

---

---

	<b>Página</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Concepto de disrupción endocrina	1
1.2. Identificación de disruptores endocrinos	6
1.2.1. Test de estrogenicidad <i>in vivo</i>	8
1.2.2. Test de estrogenicidad <i>in vitro</i>	9
1.2.3. <b>Biomarcadores de exposición, susceptibilidad y efecto</b>	11
1.3. Disruptores endocrinos con actividad hormonal estrogénica	13
1.3.1. Estrógenos naturales	15
1.3.2. Compuestos farmacéuticos	20
1.3.3. Alquilfenoles	21
1.3.4. Absorbentes de radiación ultravioleta	22
1.3.5. Bisfenol A y compuestos derivados	22
1.3.6. Ftalatos	24
1.3.7. Bifenilos policlorados (PCBs)	25
1.3.8. Dioxinas y furanos	28
1.3.9. Plaguicidas organoclorados	29
1.3.9.1. DDT y metabolitos	30



1.3.9.2.	Hexaclorociclohexano	33
1.3.9.3.	Aldrín, dieldrín y endrín	33
1.3.9.4.	Endosulfán y derivados	35
1.3.9.5.	Metoxicloro	37
1.3.9.6.	Mirex	38
1.3.9.7.	Hexaclorobenceno	38
1.3.9.8.	Vinclozolina	40
1.4.	Exposición humana a disruptores endocrinos	42
1.5.	Epidemiología y etiología del cáncer de mama y su asociación a compuestos organoclorados	46
1.5.1.	Epidemiología del cáncer de mama	46
1.5.2.	Etiología del cáncer de mama	48
1.5.3.	Papel de los disruptores endocrinos en el cáncer de mama	50
1.5.3.1.	Estudios de asociación entre organoclorados y cáncer de mama	51
1.5.3.2.	Situación actual del problema	62
1.6.	Distribución de disruptores endocrinos, pesticidas organoclorados, en el cuerpo humano: Equilibrio entre tejido adiposo y suero y distribución en diferentes tejidos	63
1.7.	Cambios individuales en el seguimiento.	69
1.7.1.	Asociación entre organoclorados y variación ponderal	72
<b>2.</b>	<b>Objetivos</b>	<b>79</b>
<b>3.</b>	<b>Material y Métodos</b>	<b>81</b>
3.1.	Diseño del estudio epidemiológico	81
3.1.1.	Población de estudio	81
3.1.2.	Encuesta epidemiológica e historia clínica	82
3.2.	Metodología químico analítica	85
3.2.1.	Obtención e identificación de las muestras	85
3.2.2.	Muestras totales recolectadas	86
3.2.3.	Análisis químico en tejido adiposo y suero	91
3.2.3.1.	Extracción de muestras	91
3.2.3.1.1.	Extracción de muestras de tejido adiposo	91
3.2.3.1.2.	Extracción de muestras de suero	92
3.2.4.	Purificación de muestras	92

3.2.4.1.	Purificación mediante HPLC para muestras de tejido adiposo	92
3.2.4.2.	Purificación mediante Sep-Pak para muestras de suero	94
3.2.5.	Cromatografía de gases con detector de captura de electrones (CG/DCE)	95
3.2.6.	Cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG/EM)	98
3.2.7.	Determinación de lípidos totales	99
3.2.7.1	Determinación de lípidos totales en muestras de tejido adiposo	99
3.2.7.2.	Determinación de lípidos totales en muestras de suero	100
3.3.	Determinación de marcadores inmunohistoquímicos, oncogenes, factores de proliferación celular y proteína reguladora del ciclo celular y la apoptosis	100
3.4.	Metodología biológica	101
3.4.1.	Lineas celulares	101
3.4.2.	Experimentos de proliferación celular: Test E-Screen	101
3.4.3.	Evaluación de la estrogenicidad de los extractos de tejido adiposo: fracciones $\alpha$ y $\beta$	102
3.5.	Análisis epidemiológico y estadístico	102
3.5.1.	Variables referentes a las características sociodemográficas de la población de estudio	103
3.5.2.	Variables referentes al Índice de Masa Corporal	104
3.5.3.	Variables referentes a la historia reproductiva. anticoncepción. intervenciones quirúrgicas ginecológicas, antecedentes familiares de cáncer de mama	104
3.5.4.	Variables referentes al consumo de tabaco y alcohol	106
3.5.5.	Variables referentes al diagnóstico, tipo histológico, estadio tumoral y tratamiento quirúrgico, quimioterápico, radioterápico y hormonoterápico	106
3.5.6.	Variables referentes a marcadores inmunohistoquímicos, expresión de oncogenes, factores de proliferación celular y proteína reguladora del ciclo celular y la apoptosis	107
3.5.7.	Variables del análisis químico	107
3.5.8.	Variables del análisis biológico	108

3.6.	Análisis estadístico	108
3.6.1.	Análisis descriptivo	108
3.6.2.	Análisis bivalente	108
<b>4.</b>	<b>Resultados</b>	<b>111</b>
4.1.	Análisis descriptivo de la población de estudio	111
4.2.	Variables referentes a las variables de la encuesta e historia clínica.	112
4.2.1.	Características sociodemográficas de la población de estudio	112
4.2.2.	Variables referentes al Índice de Masa Corporal	114
4.2.3.	Variables referentes a la historia reproductiva, anticoncepción, intervenciones quirúrgicas ginecológicas y antecedentes familiares de cáncer de mama.	116
4.2.4.	Variables referentes al consumo de tabaco y alcohol	119
4.2.5.	Variables referentes al diagnóstico, tipo histológico, estadio tumoral y tratamiento quirúrgico, quimioterápico, radioterápico y hormonoterápico	120
4.2.6.	Variables referentes a marcadores inmunohistoquímicos, expresión de oncogenes, factores de proliferación celular y proteína reguladora del ciclo celular y la apoptosis	122
4.3.	Variables referentes al análisis químico de las muestras de tejido adiposo y suero	123
4.3.1.	Niveles de pesticidas organoclorados en el tejido adiposo de la población de estudio	123
4.3.1.1.	Resultados de frecuencia para los pesticidas del grupo del DDT en tejido adiposo	124
4.3.1.2.	Resultados de frecuencia para los pesticidas metoxicloro, mirex, lindano, hexaclorobenceno y vinclozolina en tejido adiposo	125
4.3.1.3.	Resultados de frecuencia para los pesticidas aldrín, endrín y dieldrín en tejido adiposo	126
4.3.1.4.	Resultados de frecuencia para los pesticidas endosulfán-I, endosulfán-II y metabolitos en tejido adiposo	127
4.3.1.5.	Resultados estadísticos para niveles de pesticidas del grupo del DDT en tejido adiposo	128
4.3.1.6.	Resultados estadísticos para niveles de pesticidas metoxicloro,	130

	mirex, lindano, hexaclorobenceno y vinclozolina en tejido adiposo	
4.3.1.7.	Resultados estadísticos para los pesticidas aldrín, endrín y dieldrín en tejido adiposo	131
4.3.1.8.	Resultados estadísticos para los pesticidas endosulfán-I, endosulfán-II y metabolitos en tejido adiposo	132
4.3.1.9.	Porcentaje lipídico de las muestras de tejido adiposo	133
4.3.2.	Niveles de pesticidas organoclorados en el suero de la población de estudio	134
4.3.2.1.	Resultados de frecuencia para los pesticidas del grupo del DDT en suero	134
4.3.2.2.	Resultados de frecuencia para los pesticidas metoxicloro, mirex, lindano, hexaclorobenceno y vinclozolina en suero	135
4.3.2.3.	Resultados de frecuencia para los pesticidas aldrín, endrín y dieldrín en suero	136
4.3.2.4.	Resultados de frecuencia para los pesticidas endosulfán-I, endosulfán-II y metabolitos en suero	137
4.3.2.5.	Resultados estadísticos para niveles de pesticidas del grupo del DDT en suero	138
4.3.2.6.	Resultados estadísticos para niveles de pesticidas metoxicloro, mirex, lindano, hexaclorobenceno y vinclozolina en suero	140
4.3.2.7.	Resultados estadísticos para niveles de pesticidas aldrín, endrín y dieldrín en suero	141
4.3.2.8.	Resultados estadísticos para niveles de pesticidas endosulfán-I, endosulfán-II y metabolitos en suero	142
4.3.2.9.	Resultados estadísticos para niveles de pesticidas del grupo del DDT en suero	143
4.3.2.10	Resultados estadísticos para niveles de pesticidas metoxicloro, mirex, lindano, hexaclorobenceno y vinclozolina en suero	145
4.3.2.11	Resultados estadísticos para niveles de pesticidas aldrín, endrín y dieldrín en suero	146
4.3.2.12	Resultados estadísticos para niveles de pesticidas endosulfán-I, endosulfán-II y metabolitos en suero	147
4.3.3.	Resultados referentes a la carga estrogénica total efectiva (CETE) en	149

	las muestras de tejido adiposo de la población de estudio	
4.3.3.1.	Resultados estadísticos para los valores de CETE $\alpha$ (Eeq/mL de disolución)	149
4.3.3.2.	Resultados estadísticos para los valores de CETE $\alpha$ (Eeq/g de grasa)	149
4.3.3.3.	Resultados estadísticos para los valores de CETE $\beta$ (Eeq/mL de disolución)	150
4.3.3.4.	Resultados estadísticos para los valores de CETE $\beta$ (Eeq/g de grasa)	150
4.4.	Análisis estadístico bivariante de los compuestos identificados en tejido adiposo tomando como referencia el momento de la intervención y los 3 meses de seguimiento	151
4.4.1.	Resultados estadísticos para el compuesto o,p'-DDT en tejido adiposo	151
4.4.2.	Resultados estadísticos para el compuesto p,p'-DDT en tejido adiposo	176
4.4.3.	Resultados estadísticos para el compuesto p,p'-DDE en tejido adiposo	203
4.4.4.	Resultados estadísticos para la $\Sigma$ DDT en tejido adiposo	227
4.4.5.	Resultados estadísticos para el compuesto lindano en tejido adiposo	249
4.4.6.	Resultados estadísticos para el compuesto HCB en tejido adiposo	270
4.4.7.	Resultados estadísticos para el compuesto aldrín en tejido adiposo	291
4.5.	Análisis estadístico bivariante de los compuestos identificados en suero tomando como referencia el momento de la intervención	321
4.5.1.	Resultados estadísticos para el compuesto p,p'-DDT en suero	321
4.5.2.	Resultados estadísticos para el compuesto p,p'-DDE en suero	341
4.5.3.	Resultados estadísticos para la $\Sigma$ DDT en suero	359
4.5.4.	Resultados estadísticos para el compuesto lindano en suero	380
4.5.5.	Resultados estadísticos para el compuesto HCB en suero	400
4.6.	Análisis estadístico bivariante de la CETE tomando como referencia el momento de la intervención y los 3 meses del seguimiento	419
4.6.1.	Resultados estadísticos para los valores de CETE $\alpha$ (pM Eeq/g de grasa)	419
4.6.2.	Resultados estadísticos para los valores de CETE $\beta$ (pMEeq/g de	442

grasa)

<b>5.</b>	<b>Discusión</b>	<b>469</b>
<b>6.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>497</b>
<b>7.</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>501</b>

# **1. Introducción**

---

## **1.1. Concepto de disrupción endocrina**

Nuevos datos en la literatura científica especializada, que relacionan la exposición a ciertos compuestos químicos, introducidos en el medio ambiente por la actividad humana, con la aparición de nuevos síndromes y el desarrollo de enfermedades específicas de causa no bien conocida, han sugerido una nueva hipótesis de interés clínico conocida como la disrupción endocrina. Según esas premisas, algunos efectos adversos sobre la salud humana y de poblaciones animales, como el incremento de determinados tipos de neoplasias, malformaciones y disfunciones del aparato reproductor, formas de neurotoxicidad o alteraciones en la respuesta inmune, podrían deberse a la exposición a sustancias químicas con capacidad de alterar el equilibrio hormonal (Colborn y col, 1992). Colborn sugiere que como efectos de la exposición a los compuestos de interés en distintas especies de animales (peces, reptiles, pájaros, mamíferos) e incluso en el hombre, se deberían incluir principalmente enfermedades hormono-dependientes entre las que se encuentran: disfunciones tiroideas, alteraciones en el crecimiento, aumento en la incidencia de problemas relacionados con el tracto reproductor masculino, disminución de la fertilidad, pérdida en la eficacia del apareamiento, anomalías del comportamiento, alteraciones metabólicas evidentes desde el nacimiento, desmasculinización, feminización y alteraciones del sistema inmune, e incluso incremento en la incidencia de diferentes tipos de cáncer (Colborn y col, 1993). La preocupación por la incidencia creciente de este tipo de alteraciones ha atraído la atención de clínicos e investigadores que han tratado de

formular, con mayor o menor éxito, nuevas aproximaciones conceptuales en la etiología de la enfermedad (Ashford y Miller, 1998).

Se estima en más de 120.000 las sustancias químicas producidas por el hombre, desde el inicio de la revolución industrial, que no tienen parangón en la naturaleza. Fue a partir de los años cuarenta cuando comenzó la producción masiva y la liberación medioambiental de muchos de estos compuestos químicos, de tal manera que una media de 2.000 sustancias químicas nuevas se incorporan anualmente al censo de sustancias derivadas de la actividad humana. El hombre y su entorno resultan, pues, fácilmente expuestos a estos compuestos tanto desde el momento de su fabricación como a través de los procesos de distribución, uso y degradación final. Debido a que estas sustancias forman parte del estilo de vida actual, la exposición a las mismas tiene lugar bien de manera conocida y programada o bien como consecuencia de un proceso no intencionado, accidental o simplemente inadvertido. La hipótesis patogénica subyacente explica que algunas de estas sustancias químicas se comportan como hormonas, alterando la homeostasis normal del sistema endocrino, o lo que es lo mismo, produciendo un desequilibrio en el balance de estrógenos, andrógenos, progestágenos y hormonas tiroideas, a través de mecanismos de acción diversos (Miller y Sharpe, 1998). A estos compuestos se les llama *disruptores endocrinos (DE)*, término que define a un grupo sustancias químicas exógenas al organismo, naturales o sintéticas, de muy diferente origen, estructura y uso, que interfieren en la producción, liberación, transporte, metabolismo, unión a receptores específicos, acción biológica o eliminación de las hormonas responsables del mantenimiento de la homeostasis y regulación del desarrollo. Aunque cualquier sistema hormonal es susceptible de ser dañado, lo cierto es que los primeros compuestos exógenos o xenobióticos identificados se comportan como estrógenos, es decir, interfieren 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 muy altas concentraciones. Todo esto ha llevado a esta clase de moléculas bajo el epígrafe de xenoestrógenos, denominación que engloba a todos aquellos compuestos que manifiestan actividad estrogénica en ensayos *in vitro* e *in vivo* independientemente de su estructura química, procedencia y aplicaciones (Olea y col, 1996).

Es cierto que, en humanos, 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 por sus características particulares de lipofilicidad y bioacumulación (Longnecker y col, 1998), pero las evidencias de una asociación entre exposición y enfermedad siguen siendo reticentes. Miller y Sharpe (1998) han enunciado algunas de las razones que dificultan el establecimiento de una relación de causalidad: 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, 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, 1999). Actualmente existen más de una docena de listados de disruptores endocrinos que incluyen al menos 500 sustancias caracterizadas como tales en diferentes ensayos *in vivo* o *in vitro* realizados durante los últimos 40 años.

La idea de que sustancias con actividad hormonal puedan tener un efecto adverso sobre la salud humana y animal no es un tema nuevo. A comienzos de los años 60, Carson (Carson, 1962) advirtió que ciertos productos químicos de síntesis utilizados para el control de las plagas agrícolas se habían difundido de tal manera por todo el planeta que estaban afectando de manera universal e inadvertida al equilibrio entre las especies. Carson no sólo describió el modo en el que la naturaleza se estaba impregnando con estos

productos sino que, además, puso 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.

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* celebrado en el Instituto Nacional de Salud y Medio Ambiente Americano (NIEHS) (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 la hormona 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 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 y 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 carcinogénesis y problemas reproductivos, neurotóxicos e inmunológicos asociados a la exposición a disruptores endocrinos, debe seguir el paradigma clásico de la estimación del riesgo (Hens, 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.

Cada uno de estos aspectos ha sido discutido en el seno de la Unión Europea (UE), desde que en 1996 tuvo lugar la conferencia de Weybridge (Weybridge, 1996) en la que se sentaron las bases conceptuales de la disrupción endocrina y que ha tenido su continuidad, seis años más tarde, en la recientemente celebrada Conferencia de Aronsborg (Suecia).

La comunidad Europea dispone de un listado 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 tributyl 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 (Fernández, 2001).

Además, 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, 2001; Porta y col, 2002). Sería conveniente prestar especial atención, además a la exposición de grupos de individuos de mayor riesgo (Olea y col, 1999b) como son la etapa de desarrollo embrión-feto, la infancia y el embarazo, 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.

## 1.2. Identificación de disruptores endocrinos

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 y col, 2000). Varias son las razones que explican este fracaso. En primer lugar, un compuesto químico puede tener efectos relacionados con disrupción endocrina a dosis inferiores a las actualmente aceptadas como Nivel de Efecto No Observado (NOAEL). Por otra parte, muchos de los tests de toxicidad no están diseñados para detectar los efectos que ocurren tras la exposición en los primeros momentos del desarrollo de un individuo. Asimismo, son muy pocos los tests que evalúan el efecto combinado de varios compuestos químicos. Por último, si los disruptores endocrinos actúan durante el desarrollo y afectan en periodos críticos a la homeostasis hormonal, las alteraciones de la función endocrina pueden manifestarse en cualquier órgano y en cualquier momento de la vida del individuo. La complejidad de la caracterización toxicológica de las sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos se recrudece ante la necesidad de predecir efectos que vayan más allá de la simple demostración de acción hormonal y que se implican en la patogenia de las enfermedades de base endocrina (Ashford y Miller, 1998). El caso del DES (Dodds y Lawson, 1936) es un buen ejemplo de como los test de demostración hormonal, estrogénica en este caso, pueden fracasar en la demostración de la disrupción endocrina. Recuérdese que en algunas ocasiones se trata de compuestos a los que los tests habituales de toxicidad no habían atribuido efecto importante. En otras ocasiones, se trata de compuestos bien conocidos por su capacidad para acumularse y persistir en las cadenas tróficas, como es el caso de los POPs o contaminantes orgánicos persistentes. En resumen, sea cual sea el sistema adoptado para el cribado sistemático de disruptores endocrinos, éste debe ser lo suficientemente robusto como para considerar: a) los diferentes valores de sensibilidad para los distintos objetivos de observación relativos a efectos hormonales; b) el efecto de base atribuible a las propias hormonas endógenas en cualquiera de los modelos in vivo; c) las diferencias en susceptibilidad de subpoblaciones y la variabilidad interespecie; d) la posibilidad de que se den fenómenos de aditividad, sinergismo y antagonismo.

Los efectos hormonales de los disruptores endocrinos pueden ser debidos a que: 1) mimetizan los efectos de hormonas endógenas, 2) antagonizan la acción normal de las hormonas, 3) alteran el patrón de síntesis y metabolismo de hormonas naturales, y/o 4) modifican los niveles de los receptores hormonales (Fernández y col, 1998).

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 y col, 1993; Ohi y col, 1999), como se ha comentado anteriormente, esta forma especial de toxicidad podría deberse a que:

1. El momento de la exposición es decisivo para determinar el carácter, la gravedad y la evolución posterior del efecto. Los efectos son distintos sobre el embrión, el feto, el organismo perinatal o el adulto. Si actúan durante un periodo crítico, como por ejemplo en los estadios tempranos de la vida, caracterizados por una rápida diferenciación celular y organogénesis, pueden producirse lesiones irreversibles.

2. Los efectos pueden no aparecer en el momento de la exposición. Los efectos inducidos pueden permanecer latentes durante años o hacerse patentes en la descendencia en lugar de en los individuos expuestos.

3. No existe un umbral de concentración preciso para el desarrollo del efecto toxicológico, o al menos, ese nivel de concentración es distinto al reconocido como límite de seguridad para otros aspectos toxicológicos distintos de la disrupción endocrina.

4. Es posible la acción combinada que los disruptores pueden adquirir al actuar conjuntamente y que se traduce en forma de efecto sinérgico, antagónico o simplemente aditivo.

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

**Ensayos útiles para evaluar la disrupción endocrina 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....**

### ***1.2.1. Tests de estrogénicidad in vivo***

Utilizados en mamíferos (ratas o ratones hembra) con ovarios inmaduros o a los que se les ha extirpado estos órganos, con objeto de que los cambios producidos por la administración de sustancias activas no sean debidas a los estrógenos endógenos. Éste es el caso del test de cornificación vaginal. La técnica del test ha permanecido casi invariable desde su descripción en 1923 por Allen y Doisy (Allen y Doisy, 1923), siendo el examen microscópico del epitelio vaginal la forma usual de evaluar la transformación estrogénica del animal tratado. Otro ensayo es el test de incremento de peso uterino, que permite identificar aquellos estrógenos capaces de inducir el *estro* mediante la evaluación del incremento del peso uterino, tras la aplicación subcutánea de la sustancia estrogénica a un animal hembra inmaduro u ovariectomizado (Astwood, 1938). Recientemente, se ha realizado una actualización de dicho test, al término del cual se realizan secciones transversales y longitudinales del útero sobre las cuales se procede a estimar la densidad volumétrica del epitelio luminal uterino, del epitelio glandular, del tejido estromal conectivo y muscular y la altura de las células epiteliales lumbinales mediante microscopía óptica (Ashby y col, 2003 a,b; Owens y col, 2003; Kanno y col, 2003; Ashby, 2002; Owens y col, 2002; Tinwell y col, 2002).

Los modelos animales son especialmente útiles para: 1) estudiar los efectos a largo plazo (por ejemplo, exponer un animal durante su etapa fetal/neonatal a compuestos químicos de sospechada estrogénicidad y medir las consecuencias reproductivas que se manifiestan en el animal adulto); 2) evaluar los efectos de exposiciones prolongadas a bajas dosis de contaminantes; 3) determinar los mecanismos por los cuales los xenoestrógenos producen las alteraciones del sistema reproductivo; 4) identificar aquellos estadios del desarrollo más relevantes para la valoración del efecto de estos contaminantes.

### 1.2.2. Test de estrogenicidad *in vitro*

Los ensayos de estrogenicidad *in vitro* abarcan las siguientes grandes áreas: 1) el estudio de la proliferación de las líneas celulares estrógeno dependientes; 2) el estudio de la inducción de una función controlada por estrógenos, como es la síntesis o la secreción de una proteína determinada; 3) el test de expresión génica en células transfectadas; 4) el test de enlace competitivo con el receptor estrogenico.

La capacidad de los estrógenos para inducir proliferación celular en sus órganos diana ha sido considerada el método de referencia para medir la actividad estrogenica. Para estudiar el efecto de los estrógenos y los andrógenos sobre el crecimiento celular y la expresión de genes dependientes del estradiol se utilizan líneas celulares en cultivo procedentes de cáncer de mama humano estrógeno dependientes como MCF-7 o T47D. Las células MCF-7 son consideradas estrógeno dependientes *in vivo*, dada la necesidad del aporte estrogenico para que las células proliferen cuando son transplantadas en el hospedador apropiado (Soule y col, 1973; Osborne y col, 1987). Las células estrógeno dependientes no proliferan cuando se exponen a un medio de cultivo suplementado con suero desprovisto de estrógenos; solamente los estrógenos naturales o sintéticos cancelan esta inhibición e inducen proliferación máxima. Basándose en esta observación, Soto y colaboradores pusieron a punto, en 1992, un ensayo biológico denominado E-Screen (Soto y col, 1992), que se apoya en este principio y está basado en la estimación de la capacidad proliferativa de células en cultivo al ser tratadas con estrógenos. En este ensayo se compara la proliferación tras 6 días de subcultivo en ausencia (control negativo) o presencia (control positivo) de  $17\beta$  estradiol. Las ventajas de este test se pueden resumir en la forma siguiente: 1) los resultados obtenidos pueden ser relevantes en términos de salud humana ya que utilizan células y suero de origen humano; 2) se trata de un bioensayo altamente sensible al detectar actividad estrogenica cuando se utilizan concentraciones picomolares de estradiol; 3) es un test fácil de realizar que permite el análisis de compuestos químicos a gran escala y en un amplio rango de concentraciones; 4) se le reconoce una alta especificidad. El test presenta una serie de limitaciones la principal de las cuales es que dada la ausencia, en los cultivos, de los procesos biológicos propios de un organismo vivo puede ocurrir que un compuesto resulte estrogenico en un ensayo *in vitro* y no en un ensayo *in vivo*.

La segunda línea de ensayos de estrogenicidad *in vitro* se encuentra relacionada con la expresión de pS2, de receptor de progesterona (RPg), de catepsina D, de prolactina, de

globulina que se une a hormonas sexuales (SHBG), de ovalbúmina, de ceruloplasmina, de tubulina y de vitelogenina (Soto y col, 1995; Andersen y col, 1999). Algunos trabajos experimentales han puesto de manifiesto que el estradiol-17 $\beta$  y otros estrógenos naturales, así como algunos xenobióticos estrogénicos, actúan sobre las células MCF-7 estimulando la síntesis y secreción activa de la proteína pS2 que se acumula en el medio extracelular (Villalobos y col, 1995; Soto y cols, 1995; Olea y col, 1996a; Pérez y col, 1998). Debido al control estrogénico de su síntesis y secreción, se ha demostrado que pS2 es un buen marcador de dependencia hormonal en cáncer de mama. También se ha propuesto que la cuantificación del ARN mensajero de esta proteína puede ser utilizada para la evaluación de actividad hormonal estrogénica (Borrás y col, 1994; Jin y col, 1995; Rivas y col, 2002).

El tercer campo de este tipo de ensayos es el referente al estudio de la expresión génica en células transfectadas. Existen determinados genes que son regulados por los estrógenos mediante la interacción del complejo estrógeno-receptor y ligando, con zonas específicas de ADN conocidas como elementos de respuesta estrogénica (ERE). El test de vitelogenina fue el primer ensayo que se hizo de esta categoría. Se utilizaron en el mismo levaduras a las que se incorporó el gen de la vitelogenina, proteína estrógeno-dependiente que se expresa en el hígado de peces y otros animales bajo estímulo hormonal. Este test ha sido empleado como instrumento de screening de xenoestrógenos por numerosos grupos de trabajo y para múltiples compuestos químicos (Andersen y col, 1999). Otra opción fue la utilización de clones de la línea celular MCF-7 transfectados con plásmidos que contienen el elemento ERE ligado al gen de la luciferasa. El ensayo así concebido es de corto periodo de realización, y la respuesta estrogénica observada está significativamente amplificada. Por su sencillez y rápida ejecución, los bioensayos de células MCF-7 transfectadas se presentan hoy como una alternativa al E-Screen (Dees y col, 1997a; y col, 1997b; Lobaccaro y col, 1997; Le Bail y col, 1998; Charles y col, 2002; Yamamura y col, 2004).

Disponemos, por último, del test de enlace competitivo con el receptor estrogénico. Gracias a este ensayo es posible cuantificar la capacidad de los xenobióticos estrogénicos para desplazar al estrógeno natural en su unión al receptor específico, dado que la actividad hormonal de los estrógenos naturales es dependiente de su unión inicial al receptor. Entre las desventajas del ensayo se encuentran la no detección de compuestos que requieren una activación metabólica y los falsos positivos que pueden obtenerse al ensayar algunos compuestos antagonistas que se unen también al receptor estrogénico (Olsen y col, 2003; Kim y col, 2004; Van Lipzig y col, 2004).



### *1.2.3. Biomarcadores de exposición, susceptibilidad y efecto*

Con objeto de dar una solución al problema de la estimación de la exposición conjunta a varios disruptores endocrinos 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 cáncer de mama, 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, teniendo en cuenta el papel de los estrógenos en la enfermedad; 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 y col, 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 y col, 1995), usando el ya citado test E-Screen, y un bioensayo *in vitro* de probada actividad para identificar xenoestrógenos (Soto y col, 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 y col, 1995; Villalobos y col, 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 (Rivas y col, 1997; Pazos y col, 1998b). 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 (CETE) 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 y col, 1998; Rivas y col, 2001; Ibarluzea y col, 2004; Fernández y col, 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 CETE, 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 CETE 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.

### 1.3. Disruptores endocrinos con actividad hormonal estrogénica

El término de estrógeno se aplica a cualquier sustancia química, esteroidea o no, capaz de inducir en la hembra el *estro* o una respuesta biológica asociada con el *estro*, independientemente de su estructura química o mecanismo de acción. Por extensión, la capacidad de inducir estos efectos específicos se denomina estrogénica. Se denomina fase de *estro* al período de celo durante el cual la hembra ovula y es receptiva al apareamiento. Durante esta fase biológica tienen lugar cambios en los órganos reproductores de las hembras que culminan con la ovulación. En lo que respecta al ovario, el ciclo estral puede dividirse en una fase folicular, durante la cual los folículos DeGraaf maduran, y en una fase lútea, en la que los cuerpos lúteos se transforman en folículos ovulares. En estas dos fases se segregan las hormonas estrogénicas y la progesterona, las cuales controlan los cambios uterinos, vaginales y de las glándulas mamarias...

Los estrógenos a los que un individuo puede estar expuesto se pueden clasificar atendiendo a diferentes criterios: origen, estructura química o actividad. En lo que respecta a su origen, los estrógenos pueden ser *naturales* o *sintéticos*. Dentro del grupo de los naturales los hay de procedencia animal y de procedencia vegetal (Pazos y col, 1998a). Los estrógenos de procedencia animal constituyen una clase de hormonas de estructura esteroidea cuya propiedad es regular el crecimiento, desarrollo y diferenciación de los órganos sexuales secundarios de la hembra. Los de procedencia no animal se han descrito tanto en plantas como en hongos. Estos tienen estructura no esteroidea y muestran su actividad hormonal cuando se administran a los animales. A los primeros se les conoce con el nombre de fitoestrógenos y a los segundos como micoestrógenos. La función de dichos compuestos en las propias plantas no es bien conocida y se especula con la idea de que actúan como mecanismo de defensa frente a herbívoros y agentes patógenos (Schutt y col, 1976; Verdeal y Ryan, 1979).

Los estrógenos sintéticos son sustancias que han sido diseñadas basándose en las características estructurales de los estrógenos naturales de origen humano o animal. Dentro de este grupo destacan los hidroxiestilbenos, entre los que se encuentra el DES, utilizado en clínica médica y veterinaria. Durante los últimos cuarenta años se han descubierto sustancias de síntesis que sin ser consideradas con tal propósito han resultado tener actividad estrogénica.

Estructuralmente, los estrógenos son esteroides, es decir, compuestos integrados por una serie de cuatro anillos de carbono unidos entre sí para formar la unidad llamada

ciclopentanoperhidrofenantreno. Como ya se ha indicado anteriormente, existen sustancias tanto de origen natural como sintético que sin poseer estructura esteroidea presentan actividad estrogénica.

En cuanto a su actividad, los estrógenos cuando se administran a un ser vivo pueden actuar como agonistas o como antagonistas y en algunos casos mostrar ambas propiedades. Buen ejemplo de ello es el antiestrógeno hidroxitamoxifeno, que puede actuar como estrógeno en determinadas especies animales, órganos, tejidos y tipos celulares y se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama aprovechando su capacidad antiestrogénica en el tejido tumoral mamario, primario y metastásico (Leclercq y col, 1992).

Los estrógenos son sustancias solubles en grasa que difunden fácilmente a través de las membranas celulares y una vez dentro de las células se unen a su proteína receptora específica denominada receptor estrogénico (RE). El complejo hormona-proteína receptora entra en el núcleo y se une al ADN. La combinación de hormona-receptor constituye el denominado factor de transcripción que se une a un elemento de respuesta estrogénica (ERE), lo que finalmente induce la expresión o regulación de ciertos genes. Se ha descrito que existen al menos dos receptores estrogénicos, el "clásico" o RE $\alpha$  y el nuevo o RE $\beta$  (Kuiper y col, 1996; Kuiper y col, 1997; Fried y col, 2004; Gronemeyer y col, 2004; Cheng y col, 2004; Lin y col, 2004; Palmieri y col, 2004; Imamov y col, 2004). El primero se ha localizado en los órganos y tejidos sensibles a estrógenos, mientras que el segundo se ha aislado en próstata, testículos, ovarios y algunas áreas del cerebro. En ausencia de ligando, el receptor tendría dos estados conformacionales en equilibrio, un estado de reposo y otro de activación. Las sustancias biológicamente activas, es decir, que promueven la proliferación de tumores estrógeno dependientes, suelen mostrar alta afinidad en su unión al RE, desplazando el equilibrio hacia la forma activa. Por el contrario, para explicar la actividad antiestrogénica se ha postulado que a concentraciones apropiadas la sustancia competiría con el estradiol por unirse al receptor, desplazando el equilibrio, una vez ligado al sitio aceptor, hacia la forma de reposo o inactiva y bloqueando así su acción biológica. Agonistas y antagonistas actuarían en diferentes puntos del receptor, mientras que los agonistas parciales tendrían afinidad por ambos estados conformacionales (Nikov y col, 2000).

La potencia de los estrógenos también viene determinada por la afinidad que presentan en su unión al RE. Propiedades agonistas o antagonistas de diferentes moléculas serían una consecuencia de determinadas sustituciones o su ausencia de las mismas. No obstante los estudios de evaluación cuantitativa de la relación estructura-actividad

(acrónimo en inglés QSAR) no han sido capaces de explicar el funcionamiento observado de buena parte de los estrógenos de síntesis (Gilbert y col, 1994; Gao y col, 1999; Fang y col, 2001), aunque recientemente se han producido avances en este campo (Stanton y col, 2002; Da Cunha y col, 2004).

### **1.3.1. Estrógenos naturales**

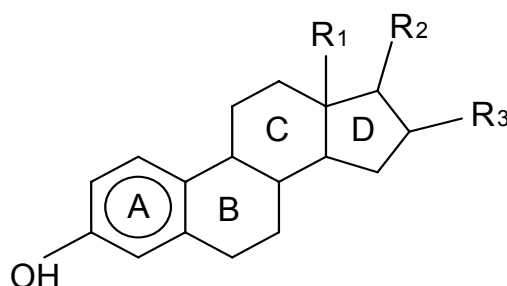
En el plasma sanguíneo de la mujer se han aislado hasta seis estrógenos naturales, pero sólo tres en cantidades notables: estradiol-17 $\beta$  (E<sub>2</sub>), estrona (E<sub>1</sub>) y estriol (E<sub>3</sub>). El estriol es un producto de oxidación procedente de los dos primeros. La conversión tiene lugar principalmente en el hígado y en el intestino delgado debido a la abundancia de hidroxilasas y al establecimiento de la reabsorción intestinal. La potencia estrogénica del estradiol-17 $\beta$  es 12 veces mayor que la de la estrona y 80 veces mayor que la del estriol. Por este motivo se considera al estradiol-17 $\beta$  como el estrógeno más importante. Aunque la secreción de estradiol 17- $\beta$  es mayoritaria, la estrona, además de ser un producto ovárico, puede aparecer como resultado de la metabolización por el tejido adiposo de la androstendiona. Ésta es, a su vez, secretada por el ovario y por la corteza suprarrenal. No es despreciable la producción de estrona en el tejido adiposo, sobre todo, si se tiene en cuenta que este fenómeno aumenta con la edad del individuo -menopausia- y es de especial significación en personas obesas (Fernández y col, 1998). La transformación de los precursores en estrona alcanza cifras de hasta 0,8  $\mu\text{g}/\text{día}$  por kg de peso en mujeres postmenopáusicas.

El metabolismo de los estrógenos se basa, por otra parte, en la eliminación de la actividad hormonal (mediante la hidroxilación de estradiol-17 $\beta$ , estrona y estriol en los carbonos 2 y 16) y la formación de metabolitos menos activos y de fácil excreción. En su mayor parte, los estrógenos se transportan en sangre unidos a la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y a albúmina y una pequeña cantidad lo hacen unidos a globulinas específicas. En la mujer, del estradiol total circulante sólo el 37% se une a SHBG con una afinidad alta; el 61% lo hace a albúmina, con una afinidad baja, y el 1-5% restante no se une a proteínas y por tanto, está disponible para pasar de la sangre a los tejidos reproductivos donde realiza su función fisiológica. La unión de las hormonas esteroideas a proteínas séricas constituye un mecanismo de regulación y respuesta en los tejidos diana. Entre las funciones de los estrógenos en la reproducción de los mamíferos destacan el mantenimiento del ciclo menstrual, embarazo y lactancia. A nivel celular

promueven la proliferación celular e hipertrofia de los órganos sexuales secundarios en la hembra e inducen la síntesis y la secreción de proteínas específicas (Hertz, 1985).

Clásicamente se ha considerado que los requerimientos estructurales necesarios para que un compuesto químico tenga actividad estrogénica se resumen en (Allen y Doisy, 1983):

- i) Un anillo fenólico (A), con un grupo hidroxilo ligado en el carbono 3;
- ii) Un grupo cetónico o hidroxilo en el carbono 17 (anillo D);
- iii) Un grupo metilo en posición angular unido al carbono 13 entre los anillos C y D.



La mayoría de los estrógenos son moléculas relativamente rígidas cuyo peso molecular se sitúa en torno a 300 Da. Las hormonas naturales de origen animal antagonistas de la acción estrogénica son aquellas que se oponen a la acción del agonista y resisten su acción, bien por competencia con el agonista por su unión al receptor específico o por estímulo de la actividad orgánica contraria a la inducida por el agonista que anule o supere ésta. Entre los antagonistas hormonales nos encontramos con el estriol, el cual compite por el receptor de estradiol, y antagonistas de tipo fisiológico como la progesterona o los andrógenos. Los andrógenos parece que podrían actuar bien como inhibidores, a dosis bajas, o como estimuladores de la acción estrogénica a dosis altas (Fernandez, 2001).

En el grupo de compuestos naturales de origen vegetal se encuentran los fito y micoestrógenos. Desde mediados del siglo pasado se sabe que más de 300 plantas y hongos producen compuestos que presentan acción estrogénica en diferentes modelos experimentales y sobre la fauna. En consecuencia, los fitoestrógenos son componentes naturales de las plantas, incorporados por los animales y el hombre en su dieta habitual (Mäkelä y col, 1994; Mäkelä y col, 1995; Olea y col, 1999a). Se especula con que su función en las plantas es la de actuar como mecanismos de defensa frente a herbívoros y agentes patógenos. Se ha clasificado a los fitoestrógenos, desde el punto de vista químico,

en tres grupos: a) lignanos, como la enterolactona y el enterodiol, formados a partir de precursores vegetales gracias a la acción de bacterias intestinales (Verdeal y Ryan, 1979); b) flavonas e isoflavonas, como la genisteína, daidzeína, biochanina A y formononetina o metabolitos de los mismos como el equol producidos en rumen de ganado ovino; y c) cumestanos, como el cumestrol y sus derivados, encontrados en la alfalfa. Ninguno de estos compuestos presenta estructura esteroidea.

Numerosos casos ilustran la actividad hormonal de estas sustancias, conocida desde hace décadas (Bradbury y White, 1954). Destacan entre ellos: i) la enfermedad del trébol en las ovejas; ii) el síndrome del maíz mohoso en cerdos; iii) diversas afecciones en el guepardo y la codorniz (Kaldas y Hughes, 1989). El efecto estrogénico y/o potencialmente antiestrogénico se pone de manifiesto en animales de granja, vida salvaje, ensayos *in vivo* e *in vitro* y humanos (Slomczynska, 2004; Makela, 1995; Dixon, 2004; Smeds y col, 2004). El micoestrógeno más conocido es la zearalenona la cual es sintetizada por distintas especies de mohos pertenecientes al género *Fusarium*, típicas de climas templados. Tanto la zearalenona como el zeranól son capaces de unirse al receptor de estradiol debido a su similitud con dicho compuesto.

Knight y Eden (1996) han considerado la soja como la fuente más rica de fitoestrógenos para los humanos, aunque también otros alimentos como las legumbres y los cereales enteros contribuyen de manera importante. Por todo esto, la exposición a fitoestrógenos y micoestrógenos a través de la dieta puede ser importante sobre todo en las dietas vegetarianas o semivegetarianas, muy frecuentes en los países en desarrollo (Adlercreutz, 1995). Del mismo modo que las isoflavonas y los cumestanos están presentes en numerosas plantas comestibles, los derivados del lignano proceden principalmente de las capas ricas en fibra de los cereales y, por tanto, no suelen encontrarse en los productos refinados que ofrece el mercado. La biochanina A se ha aislado del garbanzo y del trébol rojo, y la prunetina, está presente en las cerezas y ciruelas. Pequeñas cantidades de micoestrógenos (zearalenona y zeranól) se encuentran también en la dieta humana (Krogh, 1987).

Se ha sugerido que la exposición humana y animal a fitoestrógenos a lo largo de la evolución ha podido conducir a una adaptación a los mismos, lo que en términos generales explica que no se produzcan efectos deletéreos. Sin embargo, la exposición a algunos de ellos o a concentraciones superiores, debidas, por ejemplo, a un cambio en la dieta, puede asociarse con un cierto nivel de riesgo (Shutt, 1976). Se conocen alteraciones en la duración del ciclo menstrual relacionadas con el consumo de dietas ricas en soja (Cassidy y

col, 1994). También se ha postulado que a nivel poblacional la alta incidencia de cánceres hormono-dependientes (mama y próstata) y otras enfermedades típicas de las sociedades occidentales podría estar relacionada con el descenso, durante los últimos 30 a 40 años, del consumo de frutas y verduras. La exposición por medio de la dieta a estas sustancias podría alterar la producción de hormonas, su metabolismo o su acción a nivel celular, además de otras funciones como la síntesis de proteínas, la proliferación de células malignas o la angiogénesis. Por tanto, es importante entender los efectos de los fitoestrógenos, particularmente si la exposición es excesiva ya que ésta puede promover hiperplasia o neoplasia en el tejido mamario. Un estudio reciente demuestra la virtualidad de este efecto. (Dimitrakakis y col, 2004).

Recientemente se ha sugerido que fitoestrógenos difenólicos, lignanos e isoflavonas, pueden tener un cierto papel como protectores frente al cáncer. Algunos estudios epidemiológicos tienden a apoyar, en efecto, esta hipótesis basándose, en lo referente a cáncer de mama, en la correlación observada entre mayores cantidades de lignanos e isoflavonoides excretados en orina y menor incidencia de cáncer de mama (Adlercreutz, 1995; Adlercreutz y Mazur, 1997; Smeds y col, 2004; Day y col, 2003; Peters y col, 2003). Unido a esto, el grupo de Verna (1998) ha demostrado la acción inhibitoria de las isoflavonas sobre el crecimiento de células de cáncer de mama inducido por xenoestrógenos tales como el *o,p*-DDT y los alquilfenoles. Otros autores, como Pazos y col (1998b) también han descrito esta actividad antiangiogénica y la capacidad para inhibir la diferenciación celular, además de describir otras propiedades como son la acción antioxidante. Diferentes tests *in vitro* han demostrado, por otro lado, que algunos fitoestrógenos presentan una actividad estrogénica agonista a bajas concentraciones, estimulando la proliferación de células mamarias y la expresión de genes que están bajo el control de elementos de respuesta estrogénica, pero, a altas dosis, tienen la capacidad de antagonizar el efecto de las hormonas naturales (Dees y col, 1997). Así, a bajas concentraciones (<10 µg/mL), la biochanina A incrementa el crecimiento celular y la síntesis de ADN, mientras que a concentraciones mayores (>30 µg/mL) se inhibe significativamente el crecimiento celular y la síntesis de DNA de una manera dosis dependiente (Hsu y col, 1999).

Respecto al papel protector de estos compuestos, la enterolactona también ha resultado tener acción quimiopreventiva en diversos estudios epidemiológicos dada la asociación inversa existente entre altas concentraciones de este fitoestrógeno en orina/suero y el riesgo de cáncer de mama. Esta relación causal no se ha podido demostrar,



sin embargo, en estudios clínicos o en modelos experimentales de cáncer mamario. Un estudio llevado a cabo por Saarinen y col (2002) en ratas a las que tras inducirles cáncer de mama se les administró enterolactona diariamente en la dieta durante 7 semanas, demostró que la enterolactona actúa *in vitro* como un débil inhibidor de la aromatasas y reduce el peso uterino relativo de las ratas tratadas. Sin embargo, en ensayos de corta duración, este compuesto no tiene efecto sobre el crecimiento uterino de ENL en animales intactos o inmaduros tratados con androstendiona. Por lo tanto, el mecanismo de acción de la enterolactona y la dosis necesaria para el efecto no han sido aún aclarados.

El efecto estrogénico de los fitoestrógenos puede ser agonista o antagonista dependiendo no sólo de las concentraciones tisulares alcanzadas sino también de los niveles de estrógenos endógenos presentes en la época fértil o en la menopausia. Estudios de unión competitiva a receptores de estradiol han comprobado que éstos poseen una alta afinidad por el mismo de tal modo que la genisteína o el cumestrol tienen entre 10 y 50 veces menor potencial que el estradiol. Por otra parte, la interacción de los fitoestrógenos con el receptor estrogénico alfa y beta ha sido ampliamente estudiada (Kinjo y col, 2004). Aunque hasta ahora se pensaba que todos los fitoestrógenos y micoestrógenos poseían mayor afinidad por el RE $\alpha$  que por el RE $\beta$ , estudios recientes de unión al receptor estrogénico han mostrado que la genisteína y la daidzeína activan preferentemente la unión del RE $\beta$  al elemento de respuesta estrogénico (ERE). De igual forma, la hormona endógena (17-beta-estradiol), el cumestrol y el metabolito de la daidzeína (equol) también tienen preferencia por el RE $\beta$  aunque la eficacia de la unión es similar a la que presentaban frente al RE $\alpha$ . Los resultados obtenidos con el RE $\alpha$  están en línea con las afinidades de unión de estudios previos llevados a cabo en el campo del RE $\alpha$ , lo que no ocurre para el RE $\beta$ . La conclusión es que los fitoestrógenos difieren no sólo en la afinidad de unión al RE, sino también en su potencial para incrementar la tasa de unión del RE al ERE (Kostelac y col, 2003).

En otro estudio llevado a cabo por Mueller y col (Mueller y col, 2004), los compuestos genisteína, cumestrol y equol mostraron preferencia para transactivar al RE $\beta$  en comparación con el RE $\alpha$  al tiempo que resultaron ser de 10 a 100 veces menos potentes que el dietilestilbestrol. Por el contrario, la zearalenona mostró preferencia por activar al RE $\alpha$  y resultó ser el fitoestrógeno analizado más potente. Los demás fitoestrógenos, resveratrol y metabolitos humanos de daidzeína y enterolactona, mostraron débiles propiedades agonistas del receptor estrogénico. Todos los fitoestrógenos testados

resultaron ser menos potentes para activar al RE $\beta$  y RE $\alpha$  que el dietilestilbestrol. A altas dosis, zearalenona y resveratrol resultaron ser antagonistas tanto del RE $\beta$  como del RE $\alpha$ .

Hay que tener precaución a la hora de consumir dietas ricas en fitoestrógenos en concentraciones superiores a las habituales ya que las consecuencias del consumo exagerado de estos compuestos son desconocidas. Entre los grupos de población que pueden verse más afectados se encuentran los niños alimentados con leche de soja como sustituto de la leche materna o de vaca. En tales grupos se ha encontrado que la concentración de isoflavonoides en la sangre es 1000 veces superior a la encontrada en la sangre de niños amamantados por madres que consumen dietas ricas en soja (Setchell y col, 1997; Setchell y col, 2004). Estudios en animales y en vida salvaje evidencian que la exposición fetal o perinatal a disruptores endocrinos, tales como los fitoestrógenos, origina una diferenciación sexual alterada y malformaciones urogenitales. Ello conduce a trastornos reproductivos en la vida adulta (Norgil Damgaard y col, 2002).

### **1.3.2. Compuestos farmacéuticos**

De forma no intencionada muchos compuestos químicos diseñados como hormonas sintéticas pueden llegar al hombre a través de vías no sospechadas (Tashiro y col, 2003). Existen tres grandes ejemplos de este tipo de exposición:

1) el síndrome DES. El efecto del DES sobre el embrión-feto de madres tratadas con estrógenos sintéticos ha servido como modelo de exposición a compuestos estrogénicos durante el desarrollo embrionario y fetal. El DES fue el primer compuesto de elección terapéutica durante los años 1948-71. Las hijas de las madres tratadas con DES durante su embarazo sufrieron alteraciones funcionales de los órganos reproductores, reducción de la fertilidad, desórdenes del sistema inmune, embarazos anormales y depresión. Además, cuando estas hijas se convirtieron en adolescentes presentaron una mayor incidencia de adenocarcinomas vaginales, así como otros cánceres relacionados (Hines, 1992; Newbold, 2004).

2) la exposición inadvertida a través de carnes de animales y otros productos alimentarios tratados con hormonas sintéticas. Un ejemplo de este riesgo potencial de exposición a través de la dieta son los huevos, que podrían tener una contribución mayor que la carne de ternera en la ingesta de estradiol en la dieta (Stephany, 2001) o la leche de vaca, que contiene una considerable cantidad de estrógenos (Ganmaa y col, 2001).

3) la contaminación de aguas con residuos de hormonas sintéticas presentes en la orina de individuos tratados, por ejemplo, con medicación anticonceptiva o terapia hormonal sustitutiva en la menopausia. De hecho existen estudios que muestran la presencia de etinilestradiol en aguas procedentes de pozos y manantiales en Alemania e Israel (Rurainsky y col, 1977; Shore y col, 1993), así como de actividad estrogénica en aguas de ríos próximos a plantas industriales de tratamiento de aguas, lo cual indica contaminación ambiental (Schiliro y col, 2004).

### **1.3.3. Alquilfenoles**

Entre los usos de los alquilfenoles están el empleo como surfactantes en la síntesis de detergentes y como antioxidantes en forma de polietoxilatos (APE) (alquilfenolpolietoxilato) (Miller y Sharpe, 1998) para prevenir la decoloración de plásticos, como espermicidas, como aditivos de productos de cosmética y del petróleo y en la industria textil y papelera. 450.000 Tm de polietoxilatos fueron vendidas en Estados Unidos en 1990. Las formulaciones industriales están compuestas generalmente por mezclas. Los principales alquilfenoles usados son nonilfenol y octilfenol y la longitud de la cadena del polietoxilato varía entre 1 y 50 unidades, dependiendo de su aplicación. Los APE no son estrogénicos *per se*, sino que parece que esta propiedad la adquieren durante su degradación microbiana (Clark y col, 1992). Los alquilfenoles son estrogénicos, siempre y cuando la cadena alquílica tenga al menos cuatro átomos de carbono en posición *para* con respecto al grupo hidroxilo (Soto y col, 1991; Olea y col, 2003). Aunque la primera evidencia de que los *para*-alquilfenoles podrían ser estrogénicos fue publicada en 1936 por Dodds and Lawson (1936), no fue hasta la década de los 90 cuando el grupo de Soto, trabajando con células estrógeno-sensibles, advirtieron de forma accidental que las células proliferaban aún en ausencia de estrógenos. El responsable del efecto proliferativo era el nonilfenol de los tubos de plástico, componente utilizado en la fabricación de los mismos con poliestireno modificado para mejorar su resistencia a la rotura y prevenir su decoloración. Compuestos derivados del naftol, 6-bromonaftol y el ácido alenólico, y el butilhidroxianisol (BHA) se han incluido también en esta amplia familia (Soto y col, 1992; 1995).

Se ha demostrado que los alquilfenoles son relativamente persistentes y se acumulan en el hígado de los organismos vivos. Están presentes en los sedimentos acuáticos y en la superficie de las aguas. La exposición ambiental a los alquilfenoles y su

contribución a la carga de xenoestrógenos es desconocida. También se sabe muy poco de los derivados halogenados de los alquilfenoles, compuestos químicos resultantes de reacciones medioambientales de degradación y descomposición de los alquilfenoles polietoxilatos.

#### **1.3.4. Absorbentes de radiación ultravioleta**

Entre los productos químicos más utilizados como protectores de la radiación ultravioleta se encuentran la 3-benzofenona (3-Bp), el 4-metilbencilideno alcanfor, determinados ésteres del ácido salicílico, derivados alquilados del ácido *para*-aminobenzoico (PABA) y el octilmetoxicinamato. Estos productos se encuentran en una gran variedad de fórmulas comerciales: cremas solares, espumas, geles de baño con burbujas, tintes, barras de labios y otros productos. Debido a su alta liposolubilidad, estas sustancias se bioacumulan en el medio ambiente y en el hombre. Se han detectado seis protectores de radiación ultravioleta en peces del lago Meerfelder Maar en Alemania (Nagtegaal y col, 1997), a través de los cuales pueden llegar estos compuestos al hombre y se ha detectado también la presencia de 3-Bp y su metabolito principal en la orina en estudios efectuados con voluntarios y en la leche materna (Felix y col, 1998). Recientemente, se ha observado que sustancias como el 4-metil-bencilideno alcanfor, el octilmetoxicinamato y la 3-Bp son capaces de producir una respuesta proliferativa en células MCF-7 de cáncer de mama y una respuesta uterotrópica en ensayos realizados con ratas (Schlumpf y col, 2001). De ahí la necesidad de realizar ensayos en animales para evaluar la toxicidad a largo plazo y los posibles efectos en la descendencia. Actualmente la información toxicológica sobre estas sustancias es escasa.

#### **1.3.5. Bisfenol A y compuestos derivados**

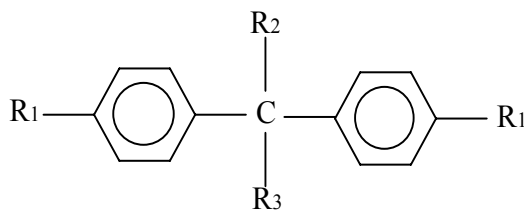
Dentro del grupo de sustancias estrogénicas descrito se encuentran los monómeros de plásticos y de polímeros sintéticos. De éstos, el bisfenol A es el compuesto químico mejor estudiado. La producción europea de bisfenol-A (BFA) en 1998 fue de más de 700.000 Tm. Se emplea en la elaboración de plásticos (bolsas esterilizables), para el recubrimiento de latas de conserva, en albañilería, barnices, en materiales ortopédicos, en tintes y como base del composite dental. También se emplea como aditivo de otros materiales plásticos como resinas vinílicas y acrílicas y en gomas naturales y sintéticas. Se

ha demostrado, asimismo, la presencia de BFA en alimentos, productos manufacturados (Brotons y col, 1995) y productos farmacéuticos (Olea y col, 1996; Pulgar y col, 2000), por lo que el riesgo de exposición humana es considerable.

Su papel como mimetizador estrogénico fue descrito en 1936, por Dodds y Lawson al observar que la administración de bisfenoles a ratas ooforectomizadas ocasionaba cornificación vaginal e incremento de peso uterino (Dodds y Lawson, 1936), hecho confirmado, posteriormente, por otros autores tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo* (Krishnan y col, 1993a; Reid y Wilson, 1944; Brotons y col, 1995; Sumpter y Jobling, 1995; Olea y col, 1996; Feldman y col, 1997; Hashimoto y col, 2000; Lemmen y col, 2004; Satoh y col, 2004).

Se ha demostrado que el bisfenol A también interfiere en la actividad tiroidea por su capacidad antagonista del receptor tiroideo beta ( $RT\beta$ ), el cual mediatiza el efecto negativo de feedback de la hormona tiroidea sobre la glándula pituitaria mientras que, por el contrario, el BFA es menos eficaz como antagonista del  $RT\alpha$  (Zoeller y col, 2004).

La estrogénicidad *in vitro* de un amplio grupo de bisfenoles, incluidos los derivados halogenados y su dimetacrilato, ha sido estudiada recientemente. Se han determinado, así, las características de su estructura química que favorecen dicha función. De forma resumida se puede enunciar que: 1) La presencia de grupos cetónicos en el carbono central y de enlace éter y éster en los hidroxilos terminales se acompaña de una pérdida importante de estrogénicidad; 2) la sustitución de los hidrógenos del carbono central por cadenas hidrocarbonadas origina un aumento importante de la capacidad hormonal estrogénica (Pérez y col, 1998 y Rivas y col, 2002). A pesar de que existen numerosos bisfenoles con distinta estructura química todos tienen en común la misma base.



**Bisfenoles**

### 1.3.6. Ftalatos

Los ftalatos se utilizan como plastificantes en la manufactura de materiales plásticos y como antioxidantes en multitud de productos comerciales, muchos de ellos utilizados comúnmente para el empaquetado, conservación o almacenaje de artículos para el consumo humano. Se utilizan también para la fabricación de aceites lubricantes, adhesivos, tintas y perfumes. Su función es incrementar la flexibilidad y el manejo de polímeros de gran peso molecular. Se añaden generalmente a policlorovinilos (PVC).

Son compuestos químicos clasificados como ésteres del ácido ftálico o derivados del ácido benceno-orto-dicarboxílico. El plastificante que más se usa en la industria del PVC es el Bis-(2-etilhexil)-ftalato (DEHP). En la mayoría de los casos, el plastificante representa una fracción minoritaria del peso total del producto final. Sin embargo, en algunos casos los ésteres de ftalato pueden representar el 50% del peso final del producto (Miller y Sharpe, 1998). Debido a su amplia distribución en el medioambiente, se han planteado problemas toxicológicos. Los ftalatos, debido a que no forman parte del polímero, se liberan poco a poco de la matriz plástica en la que se encuentran e impregnan los materiales con los que se entran en contacto. En el suelo forman complejos con el ácido fúlvico, que es un componente del humus (Ogner y Schnitzer, 1970). Aparentemente, el ácido fúlvico favorece la movilización, transporte y solubilización de los ésteres de ftalato. Se ha demostrado también la presencia de ftalatos tanto en medios acuáticos como en aguas subterráneas, aguas superficiales e incluso agua de consumo, así como en aguas residuales y en los lodos procedentes de su depuración en gran variedad de localizaciones. La concentración a la que están presentes en medio acuático oscila entre nanogramos a miligramos por litro. El compuesto más frecuentemente encontrado es el bis-(2-etilhexil)-ftalato (DEHP) (Fromm y col, 2002; Mihovec-Grdic y col, 2002), que está presente de forma muy frecuente en alimentos o en bebidas empaquetados con materiales plásticos y en productos lácteos como la leche, cremas, queso, mantequilla, pescado o en las fórmulas infantiles (Scowen, 1996). Se ha asociado su contenido en grasa con la capacidad de los ftalatos de migrar de los envoltorios de aluminio o plastificados (Sharman y cols, 1994). También está presente en contenedores de comida de niños además de en embalajes de azúcar, pizza, hamburguesas, patatas fritas y margarinas (Aurela y col, 1999; Aurela y col, 2002; Page y Lacroix, 1992; López-Espinosa y col, 2004), de los cuales pueden migrar al alimento y transformarse en una fuente más de exposición inadvertida

Absorbidos por la piel humana, no se conoce bien el metabolismo de estos compuestos. Presentes en cantidades de miligramos por día (Sharman y col, 1994), los compuestos comúnmente identificados son dibutilftalato (DBP), dimetilftalato, dietilftalato, di-*n*-octilftalato, bencilbutilftalato (BBP), bis-(2-etilhexil)-ftalato (DEHP) y bis-(2-etilhexil)-adipato (DEHA) (Bedding y col, 1982).

En general, los ésteres de ftalato presentan una toxicidad aguda baja y la DL50 en ratones es de 1,5 a 14,2 g/Kg. Se sabe que el DEHP incrementa la producción de tumores hepáticos en roedores (Reddy y col, 1986). Probablemente la población expuesta a niveles superiores de ftalatos sea la de los pacientes sometidos a algún tipo de terapia que utilice material plástico con DEHP, como bolsas de sangre, tubos y membranas de hemodiálisis y otros. Se conoce el efecto antiandrogénico del DEHP así como la acción tóxica con efectos reproductivos de muchos ésteres del ácido ftálico (Gray y col, 1986; Siddiqui y col, 1992). Los estudios realizados indican que los ésteres de ftalatos afectan también al desarrollo y la reproducción al aumentar las causas de criptorquidia e hipospadia en animales de laboratorio (Imajima, 1997). Además, se ha comprobado cómo la exposición temprana produce inactividad sexual en los machos, lo cual sugiere efectos en el sistema nervioso central (Moore y col, 2001). Estudios de toxicidad realizados con DEHP muestran que 4 µg/ml son suficientes para destruir el 98% de células en cultivo. Esta concentración puede obtenerse cuando se almacena sangre para transfusión en bolsas de polivinilo por un periodo de uno a dos días (Pérez y col, 2001). Además de su actividad estrogénica, el di-*n*-butil-ftalato bloquea la acción androgénica (Mylchreest, 1998).

Según criterios toxicológicos, actualmente existen amplios márgenes de seguridad incluso para poblaciones muy expuestas o muy susceptibles, aunque el efecto de la exposición a ftalatos en la población humana se desconoce en buena medida.

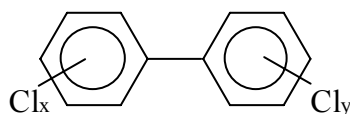
### **1.3.7. Bifenilos policlorados (PCBs)**

Son un grupo de sustancias pertenecientes al subgrupo de hidrocarburos clorados aromáticos diseñados en 1930 bajo el nombre de 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 lubricante hidráulico, fluido de transferencia térmica de aceites aislantes, coadyuvante 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 de accidentes, incineración o vertido incontrolado, su degradación es muy lenta, pudiéndose bioacumular en la cadena trófica.

Desde finales de los 70 su uso se prohibió en EE.UU, debido a que en ensayos en 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 y col, 2002).

Se conocen hasta ahora 209 congéneres que varían entre sí en el grado de cloración y en la posición de los átomos de cloro, aunque en las mezclas comerciales se han identificado 132 PCBs 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 y col, 1985).



**PCBs**

La toxicidad de los PCBs depende de la estructura química y alguno de sus miembros ha demostrado poseer actividad estrogénica o antiestrogénica (Wolff y 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 siendo estrógenos más potentes *in vitro* que los PCBs nativos son capaces de producir un efecto uterotrópico (Soto y col, 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 y col, 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 en la lactancia (Moore y Peterson, 1996). Además también se han descrito alteraciones en humanos como



son casos de bajo peso al nacer, retraso en el crecimiento y baja habilidad mental y motora (Rylander y col, 2000; Jacobson y Jacobson, 1996; Guillette y col, 1995).

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasifica los PCBs como probables cancerígenos (2A) (IARC, 2003). 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, un estudio llevado a cabo en Córdoba para determinar niveles de PCBs en muestras de glándula mamaria de 123 mujeres en el que se consideraron los hábitos alimentarios, la edad y la ocupación pasada y actual, dió como resultado que el compuesto encontrado en mayor concentración fue el PCB 180 (0.134 microg/g) y la existencia de una correlación positiva entre edad y niveles tisulares de los PCBs más abundantes (Costabeber y col, 2003).

Estudios de dieta total realizados en E.E.U.U muestran una tendencia a la baja en la ingesta de PCBs desde 7 µg/día a principios de los 70 hasta 0.1 µg/día a finales de los 80. Una tendencia similar se ha observado en otros países como Japón, Canadá y Dinamarca (Ahlborg y col, 1995). En la Comunidad Autónoma Vasca, también se ha observado este efecto. Así, mientras que a principios de los 90 la ingesta de PCBs 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 (Jalón y col, 1997; Cuervo, 2002).

En términos generales:

1) el carácter estrogénico depende del porcentaje de cloro de la molécula (a menos cloro mayor estrogénicidad); 2) la estabilidad se incrementa con la cloración (Lilienthal y col, 1991).

Debido a su mayor o menor grado de cloración y a las posiciones de los átomos de cloro en su molécula los PCBs se han clasificado en tres grupos (Wolff y col, 1995).

### 1.3.8. Dioxinas y furanos

La generación de policloro dibenzoparadioxinas (PCDDs), dioxinas, policloro dibenzofuranos (PCDFs) y furanos tiene lugar durante combustiones y otros procesos de síntesis orgánica en los que se encuentra presente materia orgánica y una fuente disponible de cloro (incineración, producción de PVC o papel, síntesis de plaguicidas, metales, blanqueantes, disolventes clorados) (Sinkkonen y col, 2003). Debido a su estructura química (dos anillos aromáticos y varios átomos de cloro) las dioxinas son lipofílicas, bioacumulables y tienen una vida media en el hombre de 7-8 años. La incineración controlada o no de residuos, junto con la fabricación de pentaclorofenol, hace que estos compuestos estén presentes en nuestro entorno. De todos ellos, el compuesto más importante desde el punto de vista toxicológico y el más estudiado es la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD).

Al igual que los PCBs estas sustancias presentan una amplia distribución ambiental, lipofilidad, larga vida media, una extremada resistencia a la degradación y biodegradación, y, por tanto, capacidad para bioacumularse en las cadenas tróficas. Hasta finales de los años 80 los niveles de dioxinas en Europa estaban en ascenso. Sin embargo, a partir de este año el control de las emisiones en las incineradoras hizo que los niveles en la población comenzaran a disminuir. La dieta es la principal vía de exposición a dioxinas contribuyendo en más del 95% de la exposición total. Otras fuentes de exposición son la placenta y la lactancia materna (Liem y col, 2000).

La IARC considera actualmente al TCDD como un agente cancerígeno relacionado con el cáncer de pulmón, sarcomas de tejido blando y linfomas no-Hodgkin (Silbergeld y Thomas, 1998; IARC, 2003). Por otro lado, el TCDD es el más potente inductor del receptor de andrógenos, lo cual tiene efectos adversos en el desarrollo y función del sistema reproductor masculino (Gray y col, 1999).

### 1.3.9. Plaguicidas organoclorados

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

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

Debido a su diversidad estructural, los plaguicidas se clasifican atendiendo a cualidades derivadas de su comportamiento frente a organismos vivos, su vida media o su patrón de degradación medio ambiental. Así, es frecuente que se agrupen en función de la persistencia en el medio ambiente, definida como el tiempo necesario para que un 75-100% del compuesto desaparezca del medio. Los plaguicidas organoclorados se incluyen dentro de los compuestos químicos persistentes. Aunque inicialmente la persistencia de estos productos se consideró como una cualidad deseable para su empleo, pasado el tiempo se han puesto de manifiesto los inconvenientes de este comportamiento ya que la alta lipofilia junto con la estabilidad química aumentan los efectos biológicos (Dich y col, 1997).

Debido a su naturaleza lipofílica los plaguicidas se acumulan en la cadena alimentaria, de forma que los animales que se sitúan en la cima de la misma son susceptibles de máxima exposición (Toppari y col, 1996). Ello hace que pueda encontrarse en los medios naturales y por ende en individuos no expuestos de forma directa.

La característica toxicológica general de los plaguicidas organoclorados es la estimulación del sistema nervioso central, aunque algunos pueden producir un efecto antagónico. El mecanismo de actuación para ciclodienos, HCB y HCH se produce mediante la interferencia de los receptores GABA (ácido  $\gamma$  aminobutírico). El DDT y derivados actúan alterando el transporte de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  e inhibiendo la actividad neuronal de las ATPasas y de la calmodulina (Ecobichon, 1996). Por otro lado, estudios realizados tanto en animales de experimentación como en animales de diversos ecosistemas han mostrado que la exposición a organoclorados produce efectos estrogénicos que interfieren directa o indirectamente con la fertilidad y la capacidad reproductiva (Colborn y col, 1993)

#### **1.3.9.1. DDT y metabolitos**

El DDT fue el primero de los insecticidas de segunda generación. Se trata de un hidrocarburo aromático clorado (2,2-bis-(p-clorofenil)-1,1,1-tricloroetano) introducido en el mercado como insecticida en la década de los 40. Su hallazgo supuso el Nobel al químico suizo Müller por el papel de dicha sustancia en la lucha contra las enfermedades transmitidas por vectores y plagas. Tal es la importancia que el DDT supuso en sus primeros años de uso que además del gran beneficio en la protección de cosechas y en el aniquilamiento de insectos domésticos, se evitó la muerte de 5 millones de personas cada año. Un claro ejemplo de esta acción es el caso de la India, país en el que en 1952 hubo 75 millones de casos de malaria y en 1964, después de usar masivamente el DDT, tan solo 100.000 casos. La máxima producción del insecticida se alcanzó en 1970 y a partir de entonces se fue prohibiendo su uso. La razón de ello fueron los graves problemas que se detectaron con su utilización. Uno de los principales efectos se puso de manifiesto en la reproducción de las aves, cuyos huevos tenían unas cáscaras extraordinariamente finas y frágiles y muchos se rompían durante la incubación. Ello hizo que las poblaciones de algunas especies de aves disminuyeran de forma alarmante (Colborn y Clement, 1992). Otro importante problema fue que muchos organismos desarrollaron resistencia y para luchar contra ellos había que emplear cantidades cada vez mayores del producto y con menor eficacia.

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

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 las cadenas tróficas, como es el caso del hombre. Todas las poblaciones humanas, en cualquier parte del mundo, están expuestas a DDT y presentan niveles tisulares y séricos apreciables (Longnecker y col, 1997; Porta y col, 2002; Rivas y col, 2001; Botella y col, 2004; Cerrillo y col, 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 y col, 1995). El DDT comercial está formado por aproximadamente un 77% de *p,p'*-DDT, un 15% de *o,p'*-DDT, un 4% de *p,p'*-DDE y porcentajes menores de otros isómeros. El metabolito lipofílico más estable del *p,p'*-DDT es el *p,p'*-DDE, que es el resultado de la dehidrocloración en el medio ambiente y en el hombre. Su presencia en los seres humanos puede reflejar tanto una exposición temprana al DDT como la exposición directa al DDE medio ambiental. En general, los niveles de DDT/DDE representan un índice útil para evaluar el tiempo en que ocurrió la exposición. En comparación con otros países europeos, los niveles de DDT y DDE en la población española se encuentran en el rango medio-alto (Porta y col, 2002; Botella y col, 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, si es que ha terminado

completamente. Esta duda obedece a varias razones. En primer lugar, a que el DDT se sigue usando para fabricar productos, como el herbicida dicofol, que en consecuencia contiene DDT (Van de Plassche y col, 2003). En segundo lugar, existen indicios de que cantidades menores de DDT podrían estar entrando ilegalmente en España procedentes de otros países. En tercer lugar, periódicamente se tiene noticia de usos ocasionales en explotaciones agrícolas y ganaderas. En cuarto lugar, hay información de que el Instituto de Toxicología recibe periódicamente notificaciones y consultas relacionadas con personas que sufren episodios de intoxicación aguda por DDT (Porta y col, 2002).

Recientemente, se ha descubierto que países como Africa, Asia y Latinoamérica (con una más reciente exposición a DDT y DDE) tienen mayores niveles de estos compuestos en tejido adiposo que Europa y EEUU (Jaga y col, 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 (Krieger y col, 1994; Hunter y col, 1997; van't Veer y col, 1997; López-Carrillo y col, 1997; Olaya-Contreras y col, 1998). La hipótesis que relaciona a estos compuestos con la etiología de cáncer mamario se fundamenta en su capacidad de alterar la diferenciación de la glándula celular de la glándula mamaria, además de promover el crecimiento tumoral (Bitman y col, 1970; Scribner y col, 1981; Robinson y col, 1985; Brown y col, 1995; Soto y col, 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 y col, 1995; Sohoni y Sumper, 1998; Demers y col, 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 y col, 1994, Kelce y col, 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. Recientemente, la IARC ha clasificado al DDT como posible cancerígeno para el hombre (2B) (IARC, 2003).

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

Estudios realizados en EE.UU. reflejan que los niveles de DDT y sus derivados en tejido adiposo eran de 5 ppm a principios de los 50, aumentaron entre tres y cuatro veces a finales de esa década y descendieron progresivamente en las tres décadas posteriores. Una tendencia similar se ha observado en los niveles sanguíneos de estos organoclorados (Kutz y col, 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 y col, 1997; Cooper y col, 2004)

#### **1.3.9.2. 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. Sigue en la historia al DDT dentro del grupo de los pesticidas organoclorados. Actualmente sus uso está prohibido en los países occidentales o bien es muy restringido. Ha sido utilizado en agricultura y también en salud pública para el control de vectores y es uno de los pesticidas organoclorados más antiguos. A pesar de todo, el lindano se sigue vendiendo en las farmacias españolas para el tratamiento contra la sarna y se sigue utilizando en diversas zonas agrícolas.

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

El HCH tiene propiedades estrogénicas claramente demostradas. Destacan entre ellas la proliferación de células de cáncer de mama en ensayos *in vitro* (Steinmetz y cols, 1996) producida por el isómero  $\beta$ , y los efectos a nivel de epitelio uterino o vaginal en hembras ooforectomizadas en ratas, ratones y carneros expuestos a lindano o a  $\beta$ -HCH. En

machos produce atrofia de los conductos seminíferos y células de Leydig y un comportamiento reproductivo atenuado (van Velsen y col, 1986; Chowdhury y col, 1987; Huang y Huang, 1987; Beard y col, 1999; Ulrich y col, 2001).

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

### **1.3.9.3. Aldrín, dieldrín y endrín**

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

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



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

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

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

#### **1.3.9.4. Endosulfán y derivados**

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

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

El efecto hormonal de endosulfan se sospechó al observar atrofia testicular y una caída de los niveles de testosterona en ratas y ratones expuestos al mismo (Maier-Bode, 1968; Gupta y Gupta, 1979), pero hasta 1995 no se presentó el primer informe sobre la estrogenicidad de endosulfán en el que se demuestra el efecto proliferativo que ejerce dicho compuesto sobre células humanas de cáncer de mama mantenidas en cultivo. Estos mismos investigadores han señalado también su afinidad por el receptor de estrógenos y su capacidad para inducir la síntesis y secreción de proteínas estrógeno-inducidas (Soto y col, 1995). Se ha demostrado, asimismo, que el endosulfán mimetiza el efecto estrogénico en muy diversos modelos *in vitro* e *in vivo* (Andersen y col, 1999). Otros estudios han atribuido al endosulfán actividades hormonales distintas de la estrogenicidad, al ser un buen competidor para el receptor de progesterona (Vonier y col, 1996). Algunos autores sugieren que la actividad hormonal de endosulfán es independiente del receptor (Jin y col, 1997). Otros, atribuyen al endosulfan un papel inmunológico (Banerjee y col, 1986).

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

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

Las grandes áreas de agricultura intensiva en Europa se encuentran en el sureste español, cerca de la costa mediterránea. Este tipo de agricultura requiere el uso de grandes cantidades de pesticidas (Olea y col, 1999). Apoyándonos en este hecho nuestro grupo de trabajo ha llevado a cabo un estudio (Cerrillo y col, 2004) en mujeres y niños de la zona de Granada y Almería con objeto de analizar los niveles de endosulfán y metabolitos en los diferentes compartimentos corporales y su distribución corporal. Los resultados del mismo señalan que la mayor concentración del endosulfán comercial I y II se produce en el tejido adiposo, seguido de leche humana, hecho que apoya la idea de la eliminación de compuestos lipofílicos a través de la misma. Los metabolitos más hidrofílicos se encontraron en placenta y sangre de cordón umbilical en concentraciones elevadas (el endosulfan diol presentó un valor medio 13.23 ng/mL). Estos resultados sugieren que en el sur de España las mujeres, durante la edad reproductiva, han estado y siguen estando expuestas a endosulfán. Además, debido a su movilización durante el embarazo y la lactancia es necesaria una investigación adicional acerca de las consecuencias que estos compuestos pueden tener en la salud infantil. En relación con ello es importante hacer notar que en la población infantil de Murcia y Granada se ha encontrado residuos de endosulfán y algunos metabolitos en el 40% y 30% de las muestras de grasa analizadas, respectivamente. En la población femenina afecta de cáncer mamario alcanza un nivel de concentración de hasta el 68% de frecuencia (Botella y col, 2004; Cerrillo y col, 2004).

#### **1.3.9.5. Metoxicloro**

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

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

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

#### **1.3.9.6. Mirex**

El mirex pertenece al grupo de derivados del pentaclorociclodecano. Estos insecticidas derivan de una estructura en forma de *caja*. El mirex se emplea como retardador del fuego originado por plásticos, pinturas, y utensilios eléctricos y su uso está restringido o prohibido actualmente en la mayoría de los países. Al presentar un alto grado de cloración y dificultad de metabolización o eliminación se facilita su acumulación. Tiene un período de hasta diez años en el sedimento. Al igual que el resto de organoclorados se acumula en el tejido adiposo y se excreta con mucha dificultad. Por lo tanto, se trata de un insecticida que sufre biomagnificación de miles de veces en la cadena alimentaria (Ahlborg y col, 1995). Ha habido pocos estudios sobre exposición humana a mirex, y existen pocos datos sobre sus efectos en salud humana. Dosis de mirex similares a las ingeridas en la dieta han inducido reacciones adversas en animales (ATSDR, 1996).

### 1.3.9.7. Hexaclorobenceno

El Hexaclorobenceno (HCB) es un conocido disruptor endocrino (Gocmen y col, 1989; Smith y col, 1987) que se bioconcentra en la grasa de los organismos vivos (Ernst y col, 1986; Hayes y Laws, 1991). El HCB fue introducido en 1945 como fungicida para enlentecer la tasa de crecimiento de los hongos. El HCB puede persistir en el medioambiente durante años, con una vida media estimada en el suelo de 23 años. Ha sido usado como fungicida para proteger las cebollas, las semillas de trigo y otros granos. Su producción, con este fin, fue prohibida en 1971 en Norte América, pero todavía se sigue utilizando en la fabricación de solventes, compuestos que contienen cloro en su molécula y pesticidas [Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 1996]. La Agencia de Protección Medioambiental (EPA) ha revelado que se han encontrado niveles detectables de HCB en los tejidos del 95% de la población, aproximadamente (Robinson y col, 1990). Cientos de personas estuvieron expuestas a HCB en el Kurdistan (este de Turquía) entre 1955 y 1961. El HCB está presente en alimentos, por ejemplo, margarinas (Pozo Lora 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 y col, 1999). Asimismo se observó que los niños nacidos en dicha población entre 1997 y 1999 presentaban, en el momento de nacer, concentraciones muy elevadas de HCB, así como concentraciones detectables de PCB y p,p'-DDE en sangre (Sala y col, 2001). Aunque los niveles de contaminación por HCB en esta población continúan siendo elevados, se ha comprobado que las mujeres de 18-40 años presentaron concentraciones en sangre venosa un 61% más bajas en 1997-1999 que en 1994 (4.1 ng/ml frente a 10.6 ng/ml). Las concentraciones de p,p'-DDE y lindano también mostraron esta tendencia a la baja, aunque su disminución no fue estadísticamente significativa (Ribas-

Fitó y col, 2003). Otros estudios han encontrado también niveles de HCB en la población española (Barcelona). Por ello, a pesar de que la exposición ha sido reducida, la población estudiada aún acumula cantidades significativas de este posible carcinógeno (To-Figueras y col, 1986; To-Figueras y col, 1995).

El HCB es muy persistente en el medio ambiente y sus efectos en animales de laboratorio resultan ser los siguientes: alteración de la función ovárica, disminución de la fertilidad y disminución del peso de ambas vesículas seminales y de la próstata ventral (Elissalde y Clark, 1979; Foster y col, 1996; Muller y col, 1978). La exposición en niños puede afectar el desarrollo reproductivo, físico y mental. Se ha demostrado que las muestras de tejido de niños con criptorquidismo presentaban elevados niveles de HCB en comparación con sus pacientes controles (Hosie y col, 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 y col, 2003).

Existe controversia en cuanto a si el HCB está asociado o no al cáncer de mama. Mussalo-Rauhamaa y col (1990) ha descrito niveles mayores de HCB en el tejido graso mamario de pacientes con cáncer de mama que en sus controles. Otros autores, sin embargo, otros autores no apoyan esta hipótesis (Zheng y col, 1999 a,b).

### 1.3.9.8. Vinclozolina

La vinclozolina es un fungicida sistémico del grupo de las dicarboximidias. Es efectiva en el control de enfermedades causadas por las especies *Botrytis cinerea*, *Sclerotinia sclerotiorum* y *Monilinia*. Su uso como fungicida ha estado registrado en EEUU desde 1981. Los fungicidas del grupo de las dicarboximidias han sido ampliamente usados en Europa para proteger uvas, frutas, vegetales, plantas ornamentales, lúpulo y césped del daño de los hongos (Rankin y col, 1989). La vinclozolina se aplica típicamente en forma de spray. Se estima que la exposición a vinclozolina es de 2 µg/kg/día a través de la ingesta, aunque la exposición ocupacional puede ser mayor (Flynn y col, 2003). La población general puede estar expuesta a vinclozolina y sus metabolitos a través de la dieta (EPA R.E.D. FACTS, October 2000). Por ejemplo, el vino tinto, los kiwis (0.47 mg/kg) y otros productos alimenticios contienen residuos de vinclozolina (Navarro y col, 2001; Oliva y col, 1999; Azuaya y col, 1999).

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

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

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

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

Los efectos más dramáticos que ejerce la vinclozolina ocurren durante las etapas de desarrollo de los animales (Gray y col, 2001) (etapa pre o neonatal). Destacan entre ellos: hipospadias, testículos ectópicos y agénesis de la próstata ventral. En las hembras, por el contrario, la descendencia resulta ser fenotípicamente normal (Gray y col, 1994). La exposición a 50 mg de vinclozolin/kg por día durante el desarrollo (día gestacional 14 a día postnatal 3) causa infertilidad y reduce la cantidad de espermatozoides eyaculados en la descendencia de machos adultos debido fundamentalmente a hipospadias severas. Sin embargo, la fertilidad no se ve afectada en ratas macho adultas tras una prolongada y alta exposición (100 mg/kg por día durante 25 semanas) (Fail y col, 1995). Estos resultados indican que el feto es particularmente sensible a disruptores endocrinos tipo vinclozolina. Por otra parte, la exposición peripuberal a vinclozolina en ratas retrasa la pubertad, inhibe el desarrollo de los tejidos dependientes de andrógenos y altera otras funciones dependientes de los andrógenos (Monosson y col, 1999). En peces se alteran también el desarrollo testicular y la gametogénesis (Kiparissis y col, 2003), además de causar desmasculinización (Baatrup y cols, 2001), y en aves se modifica el comportamiento reproductivo y endocrinológico (McGary y col, 2001).

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

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



exacerbar es el aumento de la incidencia de cáncer de mama en mujeres (Kelce y col, 1997). Los andrógenos son naturalmente antiestrogénicos en el tejido mamario y suprimen el crecimiento tanto de las células normales como cancerígenas en la mama. Los antiandrógenos naturales pueden interferir con esta acción. Además, la vinclozolina y/o sus metabolitos se han encontrado asociados con tumores testiculares (células de Leydig) (Yu y col, 2004). Por otra parte, varios grupos de investigadores han mostrado un descenso importante de la calidad espermática en adultos de poblaciones específicas, expuestas a sustancias con actividad estrogénica y un incremento en las anomalías del semen (Nelson y col, 1974; Leto y col, 1981; Bostofte y col, 1983; Carlsen y col, 1992; Skakkebaek y col, 1994; Auger y col, 1995). Ello sugiere para la vinclozolina un papel antiandrogénico.

#### **1.4. Exposición humana a disruptores endocrinos**

**La contaminación por disruptores endocrinos (DE) de 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 conocimientos sobre la contaminación de los alimentos por disruptores endocrinos 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.**

**Los estudios disponibles indican que en un 80-100% de la población existen concentraciones detectables de DDE, policlorobifenilos, heclorobenceno o hexaclorociclohexanos, entre otros compuestos (Campoy y col, 2001; Rivas y col, 2001; Porta y col, 2002; Olea y col, 2002; Martí y col, 2000; Camps y col, 1989; Hernández y col, 1993; Sala y col, 1999; Sala y col, 2001a; Smith y col, 1999; Pérez de Ciriza y col, 1990; Martí Lloret y col, 1990; Gómez-Catalán y col, 1993; Gómez-Catalán y col, 1995; Barrotx y col, 1995; Martínez y col, 1993; Porta y col, 1999; Van't Veer y col, 1997; Sala y col, 2001b). Pero incluso para los compuestos mejor caracterizados aún hay cuestiones por resolver, como por ejemplo, a qué factores obedece la presencia de DDT en la sangre de los recién nacidos en nuestro país (Olea**

y col, 2002; Martí y col, 2000; Martínez y col, 1993; Sala y col, 1999; Olea y col, 1999). La prohibición de este compuesto y su degradación a DDE deberían hacer pensar que no se detectase en ellos.

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

Muchos de los disruptores endocrinos tienen una gran inercia química (persistencia en el medio, efectos a largo plazo, bioacumulación), se han dispersado y contaminan amplias zonas del planeta, son muy difíciles de excretar por el cuerpo humano, en el que tienen una larga vida media, y se acumulan en los tejidos grasos (Olea y col, 2002; Martí y col, 2000; Turusov y col, 2002; Hansen y col, 1998; EPA, 2002; Physicians for Social Responsibility, 2002). Por ejemplo, un disruptor endocrino tipo pesticida organoclorado, cuando 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 plaguicida original. Además de metabolizarse, el pesticida una vez dentro del organismo, puede almacenarse en 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 eliminación, pues cuanto más persisten los residuos en el organismo, más probables son los efectos a largo plazo (Coscolla, 1993).

Muchos de estos disruptores endocrinos persistentes 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, sobre todo de la grasa reciclada que se utiliza para fabricar productos de pastelería y piensos (Schepens y col, 2001; Kalantzi y col, 2001). Diversos estudios han observado que, en España, muchas muestras de carne, pescado, huevos, leche, mantequilla, queso o cereales contienen residuos de DDE, PCB, hexaclorobenceno e isómeros del lindano (Martí y col, 2000; Kalantzi y col, 2001; Lázaro y col, 1996; Hernández y cols, 1994; Herrera y col, 1996; Jandacek y Tso y col, 2001). De esta forma, la vía digestiva se

convierte en la principal ruta de exposición a xenoestrógenos persistentes para el hombre debido a su acumulación en la cadena alimentaria, aunque las formas de exposición y las vías de entrada de los contaminantes hormonales son muy diversas. 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 y col, 1994).

Además de los alimentos, la exposición a disruptores endocrinos de la población general puede ocurrir también a través de la contaminación existente en aire (Beard y col, 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 (García-Rodríguez y cols, 1996; Fernández-Alba y cols, 1998, Olea y cols, 1999 a,b; Aronson y col, 2000); y afecta a las poblaciones que residen en estas áreas geográficas (Rivas y col, 1999; Campoy y col, 2001; Botella y col, 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 y col, 2002; García y col, 1998). Es grande, por todo ésto, la dificultad para identificar la exposición a xenoestrógenos.

Para la mayoría de los productos químicos descritos hay un patrón de incremento de la carga corporal con la edad (Bates y col, 2004). Ello es probablemente consecuencia de tres factores (Ahlborg y col, 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 disruptores endocrinos en una población humana de forma longitudinal; es decir, que haya efectuado mediciones de disruptores endocrinos con la misma metodología en la misma población y en más de un momento. 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 reside

cerca de ella. La explicación más probable es la contaminación alimentaria. Además, el valor de dioxinas en ambas poblaciones es aproximadamente un 25% superior al observado en otros países (Gonzalez y col, 2000; Gonzalez y col, 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 (Ariño y col, 1996). Un año después, se analizaron los niveles de DDT y hexaclorociclohexano en leche pasteurizada, obteniéndose valores positivos del 96% y el 74% respectivamente (Martínez y col, 1997). Un estudio posterior observó que el 50% de los alimentos basados en pescado contenía residuos de PCBs (Lázaro y col, 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 y col, 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 y col, 2000). El grupo de las triazinas fue el principal grupo de pesticidas detectado en el agua de los ríos que suministran a la ciudad de Barcelona (Quintana y col, 2001). También se han encontrado niveles de siete organoclorados en el hígado, músculo, riñón y suprarrenales de doce lobos de la provincia de Galicia, siendo el p,p' DDE el más frecuente y abundantemente encontrado (Carril Gonzalez-Barros y col, 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 los de su metabolito p,p'-DDE (Fernández y col, 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 (Molina Carrasco, 1994; Olea y col, 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 y col, 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 y col, 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 y col, 1999b; López-Navarrete, 2000; Jiménez y col, 2000; Cerrillo y col, 2004). 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 en un 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.

## **1.5. Epidemiología y etiología del cáncer de mama y su asociación a compuestos organoclorados**

### **1.5.1. Epidemiología del cáncer de mama**

Según recoge el Informe Sobre la Salud de los Españoles, 1998, el cáncer de mama es el más frecuente en la mujer y la primera causa de muerte por cáncer entre la población femenina. En términos de incidencia, el cáncer de mama se sitúa el primero en la lista de los tumores malignos, no sólo en los países industrializados sino también en los países en vías de desarrollo (Sasco, 2003). Se ha observado un claro incremento en el número global de casos (572,000 nuevos casos en 1980, 1.050,000 en el año 2000), tanto en regiones con una larga historia de cáncer de mama como en aquellas con un índice bajo. Las razones de este incremento se explican generalmente por diversos factores medioambientales (Sasco, 2003). La incidencia ha aumentado de forma considerable en las últimas décadas en los países occidentales (Coleman y col, 1993; Howe y col, 2001; Rostgaard y col, 2001; Barchielli y col, 2001; Harmer y col, 1999) y en España (López-Abente y col, 2000).

Europa se encuentra en situación intermedia en cuanto a tasas de incidencia. Las tasas más altas corresponden a Norteamérica, y las más bajas a los países de África y Asia. Aproximadamente, un 5% de las mujeres desarrollará un cáncer de mama antes de cumplir

los 75 años en nuestro país. El cáncer mamario representa cerca del 25 % de las muertes no accidentales de mujeres con edades comprendidas entre los 35 y 54 años. En España, en 1994, la tasa de mortalidad por cáncer de mama fue de 29,3 por 100.000 mujeres, lo que supuso el 18,2% de todas las defunciones por cáncer en mujeres ese año. En comparación con los países de la Unión Europea, España muestra una de las tasas más bajas de mortalidad por este tipo de cáncer y dentro de nuestro país Castilla La Mancha es una de las comunidades autónomas con menor mortalidad por tumores de mama.

Los programas de detección precoz junto con los avances diagnósticos y terapéuticos se han traducido en un incremento de la supervivencia, que se sitúa por encima del 70% a los cinco años del diagnóstico. Se estima hoy en día, que alrededor de la mitad de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama vivirán el resto de su vida sin recurrencias y que una tercera parte morirá a causa de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de los importantes avances alcanzados en la supervivencia, la mortalidad por cáncer de mama muestra una tendencia creciente en las últimas décadas. Es necesario señalar que España y Grecia, con tasas de mortalidad muy inferiores a la media comunitaria, son también los países en los que se están produciendo incrementos más marcados en la mortalidad por este tumor. Así, se observa que, en España, desde 1975 a 1994, la tasa de mortalidad por cáncer mama aumentó en un 44,3% (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1998).

En el periodo 1995-1999 se registraron en Granada 16,859 casos de cáncer, lo que representó una media de 3.372 casos nuevos anuales. Los cánceres más frecuentes fueron el de piel no melanoma, mama y colon. Este orden de frecuencia es muy semejante al que se observa en otros registros de cáncer de población española, si bien las tasas de incidencia de casi todos los cánceres son más elevadas en el norte que en sur de España. El cáncer de mama representó el 19% de todos los cánceres registrados en dicho periodo.

También en la provincia de Granada y en el periodo referido, el número de defunciones por cáncer fue de 7.688 casos, lo que representó una media de 1.540 defunciones por año. La tasa bruta de mortalidad media anual fue de 140,7 por 100,000 mujeres. Por localizaciones anatómicas específicas, las tasas de mortalidad por cáncer más elevadas fueron las ofrecidas por los cánceres de mama, colon-recto, hígado, estómago, vesícula biliar y páncreas. Estos cánceres representan el 51% del total de mortalidad por cáncer en la mujer.

### **1.5.2. Etiología del cáncer de mama**

Debido a la frecuencia de la enfermedad, recuérdese que en los países desarrollados la probabilidad de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida se sitúa en torno al 10% (Parkin, 2001), la investigación de sus causas debe considerarse un objetivo prioritario desde el punto de vista de la salud pública. Desgraciadamente, el conocimiento existente sobre la etiología del cáncer de mama es bastante limitado. Los factores de riesgo conocidos explican menos del 50% de los casos (Kelsey y col, 1993) y los programas de detección precoz no pueden explicar completamente el incremento observado (Harmer y col, 1999), lo que sugiere que factores ambientales, objeto de este trabajo, condicionan la aparición de este tumor.

Coincidiendo con el desarrollo económico y el aumento en la frecuencia del cáncer de mama en los países industrializados, el creciente avance de la industrialización ha supuesto la introducción de millares de sustancias químicas y de agentes físicos como las radiaciones en el medio laboral, sin que se haya evaluado su potencial nocivo para la salud (Pollán, 2001). Recientemente, se ha estimado que en la unión Europea 32 millones de trabajadores están expuestos a agentes considerados carcinogénicos por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), lo que supone un 23% del total de la población trabajadora (Kauppinen y col, 1998 ). El porcentaje es algo superior en España, donde los 3,1 millones de trabajadores expuestos comprenden el 25% de la población activa (Kauppinen y col, 1998). Los resultados del trabajo de Pollán (2001) sugieren la presencia de exposiciones o factores de riesgo específicos asociados con el ámbito laboral que podrían suponer un aumento de la incidencia de cáncer de mama en las mujeres expuestas. Por el momento es difícil deslindar la contribución de la exposición ocupacional de la de otros determinantes asociados al estilo de vida y al nivel socioeconómico. No obstante, desde el punto de vista de la salud pública, las mujeres que trabajan como secretarias, profesoras, trabajadoras sanitarias, farmacéuticas, trabajadoras de la industria química, trabajadoras de telefonía y radio y las peluqueras deben considerarse como colectivos de riesgo a incluir preferentemente en los programas de prevención y cribado.

Muchos de los factores de riesgo establecidos -menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, edad tardía del primer embarazo y obesidad en mujeres posmenopáusicas- suponen una mayor exposición de la glándula mamaria a los estrógenos circulantes. Por otra parte, la terapia hormonal posmenopáusica incrementa ligeramente el

riesgo (Armstrong y col, 2000; Verkasalo y col, 2001) aunque su efecto en la mama es complejo. De una parte, los anticonceptivos hormonales orales (ACHO) producen a menudo protección anovulatoria, de otra, la mezcla de estrógenos y progestágenos puede estimular la actividad mitótica en el tejido mamario (Pike y col, 1983; Clemons y col, 2001).

La característica común a muchos de los factores ligados a hábitos reproductivos es el incremento de la exposición a las formas biológicamente activas de los estrógenos a lo largo de la vida, es decir, un mayor tiempo de exposición. Las mujeres con menarquia precoz y menopausia tardía tienen una actividad ovárica más prolongada. La duración de la exposición a hormonas ováricas está estrechamente relacionada con el riesgo de cáncer de mama: por cada año de retraso en la aparición de la menarquia existe una reducción del 5% en el riesgo de desarrollar cáncer de mama con posterioridad. Así mismo, por cada año de retraso en la menopausia existe un aumento del riesgo de desarrollo de cáncer de mama de un 3% (Travis y col, 2003). Se ha observado que mujeres que tienen menarquia a edad temprana tienen niveles de estradiol más altos en suero y menor concentración de hormonas sexuales unidas a proteínas que mujeres con menarquia tardía, al menos durante unos años de su vida fértil. Esta observación serviría de explicación mecanicista al proceso, ya que el estradiol es el agente central en el proceso de aparición de cáncer de mama mientras que la progesterona no parece tener una acción opuesta. También se ha descrito que una disminución de los ciclos ovulatorios puede ejercer efecto protector en el riesgo cáncer de mama (Vihko y col, 1986). Por esta razón, como se comentaba anteriormente, la terapia estrogénica de reemplazo (sustitutiva), utilizada para combatir los síntomas de la menopausia, parece incrementar sustancialmente el riesgo de cáncer de mama (Colditz y col, 1995). Resulta prudente, por ello, restringir la terapia hormonal sustitutiva en pacientes sintomáticas, de acuerdo con la tendencia actual, suspenderla temporalmente (Emons y col, 2002).

La edad, la distribución geográfica y la raza, el alto consumo de grasa, el menor consumo de folatos, las radiaciones ionizantes y los factores ambientales son otras de las exposiciones de riesgo investigadas en la literatura (Johnson-Thompson y col, 2000). Finalmente, los antecedentes familiares suponen un considerable aumento del riesgo. Las mujeres con alteraciones en alguno de los dos principales genes de susceptibilidad, BRCA1 y BRCA2, tienen una probabilidad entre 60% y 80% de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida (Armstrong y col, 2000). Sin embargo, estos dos genes sólo explican una pequeña proporción de los casos familiares.



### **1.5.3. Papel de los disruptores endocrinos en el cáncer de mama**

Desde el año 1976 en que Wassermann publicó un interesante trabajo sobre la presencia de compuestos organoclorados en tejido neoplásico y tejido normal adyacente en pacientes con cáncer de mama y su posible asociación con el mismo, se han realizado un número importante de estudios epidemiológicos con el objeto de explorar la asociación entre cáncer de mama y compuestos químicos biocidas de uso agrícola y doméstico, muchos de los cuales entran hoy día en la consideración de disruptores endocrinos. Se han utilizado diversos tipos de diseños, desde estudios de casos y controles hospitalarios a estudios de casos y controles anidados en cohortes previamente establecidas, evaluando la exposición a compuestos químicos bioacumulados, generalmente organoclorados, mediante la determinación de un gran número de los mismos en sangre/suero o tejido adiposo.

Los estudios epidemiológicos utilizan distintos métodos para la medida indirecta o directa de la exposición. Los estudios epidemiológicos basados en métodos indirectos hacen uso de cuestionarios o la revisión de datos de archivo que reconstruyen la exposición a las sustancias en estudio. El segundo método, la medida directa, determina la presencia de productos químicos y sus metabolitos en muestras de tejido humano, basándose en el alto grado de refinamiento de las técnicas analíticas y el carácter lipofílico y persistente que presentan la mayor parte de estos xenobióticos. Destacan entre estos estudios aquellos que cuantifican pesticidas organoclorados en tejido adiposo y/o suero de enfermas con cáncer de mama. La elección del compartimento tisular que debe ser utilizado para la medida directa tiene que considerar la toxicocinética del compuesto a investigar. En general, el tejido de origen de la muestra biológica objeto de estudio debe ser accesible y contener niveles del producto químico representativos de la carga corporal acumulada. Por otra parte, el compartimento biológico elegido debe ser consistente con la patogenia establecida en el desarrollo de la enfermedad subyacente (Woodruff y col, 1994).

Debido a la lipofilidad de muchos de los xenobióticos de interés, los compartimentos comunmente empleados para estimar la carga corporal de los mismos son los que tienen componente lipídico: tejido adiposo (80%), suero (1%) y leche (2-4%). Otros compartimentos como los componentes lipídicos del pelo y cerumen fueron estudiados pero no se aceptan generalmente como medios adecuados (Wolff, 1984; Wang y col, 1988). Tanto el cerebro como el semen presentan en su composición una gran proporción de fosfolípidos cuya polaridad es mayor que la de los triglicéridos que

constituyen el tejido adiposo. Según esto, la disolución de los compuestos organoclorados, apolares, puede variar en estos compartimentos (Domino y col, 1980). La medida en orina y heces es menos apropiada para la determinación de los residuos lipofílicos aunque puede ser de utilidad para la cuantificación de algunos metabolitos. Otros compartimentos como fluidos de quistes mamarios (Blackwood y col, 1998), cordón umbilical (Rhains y col, 1999), hígado y pulmón (Weistrand y col, 1997) han sido investigados como medios potenciales de medida.

En resumen, desde que se descubrió que los compuestos organoclorados presentan igual distribución en tejido adiposo, suero y leche, en función del componente lipídico del correspondiente compartimento, todos ellos pueden utilizarse para la estimación de la carga química corporal. Sin embargo, debido a que los niveles de contaminantes lipofílicos son cerca de 10 veces más altos en el tejido adiposo que en la leche y de 100 a 350 veces más altos en tejido adiposo que en sangre, el tejido graso es el compartimento de elección para la medida de estos productos.

#### **1.5.3.1. Estudios de asociación entre compuestos organoclorados y cáncer de mama**

El tejido adiposo ha sido usado para determinar niveles de compuestos organoclorados en gran variedad de estudios epidemiológicos. Entre los estudios que han encontrado una asociación positiva entre cáncer de mama y niveles de organoclorados en tejido adiposo destacan los publicados por: Falck y col (1992), Dewailly y col (1994), Djordjevic y col (1994), Aronson y col (2000), Woolcott y col (2001), Muscat y col (2003) e Ibarlucea y col (2004) siendo aproximadamente igual el número de estudios en los que no ha sido posible establecer dicha asociación: Mussalo-Rauhamaa y col (1990), Van't Veer y col (1997), Liljegren y col (1998), Gütes y col. (1998), Zheng y col (1999a y 1999b) y Stellman y col (2000).

Como ya se ha comentado, los primeros estudios que mostraron una posible relación entre la carga de organoclorados en tejido adiposo y cáncer de mama fueron el de Wasserman y cols (1976) y el de Unger y col (1984). Ambos fueron realizados con una muestra muy pequeña y sin tener en cuenta aspectos metodológicos básicos en investigación de cáncer de mama, como son las variables de historia reproductiva y antecedentes familiares de la enfermedad. Ninguno de los dos estudios mostró diferencias en la concentración media de DDE. Sin embargo en el primero de ellos sí se encontraron diferencias en la concentración de PCBs, siendo superior en los casos que en los controles.

De igual modo, el trabajo de Mussalo-Rauhamaa y cols (1990) estaba limitado en sus conclusiones por la cortedad del grupo de casos y controles empleados y por la recogida parcial de variables socioeconómicas, de historia reproductiva, dieta y hábito tabáquico. Los compuestos que se analizaron en este trabajo fueron hidrocarburos aromáticos policíclicos y plaguicidas organohalogenados como DDE, DDT, DDD, hexaclorobenzeno (HCB), heptacloroepóxido, transnonacloro, aldrín, endrín, toxafeno, mirex, kepona y  $\gamma$  y  $\beta$  hexaclorociclohexano (HCH) para los que se comparó su concentración con la de los controles, que en este caso se trató de mujeres fallecidas. El modelo ajustado por edad y paridad no mostró diferencias de riesgo ni concentración para el DDT o DDE, aunque sí para el  $\beta$ -HCH.

Falck y col (1992) compararon la concentración de varios organoclorados, entre ellos HCB, heptacloroepóxido y oxiclordano, transnonacloro, *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT y PCBs en pacientes con cáncer y enfermedad benigna de mama. DDE, DDT y PCBs, presentaron niveles significativamente superiores en las mujeres con cáncer con respecto al grupo control, ajustando el modelo por edad y hábito tabáquico. Para el resto de los compuestos químicos analizados no se observó diferencia alguna entre ambos grupos. Dos años después, Dewailly y col (1994) llevaron a cabo un estudio similar en Quebec (Canadá) en el que se comparó la concentración de distintos organoclorados (DDE, HCB,  $\beta$ -HCH, oxyclordano, transnonacloro, mirex y PCBs totales y determinados congéneres de PCBs) entre los dos grupos de estudio. También en este caso el número de participantes fue reducido. Este trabajo añade una variable más y es que los casos fueron a su vez divididos en aquellos que mostraban un receptor de estrógeno positivo o negativo. El resultado más destacable del estudio fue la mayor concentración de DDE y de PCB 99 en los casos ER-positivos que en los controles. Se estimó un riesgo 9 veces superior de cáncer de mama para las mujeres con niveles de DDE iguales al valor medio mas una desviación estándar versus aquellas que tenían niveles iguales al valor medio menos una desviación estándar. En este mismo año, Djordjevic y col (1994) sugirieron que los niveles de *p,p'*-DDE y PCB eran mayores en los pacientes con cáncer de mama que en los controles. Sin embargo, el pequeño número de muestras analizadas impidió alcanzar conclusiones definitivas.

Van't Veer y col (1997), en un estudio multicéntrico efectuado en Europa, no han observado asociación entre los niveles de DDE en grasa de mujeres postmenopáusicas y pacientes de cáncer de mama. De igual modo, el trabajo de Liljegren y col (1998) no mostró incremento del riesgo en relación con el DDE, aunque sí se observaron incrementos

del riesgo en las mujeres postmenopáusicas que presentaron mayores niveles de determinados congéneres de PCBs y HCB, especialmente elevados en mujeres con tumores RE-positivos. Los resultados fueron ajustados por la edad y el número de hijos. Gütes y col (1998) tampoco han observado una diferencia significativa en la concentración de organoclorados en tejido adiposo de mujeres con patología mamaria benigna con respecto a pacientes con patología maligna, debido a la ausencia de criterios de selección y de información sobre las variables de interés en este tipo de cáncer. Si que se halló una mayor concentración de DDT, DDE, HCB, y algunos congéneres de PCB [118, 138, 153 y 180] en las mujeres con cáncer de mama que en sus controles. El número de pacientes estudiado fue de 65.

Entre 1994 y 1997, Zheng y col (1999a) analizaron el posible papel del DDE y DDT en la etiología del cáncer de mama en un estudio realizado con mujeres intervenidas por enfermedades relacionadas con la mama en Connecticut. Los valores de las medias geométricas de casos y controles ajustados por edad para DDT y DDE fueron muy similares. Otro estudio del mismo grupo (Zheng y col, 1999b) con  $\beta$ -HCH tampoco presentó diferencias significativas entre los casos y controles. El modelo estuvo ajustado por el estatus menopáusico y el receptor de progesterona de las pacientes afectas de cáncer de mama. Tampoco Bagga y col (2000) mostraron en sus resultados asociación entre la concentración de DDT, DDE o la suma de ambos y el incremento de riesgo de cáncer de mama en las mujeres californianas. El estudio utilizó como grupo control consistió mujeres intervenidas quirúrgicamente para reducción de mama. En consonancia con los trabajos anteriores, Stellman y col (2000) llevaron a cabo un estudio en Long Island (Nueva York), región considerada de alto riesgo para cáncer de mama. No se observó incremento del riesgo de cáncer de mama ni con el DDE ni con la suma de los organoclorados analizados, tanto si se estratificaran o no a los casos por el estatus de RE. Los resultados fueron ajustados por el hospital de intervención y el grupo étnico así como por la edad y el Índice de Masa Corporal (IMC), variables altamente correlacionadas con los niveles de organoclorados. Tan sólo se observó un incremento del riesgo de cáncer de mama para el PCB 183.

En el estudio de base hospitalaria que Aronson y col (2000) realizaron en Ontario, se consideraron casos a aquellas mujeres con biopsia de cáncer de mama positiva, mientras el grupo control consistió en aquellas mujeres que aceptaron participar y que tenían una biopsia negativa. Casos y controles fueron apareados por edad y centro hospitalario. Los modelos de regresión finales incluyeron, además de las variables de apareamiento, otras

como IMC, consumo de grasas, etnia e historia familiar de cáncer de mama, entre otras. No se observó incremento de riesgo para ninguno de los organoclorados analizados (DDE, DDT, cis-nonacloro, trans-nonacloro, oxiclordano, HCB y mirex). Sin embargo, sí se observó asociación entre el cáncer de mama y determinados congéneres de PCBs. Woolcott y col (2001) reanalizaron este mismo estudio tomando en consideración el receptor de estrógenos del tumor y el tamaño de éste. Los resultados indicaron un mayor riesgo de incidencia de cáncer mamario en pacientes con receptor negativo expuestos a organoclorados y PCBs.

Algunos estudios epidemiológicos han añadido aun más confusión a la hipótesis, al demostrarse la existencia de una asociación significativa entre la exposición a determinados compuestos y el cáncer de mama. Así, por ejemplo, en un estudio muy reciente llevado a cabo en Long Island (New York), Muscat y col (2003) examinaron en 359 mujeres los niveles de algunos pesticidas organoclorados (DDT, DDD, p,p'-DDE, trans-nonacloro, oxiclordano, B-HCH y HCB) y 14 PCBs para ver su asociación con la recurrencia del cáncer. Como casos se consideraron 224 mujeres con cáncer de mama no metastásico. La media de seguimiento de estas mujeres fue de 3,6 años. La concentración de pesticidas y PCBs resultó estar correlacionada con la edad y el IMC, pero no con el estadio tumoral. La concentración de PCBs en tejido adiposo estuvo asociada, en cambio, con la recurrencia tumoral, hecho que no se observó para los pesticidas.

Nuestro grupo de trabajo llevó a cabo un estudio hospitalario de casos y controles de cáncer de mama durante los años 1996-1998 en las provincias de Granada y Almería que tuvo como objeto: 1) determinar si el efecto combinado de los xenoestrógenos medioambientales, medidos como carga estrogénica total efectiva (CETE), suponía un factor de riesgo de cáncer de mama; 2) definir el papel potencial de determinados pesticidas específicos en dicha enfermedad. La medida de la carga biológica de los contaminantes bioacumulados en la grasa de las pacientes reclutadas, expresada como equivalentes de estradiol por gramo de lípido (Eeq/g), se llevó a cabo mediante el ensayo biológico de estrogénicidad E-Screen. La fracción alfa de dicho ensayo resultó portadora de los xenoestrógenos medioambientales, mientras que en la fracción beta se incluyeron las hormonas endógenas. Como conclusión los autores señalaron un incremento del riesgo de cáncer de mama en el grupo de mujeres delgadas, postmenopáusicas y CETE-alfa. De igual modo, los pesticidas organoclorados aldrín y lindano estuvieron también individualmente asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama (Ibarlucea y col, 2004).

Existen numerosos trabajos llevados a cabo utilizando tejido adiposo que, aunque no estudian la asociación existente entre cáncer de mama y niveles de organoclorados, ponen de manifiesto la utilidad de este compartimento biológico para la medida de la exposición. Entre el gran número de trabajos existentes se recogen aquí aquellos que sobresalen por el gran número de organoclorados cuantificados. Uno de los primeros lo llevaron a cabo Jensen y col (1979) en muestras de tejido adiposo abdominal para comparar los niveles de exposición de una serie de organoclorados (o,p'-DDE, p,p'-DDE, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDD, lindano, HCB, aldrín, dieldrín, heptacloro, heptaclor epóxido y PCBs) entre la población groenlandesa y la del sur de Dinamarca. El tejido adiposo de los groenlandeses resultó poseer niveles significativamente mayores de p,p'-DDE, p,p'-DDT y suma de DDT que el de los daneses. Las ratios DDE/PCB y  $\Sigma$ DDT/PCB también fueron mayores en groenlandeses. Según estos autores, ratios DDE/PCB y  $\Sigma$ DDT/PCB bajas son marcadores de industrialización.

El estudio de Adeshina y col (1990), realizado con objeto de determinar la concentración de compuestos organoclorados en los residentes del Norte de Texas, encontró que más del 97% de las muestras analizadas presentaron niveles detectables para el p,p'-DDE, p,p'-DDT, dieldrín, oxiclordano y heptaclor epóxido, mientras que el o,p'-DDE y o,p'-DDT estuvieron presentes tan sólo en el 54% de las muestras. Gallelli y col (1995) analizaron los niveles de organoclorados en la población masculina y femenina de Génova (norte de Italia) y demostraron que la prohibición del uso del DDT fué muy efectiva dada la menor concentración del pesticida en los residentes más jóvenes y el incremento del ratio DDE/ $\Sigma$ DDT con el tiempo. Por su parte, Alawi y col (1999) analizaron en la población de Jordania los niveles de HCHs, DDTs, ciclodienos (heptacloro, heptaclor epóxido, dieldrín, aldrín y endrín) y HCB en tejido adiposo, obteniendo como resultado la presencia moderada de todos los pesticidas estudiados y presentando una mayor exposición al DDT y HCHs los hombres que las mujeres.

El hecho de que la sangre es mucho más fácil de colectar que el tejido adiposo y que el suero sanguíneo y/o el plasma constituyen un compartimento más accesible para la cuantificación de la carga corporal de organoclorados, ha determinado que el número de estudios realizados con muestras de suero y plasma como instrumento de medida de exposición a compuestos químicos lipofílicos son considerablemente mayores a los efectuados en muestras de tejido adiposo. Sin embargo, se debe tener precaución antes de dar resultados definitivos ya que al ser la sangre un reflejo de la exposición actual del

individuo (Phillips y col, 1989; Schecter y col, 1998) las medidas pueden verse afectadas por el metabolismo y la excreción. La otra gran limitación de los análisis que emplean muestras de suero es que los niveles de organoclorados deben estar por encima del umbral de detección del método analítico. Ello puede representar un serio problema debido a que la sangre tiene un porcentaje de lípidos mucho menor que el tejido graso (Woodruff y col, 1994).

De igual modo a lo que ocurre con los estudios que emplean tejido adiposo, existe una gran controversia en cuanto a si los niveles de organoclorados en suero se asocian o no con el cáncer de mama. De entre todos los estudios revisados desde 1993, doce presentan una asociación significativa entre ambas variables. Así, el trabajo de Wolff y col (1993) sugirió una asociación significativa entre niveles de pesticidas organoclorados en sangre y cáncer de mama en el área de New York, asociación sospechada años atrás cuando algunos trabajos ecológicos denunciaron que la exposición a ciertos pesticidas podía conducir a la presentación del cáncer mamario. Los resultados de este trabajo sugieren que las mujeres que se encontraban en el percentil 90 de DDE tenían un riesgo de padecer cáncer de mama cuatro veces mayor que las mujeres que se encontraban en el percentil 10. Sin embargo, no se encontró asociación con PCBs. Por el contrario, la misma cohorte fue utilizada en un estudio posterior (Wolff y col, 2000a) que incluía un número mayor de sujetos de estudio y al ajustarse los resultados por una serie de variables de confusión desaparecieron las diferencias en la concentración de DDE y PCBs entre casos y controles. Tampoco se observaron diferencias en relación con el estatus de receptor de estrógeno de los casos. Krieger y col (1994) no han encontrado niveles significativamente mayores de PCBs y DDE en las pacientes con cáncer de mama incluidas en una serie de enfermas pertenecientes a la cohorte “Northern California Region Kaiser Permanente Care Program”, cuando se compararon con los encontrados en los grupos control. El seguimiento tuvo lugar entre 1964 y 1969, finalizando el mismo en 1990. Todas las mujeres participantes fueron clasificadas en tres grupos étnicos: blancas, negras o asiáticas, siendo la asignación aleatoria. No obstante, cuando se analizaron por separado los grupos étnicos estudiados, los niveles de DDE y PCBs fueron superiores en las mujeres negras y asiáticas que en las blancas. Unos años después, el estudio de base hospitalaria realizado en la Ciudad México por López-Carrillo y col (1997), aportó resultados opuestos a los anteriores. Los valores de DDE no fueron significativamente diferentes en pacientes con cáncer de mama que los encontrados en los grupos de mujeres control, pero no

excluían la posibilidad de que un nivel más alto de exposición jugase un papel en la etiología de esta enfermedad.

Hunter y col (1997) no han observado una asociación significativa entre exposición a PCBs y DDE e incremento del riesgo de padecimiento de cáncer de mama. En este estudio participaron más de 120,000 enfermeras de 11 estados de EE.UU, las cuales formaron la denominada cohorte “Nurses’ Health Study”. En ese mismo año Schecter y col (1997) llevaron a cabo un pequeño estudio de casos y controles de base hospitalaria en el Norte de Vietnam, supuestamente un área de gran utilización de DDT. Los controles se aparearon por lugar de residencia y edad al diagnóstico. Los resultados tampoco aportaron evidencia de incremento de riesgo de cáncer de mama y concentración en sangre de DDT y el DDE.

Un primer estudio llevado a cabo por Hoyer en 1998 permitió a este autor sugerir que la exposición a xenoestrógenos podía incrementar el riesgo de cáncer de mama. Un grupo de 7712 mujeres fueron seguidas durante diecisiete años, periodo durante el cual 268 desarrollaron cáncer de mama. A estas mujeres se les asignó la categoría de caso. Se tomaron muestras de suero al comienzo del seguimiento, en 1976. El dieldrín resultó estar asociado significativamente con el riesgo de padecimiento de cáncer de mama. No se encontró, sin embargo, asociación entre riesgo de cáncer de mama y *p,p'*-DDT y sus metabolitos y PCBs. En el segundo estudio (Høyer y col, 2000a) participaron casos y controles que habían donado sangre en ambos periodos, utilizándose la concentración media de ambas muestras de sangre como medida de la exposición. Los resultados mostraron una asociación entre la concentración de DDT y el incremento de riesgo de cáncer de mama con una tendencia significativa. También se observó un incremento del riesgo para la suma de *p,p'*-DDT y sus metabolitos y para el PCB 138 y 153. En el tercer y cuarto estudio (Høyer y col, 2000b; Høyer y col, 2001) los autores encontraron que el dieldrín incrementaba significativamente el riesgo de tumores de mama receptor estrogénico negativo RE (-) y que el dieldrin y la suma de PCBs tenían un efecto adverso en la supervivencia de tumores de mama RE (-). Finalmente este grupo de investigadores abordó la interacción entre exposición ambiental y susceptibilidad genética por medio del estudio de la influencia del gen de supresión tumoral *p53* en el riesgo de cáncer de mama relacionado con la exposición a compuestos organoclorados. Tanto el dieldrin como la suma de PCBs mostraron un incremento de riesgo para los tumores con el gen *p53* mutado (Høyer y col, 2002).



Moysich y col (1998) han sugerido que la exposición medio ambiental a organoclorados puede ser un factor de riesgo en mujeres que nunca han lactado, detectándose un mayor nivel de PCBs y mirex en el suero de las pacientes con patología mamaria cuando se compara con sus respectivos controles apareados. Sin embargo, en general no se observó efecto adverso para ninguno de los organoclorados ni para la mayoría de las formas en que se cuantificaron los PCBs, excepto un ligero incremento del riesgo de cáncer de mama para los PCBs menos clorados. Para dicho estudio utilizaron una submuestra de un análisis más amplio de casos y controles de base poblacional, cuyo objetivo era identificar factores de riesgo de cáncer de mama relacionados con la dieta en mujeres postmenopáusicas. En un estudio posterior (Moysich y col, 2002), los autores encontraron que los predictores más importantes de los niveles de DDE en suero eran la edad, el porcentaje lipídico y el consumo de fruta y carne roja, aunque sólo presentaron una asociación significativa la edad y el contenido lipídico del suero.

Por el contrario, Helzlsouer y col (1999) no encontraron asociación entre altas concentraciones de DDE y PCBs en suero y un incremento del riesgo de cáncer de mama.

En la misma dirección apuntan los resultados obtenidos por Dorgan y colaboradores (1999) que mostraron un incremento de riesgo para HCB y PCB 138, aunque no se obtuvo evidencia de una relación dosis-respuesta clara y la asociación se limitara a las mujeres cuyas donaciones de sangre estaban más próximas al diagnóstico. Para el resto de los organoclorados no se observó asociación entre la exposición a organoclorados y el incremento del riesgo de cáncer de mama.

Los resultados del estudio que Mendoça y col (1999) llevados a cabo en Brasil no han mostrado asociación entre los niveles sanguíneos de DDE o la historia de exposición a plaguicidas y el riesgo de cáncer mamario. Por el contrario, en los estudios realizados en países (Egipto, India) en los que todavía se sigue utilizando DDT se han encontrado mayores concentraciones de DDE en sangre de enfermas de cáncer de mama que en sus controles (Ahmed y col, 2002; Mathur y col, 2002). En este último estudio también se observó mayor concentración de otros OC como DDT, DDD, lindano y otros isómeros de HCH, heptacloro y aldrin.

Por otra parte, Dello Iacovo y col (1999) cuantificaron los niveles en suero de DDT, DDE,  $\beta$ -HCH, endrín y heptacloro, no encontrando ninguna asociación entre los niveles de DDE en suero y riesgo de cáncer de mama. Solamente los niveles de heptacloro fueron superiores en los casos que en los controles. Wolff y col (2000b) en un estudio con características multiétnicas (mujeres caucásicas, afro-americanas e hispanas) realizado en

Nueva York tampoco aportó evidencia de asociación entre los niveles en sangre de DDT, DDE y PCBs con alto y bajo grado de cloración y cáncer de mama. Resultados similares encontraron Ward y col (2000) en Noruega y Zheng y col (2000a) en Connecticut.

Recientemente, un grupo latinoamericano ha realizado un estudio en relación con el tema que nos ocupa, debido a que en este área del continente todavía no se han prohibido todos los usos del DDT y en cualquier caso la utilización del mismo es y ha sido intensa. El estudio se llevó a cabo por Romieu y col (2000) en Ciudad de México. Sus resultados han confirmado la existencia de una asociación con tendencia significativa entre la concentración de DDE y el riesgo de cáncer de mama, siendo mayor el incremento para las mujeres postmenopáusicas.

En el estudio que Millikan y col (2000) realizaron en Carolina del Norte no se observó incremento de riesgo para cáncer de mama en relación con los niveles de DDE en ninguno de los grupos raciales (mujeres afro-americanas y mujeres blancas). Sin embargo, sí se encontró un incremento de riesgo para las mujeres afro-americanas con mayores niveles de la suma de PCBs, aunque no para las blancas.

Para evaluar la asociación entre DDE y PCBs en suero y cáncer de mama, Laden y col (2001), llevaron a cabo un estudio en cinco estados del noreste de los EEUU sobre un total de 1400 pacientes con cáncer de mama y 1642 controles. En el análisis global no aparece la asociación con el cáncer de mama que en los estudios originales presentaron las mujeres pertenecientes al grupo de paridad y lactancia. La conclusión de este estudio es que la exposición a estos compuestos, en mujeres adultas, no justifica las altas tasas de mortalidad por cáncer de mama en las regiones del noreste de los EEUU.

El área de Long Island ha sido estudiada intensamente como consecuencia de la aparición en los medios de difusión de que esta zona mostraba tasas de cáncer de mama superiores a las de otras áreas de EE.UU. Gammon y col (2002), sin embargo, no han observado asociación entre los niveles en suero de DDE, PCBs (congéneres 118, 138, 153, 180) y clordano e incrementos en el riesgo de cáncer de mama en ninguno de los grupos de mujeres estudiados (mayores o menores de 65 años, pre y postmenopáusicas, nulíparas, mujeres que dieron lactancia o no, lugar de residencia, nivel de obesidad, estatus de receptor de estrógeno y progesterona).

Cuatro años después de la publicación de Dello Iacovo y col (1999), Charlier y col (2003) llevaron a cabo un estudio en Bélgica en el que se compararon los niveles en suero de DDE, DDT total y HCB en 159 casos y 250 controles, encontrándose diferencias

significativas para el total de DDT y HCB asociadas a incrementos de riesgo elevados. Estos resultados son muy distintos a los encontrados por el grupo italiano.

Bates y col (2004), por su parte, midieron los niveles de pesticidas organoclorados en el suero de una muestra de población del área de Nueva Zelanda en individuos de 15 años de edad y mayores. No se obtuvieron diferencias consistentes entre sexos o entre la población indígena de este país y la no indígena. Las concentraciones de PCDDs y PCDFs se incrementaron en la dirección Norte-Sur, debido posiblemente a un mayor nivel de industrialización y concentración de población.

Por último, es interesante recordar la sugerencia de Glynn y colaboradores (Glynn y col, 2003) que consideran que, en los estudios epidemiológicos, los compuestos organoclorados no deben ser tratados como un grupo homogéneo. En un estudio realizado con 205 mujeres observó que las concentraciones sanguíneas de los compuestos estudiados (siete congéneres de PCBs y cinco pesticidas organoclorados), asociadas significativamente con la edad, índice de masa corporal, cambio de índice de masa corporal, diabetes mellitus, consumo de pescado graso y lugar de residencia, variaban dependiendo del compuesto. Estos resultados sugieren que factores médicos y de estilo de vida pueden confundir los resultados en los estudios epidemiológicos cuando éstos se refieren tanto a concentraciones sanguíneas como a enfermedad. Además, la enfermedad puede condicionar, por sí sola, las concentraciones sanguíneas de algunos organoclorados, tal y como se observa en las asociaciones negativas existentes entre una pérdida de peso reciente y las concentraciones de DDE, HCB y algunos PCBs, así como la asociación positiva entre diabetes mellitus y las concentraciones sanguíneas de HCB. La edad fue la única variable que mostró una asociación consistente (positiva) con todos los compuestos estudiados.

En el campo de la epidemiología del cáncer de mama, el número de estudios llevados a cabo con muestras de plasma es considerablemente inferior al de muestras de suero. Blackwood y col (1998) trataron de determinar en su estudio si los compuestos organoclorados estaban presentes en los quistes de la mama y en muestras de plasma, debido a que numerosos estudios habían encontrado asociación con el cáncer de mama. Encontraron que los organoclorados se encontraban más concentrados en el plasma que en los quistes, encontrándose una correlación significativa para el DDE entre ambos compartimentos, correlación que no se dió para el caso de los PCBs. Este fue el primer estudio que trató de demostrar que DDE y PCBs están presentes también en quistes y por

tanto en contacto con el epitelio de la mama y que el uso de la medida de DDE en plasma es una buena aproximación del papel de los factores ambientales en el cáncer de mama.

El estudio de Hunter y col (1997) tiene continuidad en otro llevado a cabo por Laden y col (1999) en el que se estudiaron variables como la edad, colesterol en suero, región de residencia, adiposidad, lactancia y variables dietéticas. En éste se encontró que los niveles de DDE y PCB se incrementaban con la edad. Las mujeres residentes en el oeste de los EEUU presentaron los mayores niveles de DDE en plasma, mientras que las mujeres del noreste y mitad oeste tuvieron mayores niveles de PCBs en comparación con mujeres de otras partes del país. Los niveles de DDE no pudieron predecirse a partir del consumo de carne, pescado, vegetales, frutas y otros productos de compra diaria. Sin embargo, se encontró una asociación positiva entre el consumo de pescado y la concentración de PCBs en el plasma de las mujeres residentes en el noreste y mitad oeste de los EEUU, confirmando, así, los resultados previamente obtenidos en el estudio de 1997 de que los predictores más fiables de DDE en suero son la edad y el colesterol en suero mientras que en el caso de los PCBs son la edad, el colesterol en suero y la residencia en el noreste y mitad oeste de los EEUU. En el año 2001, este mismo grupo llevó a cabo otro estudio (Laden y col, 2001) en el que al grupo inicial de 238 pares de pacientes del estudio de Hunter y col (1997) añadieron 143 nuevos casos y controles. De la misma manera que en el estudio anterior, las mujeres con niveles más elevados de DDE, suma de PCBs, PCB 118, PCB 138, PCB 153 y PCB 180 en plasma presentaron un riesgo similar e incluso ligeramente inferior que las mujeres con los niveles inferiores. Tan sólo las mujeres nulíparas presentaban un incremento significativo del riesgo de cáncer en relación con los niveles de PCB 118, PCB 138, PCB 153 y suma de PCBs.

Demers y colaboradores (2000) investigaron, en un estudio de casos y controles, realizado en el área de Quebec, la relación entre sustancias que mimetizan el comportamiento de los estrógenos y el riesgo de cáncer de mama y su agresividad, medida esta última por el tamaño del tumor y la capacidad de invasión de nódulos linfáticos. Aunque los resultados obtenidos no mostraron asociación entre la concentración en plasma de DDT, DDE,  $\beta$  HCH, transnonaclor, oxiclordano y PCB 153 y el riesgo de cáncer, sí aportaron una interesante relación entre la agresividad del tumor y el DDE,  $\beta$  HCH, oxiclordano y transnonaclor.

En otro estudio posterior, Sarcinelli y col (2003) investigaron, en mujeres embarazadas, la asociación entre factores dietéticos y reproductivos y niveles plasmáticos de organoclorados. El metabolito más frecuentemente detectado fue el p,p'-DDE. En el

estudio se encontró una correlación positiva significativa entre consumo de pescado y pollo y los niveles plasmáticos de este pesticida en las mujeres. La correlación fue inversa en el caso del consumo de cerdo. La paridad fue el único factor no dietético que mostró una correlación significativa.

#### 1.5.3.2. Situación actual del problema

A lo largo de toda esta revisión se ha visto que la posible asociación de pesticidas organoclorados con el cáncer de mama no está bien establecida. Los pesticidas con los que más frecuentemente se ha trabajado han sido DDE y PCBs. Sin embargo, estudios recientes han encontrado una asociación potencial de otros compuestos organoclorados diferentes al DDE y PCBs (Stellman y col, 2000; Aronson y col, 2000; Demers y col, 2000; Wolf y col, 2000 a,b; Moysich y col, 1998; Millikan y col, 2000; Hunter y col, 1997; Helzlsouer y col, 1999; Hoyer y col, 2000; Ward y col, 2000; Dorgan y col, 1999; Demers y col, 2002; Hoyer y col, 1998). Tales estudios han ofrecido, de nuevo, resultados negativos o esporádicos, pero inconsistentes. Por ejemplo, el incremento de riesgo asociado al organoclorado dieldrín en la cohorte de mujeres danesas (Hoyer y col, 1998) no se observó en el segundo estudio llevado a cabo en la misma población (Hoyer y col, 2000), ni en otros tres estudios más, realizados uno en Noruega y dos en los EEUU (Ward y col, 2000; Dorgan y col, 1999; Gammon y col, 2002). De igual modo, la sugerencia de un mayor riesgo asociado al compuesto PCB 118 (Aronson y col, 2000; Hoyer y col, 2000; Demers y col, 2001), compuesto potencialmente antiestrogénico que actúa de manera similar a las dioxinas, no se ha observado de forma sistemática (Stellman y col, 2000; Demers y col, 2000; Ward y col, 2000; Dorgan y col, 1999; Holford y col, 2000). Varios otros compuestos organoclorados o congéneres de PCB han sido asociados con el cáncer de mama en estudios individuales pero dichos estudios no han sido reproducidos.

Debido a que la exposición a organoclorados no parece incrementar el riesgo de cáncer de mama en términos generales, muchos investigadores han examinado la hipótesis en subgrupos de mujeres definidos por raza, estatus menopáusico, historia de paridad y lactancia, índice de masa corporal, características tumorales y factores genéticos. Tampoco se ha encontrado una opinión unánime. Dos estudios sugieren que la asociación positiva entre organoclorados y cáncer de mama puede ser más evidente en mujeres afro-americanas que en mujeres caucásicas (Krieger y col, 1994, Milikan y col, 2000). Sin embargo, un tercer estudio no apoya las diferencias por raza (Wolf y col, 2000b). Otros

estudios individuales han sugerido que los compuestos organoclorados pueden ser un factor de riesgo para cáncer de mama entre mujeres que nunca han lactado (Moysich y col, 1998, Milikan y col, 2000). Por el contrario, un análisis suma de cinco grandes estudios reveló que no existían diferencias entre subgrupos de mujeres por historia de paridad o lactancia (Laden y col, 2001). Este mismo análisis encontró que no existían diferencias en las asociaciones entre DDE y PCBs y cáncer de mama en subgrupos definidos por estatus menopáusico, edad o el uso de terapia hormonal sustitutiva.

Además de todo lo anterior, las mujeres con cáncer de mama han sido agrupadas por características tumorales tales como receptor estrogénico (RE) y receptor de progesterona (RP), tamaño tumoral y grado e infiltración nodal, para investigar la posibilidad de que los organoclorados pudieran estar asociados con un tipo particular de tumor o agresividad. La característica tumoral más frecuentemente estudiada ha sido el receptor estrogénico. En este sentido, tan sólo un estudio ha encontrado una asociación positiva entre niveles de organoclorados y RE (-) (Woolcott y col, 2001), en contra de muchos otros que no la encontraron (Stellmann y col, 2000, Helzlsouer y col, 1999, Ward y col, 2000, Wolff y col, 2000b, López-Carrillo y col, 1997). Finalmente, la investigación de subgrupos de mujeres definidas por una determinada susceptibilidad genética (polimorfismos de la línea germinal asociados al cáncer de mama, por ejemplo) constituye un área activa para futuras investigaciones. Por el momento, un estudio llevado a cabo en los Estados Unidos (Helzlsouer y col, 1999), ha mostrado la existencia de asociación entre varios polimorfismos putativos de posible alto riesgo (GSTM1, GSTT1, GSTP1, y COMT), los niveles de DDE en suero y de PCBs y el cáncer de mama. Por el contrario, un segundo estudio ha puesto de manifiesto la existencia de un mayor riesgo de cáncer de mama asociado con niveles de PCB en suero mayores que los niveles medios sólo entre mujeres con un determinado polimorfismo en CYP1A1 (Moysich y col, 1999).

#### **1.6. Distribución de disruptores endocrinos, pesticidas organoclorados, en el cuerpo humano: Equilibrio entre tejido adiposo y suero y distribución en diferentes tejidos**

Como consecuencia de la exposición por vía oral a los pesticidas se produce una absorción intestinal inicial de los distintos compuestos que hace que en sangre se encuentren niveles más elevados que en el tejido adiposo (Woodruff y col, 1994). Una vez alcanzado el equilibrio, los niveles en sangre reflejan el contenido en contaminantes del tejido adiposo, dado que, al movilizarse, pasan de la grasa al torrente sanguíneo y resultan

metabolizados en el hígado, solubilizados y eliminados por vía renal o reabsorbidos nuevamente por la grasa (Jones y col, 1989).

La acumulación de pesticidas persistentes en el cuerpo humano se rige por el modelo de distribución interna de compuestos lipofílicos descrito por Parham y col (1997). El movimiento de los pesticidas organoclorados a través de las membranas biológicas tiene lugar bidireccionalmente (Waliszewski y col, 2001). La liposolubilidad es el principal factor que determina la tasa de acumulación y eliminación desde tejidos y órganos (Brown y Lawton, 1984). Se supone que existen iguales concentraciones en compartimentos ricos en grasas del organismo y que las diferencias que puedan existir entre unos depósitos y otros van a depender principalmente del contenido lipídico de cada tejido (Henriksen y col, 1998).

Las determinaciones de organoclorados en tejido adiposo y suero de un mismo individuo demuestran la ubicuidad de estos compuestos, pero la variabilidad de las concentraciones encontradas en distintos individuos se refleja en una distribución aleatoria de los resultados. Debido a ello se ha intentado por diferentes grupos la búsqueda de una relación estadísticamente significativa entre la concentración de organoclorados en distintos compartimentos con objeto de simplificar el muestreo y definir el medio óptimo para hacerlo. Así, mientras que las medidas en tejido adiposo podrían suponer concentraciones estables de compuestos lipofílicos, las medidas en sangre total, suero o plasma deberían fluctuar con los cambios en los lípidos sanguíneos y, por lo tanto, serían una medida imprecisa. El responsable de ello es el mecanismo de transporte del residuo y la partición de cada compuesto químico en los diferentes compartimentos sanguíneos, de acuerdo con su solubilidad relativa. Así por ejemplo, menos del 18% de DDE o DDT, pero más del 40% de dieldrin, están distribuidos en los eritrocitos como consecuencia de diferencias en la permeabilidad de la membrana celular (Morgan y col, 1972).

El coeficiente de partición suero/tejido adiposo es el cociente entre la concentración en equilibrio de un compuesto en tejido adiposo y en suero y es una expresión del grado de acumulación del compuesto en tejidos grasos. Debido a las diferencias interindividuales e intraindividuales en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los contaminantes, los correspondientes coeficientes de partición tejido adiposo/suero se mueven en amplios rangos (Mussalo-Rauhamaa y col, 1991). Esto hace que las comparaciones entre las concentraciones de los contaminantes en tejido adiposo y suero sean problemáticas, incluso cuando todas las concentraciones están ajustadas por lípidos. Normalmente, las determinaciones de la fracción lipídica sanguínea son gravimétricas. En

ellas, la fracción lipídica se separa químicamente de las formas sanguíneas y posteriormente se pesa. Por otra parte, mediante la medida de colesterol, triglicéridos y, en algún caso, de fosfolípidos, se calcula el contenido lipídico total en sangre (Akins y col, 1989; Phillips y col, 1989).

De acuerdo con lo anteriormanete descrito, los compuestos organoclorados se encuentran en equilibrio (tejido adiposo-suero) dependiendo su concentración en el organismo humano del componente lipídico (Schechter y col, 1998). Ésto ha llevado a muchos investigadores a realizar la medida de compuestos organoclorados en suero. En numerosos estudios se han examinado sin consenso las correlaciones de organoclorados entre tejido adiposo y suero, plasma o sangre total, puesto que además de los mecanismos fisiológicos, el error analítico se añade con frecuencia a la discrepancia entre estas medidas. Ésto es particularmente cierto cuando las concentraciones en pequeños volúmenes de sangre están próximas al límite de detección (Archibeque-Engle y col, 1997). De cualquier forma, el conocimiento del contenido de organoclorados de un individuo siempre será mayor con la medida conjunta de estos compuestos en tejido adiposo y en suero.

Los trabajos realizados por distintos autores muestran que la ratio tejido adiposo/suero es mayor que 1, incluso cuando se ajusta por lípidos. De este modo, Mussalo-Rauhamaa y col (1991) encontraron hace tiempo una asociación positiva entre los niveles de DDT en muestras apareadas de suero y tejido adiposo cuando las concentraciones se calcularon referidas a la fracción lipídica del suero ( $r=0.74$ ,  $p<0.01$ ). La asociación entre tejido adiposo y células sanguíneas fue menor que la obtenida para suero. Este estudio indica que las concentraciones obtenidas a través de la monitorización de las ratios grasa/suero puede proporcionar información adicional de la exposición humana a organoclorados.

Needham y col (1990) han calculado las ratios tejido adiposo/suero para siete compuestos en base al peso lipídico del tejido adiposo frente al peso en mg del suero completo, peso del suero corregido por su fracción lipídica y contenido en albúmina de ese suero. Archibeque-Engle y col (1997) no han encontrado, por su parte, una correlación significativa para quince de los diecisiete residuos analizados en sangre y tejido, lo que sugiere que el tejido adiposo debe ser analizado además del suero para una completa comprensión de la relación entre compuestos organoclorados. Según Waliszewski y col (2003), no existe correlación entre las concentraciones de pesticidas orgánicos persistentes en el tejido adiposo mamario y los lípidos sanguíneos. Estos resultados están en



concordancia con los referidos previamente por Archibeque-Engle y col (1997), Guttes y col (1998) y Strucinski y col (2000) sugieren que es imposible llegar a una conclusión inequívoca en lo referente a la correlación entre los niveles de tales compuestos en suero sanguíneo humano y el tejido adiposo a partir de las concentraciones de organoclorados obtenidas de una muestra de suero, lo que convierte a la muestra de sangre en un pobre predictor de exposición.

López Carrillo y col (1999) han establecido en su estudio que la ratio tejido adiposo/suero para el pesticida DDE varía en función del tipo de medida utilizada para su estimación (fracción lipídica del suero vs mL de suero, media aritmética vs media geométrica). Dicha ratio presenta valor 1 cuando se expresa en base lipídica y media geométrica. No hay variación en el valor de la misma con el estatus de la enfermedad, ni tampoco se ve afectada por las variables de paridad, historia, lactancia y otras características reproductivas.

En el análisis de Pauwels y col (2000), las concentraciones en suero predijeron los niveles tisulares. Estas mismas conclusiones se habían obtenido previamente, en 1995, por Brouwer y col lo que sugiere que los niveles sanguíneos pueden proporcionar un medida general de la carga corporal para organoclorados, si los resultados son normalizados en base lipídica. Stellman (1998) en su estudio en 362 pacientes con carcinoma de mama *in situ* observó distribuciones similares de los analitos seleccionados (DDE y PCBs) en tejido adiposo y suero. Si se acepta, por ello, que las concentraciones entre estos dos compartimentos están altamente correlacionadas, las medidas tanto en tejido adiposo como en suero pueden ser indicadores fiables de carga corporal.

Para validar la medida de los niveles de organoclorados en muestras sanguíneas, Henriksen y col (1998) llevaron a cabo un estudio en gaviotas en el que determinaron la relación existente entre las concentraciones en sangre y las correspondientes concentraciones en los tejidos seleccionados para un rango de compuestos organoclorados bajo condiciones estandarizadas. Se llegó a la conclusión de que las concentraciones sanguíneas eran equivalentes a las concentraciones tisulares para la mayoría de los organoclorados investigados.

Sea como fuere y a pesar de los ajustes que puedan realizarse para hacer las medidas de suero y tejido adiposo equivalentes, lo cierto es que hay una opinión generalizada sobre el hecho de que las concentraciones sanguíneas y tisulares son muestras puntuales en el tiempo de un proceso dinámico y por lo tanto se debe ser cauteloso en su

empleo para evitar conclusiones equívocas sobre las diferencias en la carga corporal de OCs entre individuos o poblaciones.

Si grandes son las diferencias para encontrar un consenso entre las medidas de exposición entre tejido adiposo y sangre, aún mayores son las dificultades para definir un patrón preciso de biacumulación de los residuos en diferentes tejidos. Esto es debido, en gran parte, a la dificultad de los muestreos múltiples en humanos. En relación con ello, Dewailly y col (1999), en un estudio llevado a cabo en autopsias de Inuit groenlandeses midieron la concentración de veinticinco organoclorados en cuatro tipos de tejido: cerebro, hígado, grasa omental y grasa subcutánea abdominal. La concentración media de organoclorados en el extracto lipídico de cerebro fué 2-10 veces menor que la encontrada en los extractos de tejido adiposo. Otros estudios también han reportado concentraciones de organoclorados en varios tejidos, incluyendo cerebro de pacientes fallecidos. La diferente acumulación en cerebro y tejido adiposo es probablemente debida a la naturaleza lipídica del cerebro (fosfolípidos), más polar que el componente lipídico fundamental del tejido adiposo (triglicéridos). En cambio, la concentración media de los extractos lipídicos en hígado y tejido adiposo no fue marcadamente diferente, con la excepción del  $\beta$ -HCH. Aunque la mayor concentración de este compuesto en hígado en comparación con el tejido adiposo sugiere la unión específica a las proteínas hepáticas, estudios previos no han evidenciado diferencias marcadas en los niveles de PCB, HCB y pp'DDE en uno y otro tejido (Hattula y col, 1976; Hirakawa y col, 1992; Rozman y col, 1996; Bjorseth y col, 1977; Weistrand y col, 1998).

Un estudio reciente llevado a cabo por Shaogang Chu y col (2003) ha determinado en diferentes tejidos corporales (músculo, hígado, riñón y cerebro) la concentración tisular y la carga corporal de organoclorados tales como HCB, lindano, p,p'-DDE y p,p'-DDD. Los compuestos estudiados variaron en función del contenido lipídico de los diferentes tejidos. El pesticida más abundante resultó ser el p,p'DDE y pudo ser detectado en todos los tejidos humanos analizados, mientras que el p,p'-DDT sólo se encontró en una muestra de hígado. Debido a que el hígado es el principal órgano de metabolización, el p,p'-DDD pudo ser determinado en 7 de 11 muestras de hígado analizadas, mientras que su concentración estaba por debajo del límite de detección en el resto de tejidos analizados, salvo en una muestra de riñón. Debido a su bajo contenido lipídico, se ha estimado que músculo, riñón y cerebro aportan una pequeña contribución a la carga corporal de organoclorados (Lanting y col, 1998)

En 1985, Ryan y col establecieron los niveles referidos a tejido total de dioxinas y furanos, compuestos de probada bioacumulación y lento metabolismo, y encontraron un orden decreciente de concentración desde grasa abdominal y subcutánea, hasta músculo y riñón, mientras que corregidos por el contenido lipídico, los niveles fueron similares en todos los tejidos. El análisis de especímenes procedentes de dos autopsias mostró similares niveles de DDE en el tejido adiposo intra-abdominal y subcutáneo, mientras que el DDT y HCB aparecieron en mayor concentración en tejido adiposo intrabdominal (Ryan y col, 1985; Schechter y col, 1998).

La distribución de compuestos químicos lipofílicos entre varios tipos de tejido adiposo parece ser relativamente homogénea y presentar una variación menor a la que presentan en suero. Sin embargo, los datos sobre la distribución de compuestos químicos persistentes en varios tipos de tejido adiposo son escasos. De particular interés para el presente estudio es el conocimiento existente sobre la distribución de los organoclorados en tejido adiposo mamario y abdominal, ya que ambos son motivo de investigación. Desafortunadamente, el conocimiento reciente está obstaculizado por el limitado número de individuos con medidas realizadas en varios tipos de tejido adiposo y por la baja carga corporal hallada, lo cual incrementa el error analítico (Needham y col, 1990; Archibeque-Engle y col, 1997).

Petreas y colaboradores (Petreas y col, 2004), han diseñado, recientemente, un estudio con el propósito de solucionar el problema de las restricciones metodológicas que se plantean a la hora de tener que seleccionar controles apropiados en los estudios epidemiológicos en los que se quieren evitar acciones cruentas para el muestreo. El tejido adiposo es, según Petreas, la muestra de elección para medir la carga corporal de contaminantes lipofílicos. Su mayor inconveniente son las técnicas invasivas necesarias en la toma de muestra. El uso de muestras de tejido adiposo mamario para medir carga corporal en estudios de cáncer de mama restringe el grupo control a pacientes que son sometidos a una biopsia por patología benigna de la mama. La selección de estas mujeres como controles puede ser problemática puesto que los factores que inducen esta patología mamaria benigna pueden ser también un factor de riesgo en cáncer de mama.

Por otra parte, la selección de los controles entre mujeres que van a ser sometidas a cirugía plástica para aumento o reducción de mama puede introducir sesgos en términos de edad y estatus socioeconómico. Por esta razón, el uso de tejido adiposo de otra localización corporal podría ayudar a evitar el hecho de que el uso de controles de patología mamaria benigna pudiera ocasionar un sesgo en los resultados. Además, si las concentraciones son

equivalentes, el uso de muestras de tejido adiposo abdominal o glúteo, por ejemplo, mucho más accesibles, permitirá llevar a cabo estudios con una más amplia selección de los sujetos control. Bajo esta hipótesis de trabajo, Petreas investigó las concentraciones de los principales organoclorados, en tejido adiposo mamario y abdominal, mostrando, en primer lugar, la gran variación en el contenido lipídico de las muestras analizadas pero no detectando diferencias significativas entre las concentraciones de los compuestos estudiados (DDE, DDT, HCB, dieldrin) en tejido adiposo mamario y abdominal de pacientes afectas de cáncer de mama. Además encontró un alto coeficiente de correlación intraclase lo cual indica una buena concordancia entre ambas medidas. El trabajo concluye sugiriendo que la concentración de un determinado compuesto en uno de los dos tejidos se puede deducir a partir de la concentración obtenida en el otro tejido. Este estudio avala los resultados obtenidos por Waliszewski y col (2003) en el que la medida se llevó a cabo en autopsias de mujeres sanas y justifica a posteriori la asunción de otros muchos estudios casos-control en cáncer de mama, como se ha mostrado en el apartado correspondiente.

### **1.7. Cambios individuales en el seguimiento.**

A pesar del progreso alcanzado en el campo de la exposición a organoclorados, lo cierto es que la investigación sobre la evolución de los niveles durante el curso de la enfermedad tumoral ha merecido tan poca atención como las medidas repetidas en un mismo individuo en el curso del tiempo.

El hecho de que la exposición a pesticidas organoclorados puede incrementar el riesgo de cáncer de mama tiene detrás la evidencia de numerosos trabajos epidemiológicos de diseños muy distintos que en su mayoría han usado una única muestra biológica, en un momento puntual de la enfermedad, para medir la exposición acumulativa de los mismos. Por otra parte, sobre la variación temporal, en un periodo corto o largo de tiempo, particularmente en individuos con exposición moderada o baja a tales compuestos se sabe poco. La fiabilidad del empleo de una única muestra de sangre para medir la exposición en el tiempo puede considerarse, en principio, baja.

Para mejorar el conocimiento de los cambios temporales en las medidas llevadas a cabo en sangre, Gammon y col (1997) estudiaron en 31 mujeres sin cáncer y con baja exposición los cambios temporales en los niveles séricos de los pesticidas organoclorados, DDE y PCBs, en un periodo de 1 a 3 meses. Los resultados sugieren que estos cambios son mínimos lo que apoya que una única medida de estimación de la exposición pueda no

resultar desacertada, siempre y cuando en el periodo de seguimiento no hayan surgido eventos clínicos de interés. En un estudio previo, este mismo grupo, estudió 22 mujeres con cáncer de mama observando que tan sólo el tratamiento quimioterápico antitumoral afectaba a los niveles ajustados de DDE y PCBs, entre dos muestras de sangre tomadas antes y después de recibir el tratamiento, siendo el intervalo de tiempo de tres meses. El trabajo, sugiere, por tanto, que es el tratamiento, más que la variación temporal, la causa de las diferencias observadas a lo largo del tiempo. En cualquier caso, en estos trabajos el seguimiento se limitaba a unos cuantos meses, y es por ésto por lo que, quizás, los cambios en los niveles séricos sean mínimos.

La idea de que una medida individual para estimar exposición a los compuestos organoclorados es suficiente (debido a su persistencia y propiedades acumulativas) ha sido apoyada por otros investigadores (Colditz y col, 1995). Baris y colaboradores (2000) realizaron un estudio con 22 pacientes con linfoma no- Hodgkin para determinar si variaban los niveles de organoclorados en suero antes y después de recibir tratamiento con quimioterapia. Como ocurre en el caso del cáncer de mama descrito por Gammon (Gammon y col, 1997), se observó una disminución significativa de los niveles en suero de todos los organoclorados estudiados (DDE y PCBs). Sin embargo, no se encontró asociación entre el intervalo de tiempo transcurrido entre las dos tomas de muestra y el cambio en los niveles. En este estudio, a diferencia del anterior, el intervalo de tiempo transcurrido entre las dos medidas fue de 20 meses (rango 15-27 meses). La opinión de este autor es que no es probable que las tendencias seculares observadas en el periodo pre y post-tratamiento puedan explicar la disminución en los niveles y por lo tanto su caída, debido a que la vida media de estos compuestos está estimada en 5-30 años (Hunter y col, 1997; Wolff y col, 1992). Baris apunta que sería interesante seguir a las pacientes afectas de cáncer de mama a lo largo del tratamiento colectando muestras de forma frecuente para clarificar en qué momento tiene lugar la caída de los niveles del compuesto químico. El presente trabajo pretende precisamente ésto y además intenta proporcionar una información adicional de gran interés ya que efectúa las medidas conjuntamente en sangre y en tejido adiposo.

Es probable que la concentración media de organoclorados en el curso de dos exámenes proporcione una imagen más exacta y dinámica de exposición que una medida individual en un momento dado de la vida del individuo. El trabajo de Hoyer y col (2000b) así lo demuestra. Se trata de un estudio de supervivencia llevado a cabo en el National Hospital de Copenhage (Dinamarca) en el que se evaluó prospectivamente el riesgo de

cáncer de mama en relación con la concentración en suero de 40 organoclorados (12 pesticidas y 28 congéneres de PCBs). Las participantes en el estudio provinieron de la cohorte “Copenhagen City Heart Study” (CCHS) y donaron sangre en una o dos ocasiones (1976-1978 y 1981-1983). La primera toma de muestra tuvo lugar entre los años 1976-1978 antes de que las mujeres participantes fueran diagnosticadas de cáncer de mama y la segunda entre los años 1981-1983. Al final un total de 195 mujeres desarrollaron cáncer mama y se incluyeron en el estudio de supervivencia. Las concentraciones de organoclorados disminuyeron en el periodo comprendido entre los dos reconocimientos. Una de las ventajas de este estudio, al igual que del nuestro, es que medidas repetidas de exposición mejoran la exactitud de la exposición. En concordancia con otras investigaciones en el trabajo descrito, el tamaño tumoral, la invasión metastática de los ganglios linfáticos axilares y el estadio de la enfermedad se asociaron con incremento de la mortalidad para cáncer de mama (Carter y col, 1989; Page y col, 1991; Wilson y col, 1984). Los efectos adversos de la obesidad en el pronóstico del cáncer mamario han sido subrayados por numerosos estudios (Ewertz y col, 1991; Greenberg y col, 1985; Kyogoku y col, 1990; Morrison y col, 1972; Newman y col, 1986; Zhang y col, 1995; Tornberg y col, 1993), mientras que el riesgo asociado a organoclorados no se vió afectado por el IMC, el estatus menopáusico y la terapia hormonal sustitutiva.

Para estimar la vida media de determinados compuestos organoclorados, tales como DDE y PCBs, Wolff y cols (2000) llevaron a cabo un estudio de casos y controles (*New York University Women's Health Study*) en el que la primera muestra se obtuvo al menos seis meses antes del diagnóstico de cáncer de mama. La donación de muestras anuales de suero (casos y controles) permitió evaluar la persistencia de organoclorados en el organismo. El intervalo entre la primera y la última donación fue de 25,4 meses (rango 5,8-70,6 meses) disminuyendo los niveles de DDE en forma aproximadamente igual a 0,8 ng/ml a lo largo de dicho intervalo. Los niveles de DDE en suero estaban débilmente correlacionados con la vida media de DDE en suero. La vida media de DDE, pero no los niveles de DDE, resultó estar correlacionada positivamente con el índice de masa corporal (IMC). En el estudio realizado se concluyó que no hay evidencia de asociación entre riesgo de cáncer de mama y los niveles de DDE en suero ni tampoco con su vida media. De cualquier forma, cambios en los niveles de DDE a lo largo del tiempo se pueden ver afectados por diversos factores no considerados en este estudio (metabolismo y exposición reciente a organoclorados). Por otro lado, el grupo de investigación descrito defiende que una única medida de organoclorados es un biomarcador de la acumulación a lo largo de la

vida, conclusión con la que no están de acuerdo otros grupos de investigación que consideran que cambios de los niveles de organoclorados en el tiempo pueden complicar la interpretación de las medidas corporales en estudios epidemiológicos (Krieger y col, 1994, Schildkraut y col, 1999).

### **1.7.1. Asociación entre organoclorados y variación ponderal**

Existen muchos factores dinámicos que pueden influir en la concentración de compuestos organoclorados en tejidos ricos en lípidos (Polischuk y col, 1995). Debido a que los compuestos organoclorados son lipofílicos, el tamaño del depósito adiposo individual podría jugar un papel importante en el significado funcional de una determinada exposición.

Un importante número de estudios epidemiológicos han proporcionado evidencia de que aquellas pacientes de cáncer de mama que en el momento del diagnóstico presentan sobrepeso tienen un peor pronóstico. Sin embargo, no todos los investigadores han confirmado esta asociación. Una explicación para el efecto del peso corporal en el curso del cáncer es que en las mujeres obesas existe una conversión del precursor de estrógeno androstendiona a estrona que actuando sobre el tejido mamario origina un crecimiento acelerado del tumor (De Ward y col, 1981). Newman y col (1997) han tratado de examinar el efecto conjunto de dos variables, obesidad y fenotipo receptor estrogénico negativo sobre la supervivencia del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, obteniendo como resultado que tanto uno como afectan al pronóstico. Sin embargo, el IMC afecta la supervivencia tan sólo en aquellas pacientes con invasión ganglionar. Otros autores también han encontrado que ser obeso es predictivo de peor pronóstico pero no coinciden con Newman en que el nivel de receptor estrogénico sea un factor de pronóstico adverso (Hebert y col, 1988; Senie y col, 1992).

Un estudio reciente indica que pertenecer al cuartil superior de IMC es un potente predictor de mortalidad en mujeres con cáncer de mama diagnosticadas a una temprana edad (Daling y col, 2001), mientras que otros autores afirman que en mujeres jóvenes (menores de 45 años), el riesgo de cáncer de mama está inversamente relacionado con el IMC (Peacock y col, 1999; Swanson y col, 1996; Ursin y col, 1995; Willett y col, 1985). Por otra parte, un estudio aún más reciente llevado a cabo por nuestro grupo de trabajo ha demostrado que cuando las mujeres postmenopáusicas se estratifican por el IMC, el grupo

de las más delgadas presenta una asociación estadísticamente significativa con la carga biológica de los contaminantes bioacumulados (CETE-alfa) (Ibarlucea y col, 2004).

Es interesante destacar el hecho de que aquellas mujeres con distribución predominantemente androide de la grasa corporal constituyen el subgrupo de mujeres con un riesgo significativamente más elevado de padecimiento de cáncer de mama (Ballard-Barbash y col, 1990; Lovejoy y col, 1998; Schapira y col, 1990; Stoll y col, 1995; Magnusson y col, 1998). Este fenómeno ocurre, asimismo, en aquellas mujeres que al ganar peso durante la etapa adulta lo hacen de forma que su distribución es androide (Vatten y col, 1992; Huang y col, 1997; Lovejoy y col, 1998; Stoll y col, 1995; Kirchengast y col, 1998).

Carmichael y colaboradores han sugerido, además, que un alto índice de masa corporal está relacionado con un mayor estadio tumoral en términos de tamaño tumoral en el momento del diagnóstico. Sin embargo, los datos en cuanto a la afectación ganglionar no son concluyentes (Carmichael y col, 2004). En el mismo estudio, se ha observado que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia ni en cuanto al intervalo libre de enfermedad entre obesas y no obesas (Carmichael y col, 2004). De modo general, las asociaciones entre los niveles de organoclorados y el IMC son inconsistentes. Es posible que los rangos para la medida de organoclorados difieran en los diferentes estudios epidemiológicos. Además, se debe tener en cuenta que dependiendo de la población objeto de estudio, el momento de toma de muestra y el metabolismo de estos compuestos pueden afectar a la relación observada entre cáncer de mama y OCs (Wolff y col, 2000).

La relación entre IMC y organoclorados presenta dos vertientes. Autores como Schildkraut y col (1999) Hunter y col (1997), Dorgan y col (1999) y Van't Veer y col (1997) encuentran una asociación positiva entre los niveles circulantes de organoclorados y el IMC y señalan que el IMC podría afectar los niveles circulantes de contaminantes y debería ser considerado como un factor modificador de la exposición a sustancias lipofílicas. Sin embargo, otros autores como Wolff y Anderson (1999) señalan la importancia del momento de la exposición, de forma que cuando la exposición a organoclorados es reciente y sustancial las asociaciones son negativas. En este caso los niveles de organoclorados en suero se encuentran en equilibrio farmacodinámico pasivo con el reservorio adiposo del individuo, por lo que, en mujeres obesas los niveles de estos compuestos (mg de organoclorados/kg tejido adiposo) deberían ser menores en comparación con individuos delgados igualmente expuestos, hecho que puede explicar que



los hombres presenten mayores niveles de organoclorados que las mujeres (Kreiss y col, 1985; Anderson y col, 1998). Además, estas asociaciones, positivas o negativas, parecen ser específicas para cada organoclorado. Así, en el estudio de Dorgan y col (1999) existen asociaciones negativas entre IMC y PCB pero no con el DDT. De igual modo, en el trabajo de Wolff y Anderson (1999) los niveles de PBB en tejido adiposo mostraron este patrón inverso de comportamiento con el IMC y el sexo femenino, lo cual no ocurre para el DDE. En un trabajo posterior de la misma autora (Wolff y col, 2000), ya revisado en esta memoria, se encontró que la vida media del DDE es más corta en mujeres delgadas que en obesas y que los niveles de DDE no se asocian con el IMC, hecho apoyado por otros autores (Lopez Carrillo y col, 1997). También se encontraron asociaciones negativas entre pérdida y ganancia de peso y niveles de DDE.

Debido a que los compuestos organoclorados se almacenan en el tejido adiposo, se ha sugerido que en la pérdida de peso y la consiguiente movilización de grasa estos tóxicos se liberan desde el compartimento graso al torrente sanguíneo conjuntamente con lípidos. De esta forma, la pérdida de grasa significa una disminución del volumen de dilución posible para los compuestos lipofílicos que son muy difícilmente eliminados, lo que resulta en un incremento de contaminantes liposolubles en sangre y una redistribución al tejido adiposo. Como resultado final, la concentración media de estos compuestos se vería incrementada en cada tejido (corazón, pulmones, riñones, hígado, bazo y cerebro, suero y otros tejidos grasos) hasta alcanzar un nuevo equilibrio (Chevrier y col, 2000). Este fenómeno podría suponer un riesgo adicional para la salud (Laug y col, 1946) y puede explicar el mecanismo subyacente de la relación existente entre pérdida de peso y daño en el sistema inmune observado por Scanga y col (1998) y Stallone y col (1994).

Los resultados anteriores permiten deducir que el modelo animal descrito por Ohmiya y Nakai en 1977 podría ser relevante para humanos. En este estudio se observó que ratas que se mantuvieron en ayuno y con suplemento diario de DDT incrementaron las concentraciones tisulares del organoclorado, excepto en músculo, exhibiendo claros signos de neurotoxicidad. En un estudio más reciente llevado a cabo por Charlier y col (2002) se ha sugerido que la gastroplastia realizada en la cirugía de la obesidad para la pérdida de peso podría ser un factor de riesgo en el contexto de la disrupción endocrina ya que durante la pérdida de peso que ocurre tras la intervención se incrementa la concentración en plasma de contaminantes liposolubles como DDT, DDE y HCB. Por otra parte, el grupo de Doucet y col (1999) demostró en su día que individuos obesos que pierden peso con hábitos de vida saludables y práctica regular de ejercicio físico presentan un perfil metabólico

normalizado a pesar de que por sus medidas antropométricas estén en riesgo de desarrollo de enfermedades crónicas.

Chevrier publicó un estudio de casos y controles en mayo del 2000 (Chevrier y col, 2000) en el que demuestra que 39 individuos obesos sometidos a una dieta hipocalórica durante 15 semanas sufren una pérdida de peso que incrementa las concentraciones plasmáticas y de tejido adiposo subcutáneo de pesticidas organoclorados y PCBs. Las muestras de tejido adiposo y sangre fueron analizadas antes y después del tratamiento resultando que 19 de los 26 compuestos medidos incrementaron su concentración en suero tras la dieta, siendo el aumento estadísticamente significativo en 15 de ellos. Dicho incremento se correlacionó con la pérdida de peso corporal. Estos resultados pueden tener dos implicaciones: 1) los individuos con mayor masa grasa y por tanto mayor capacidad de almacenaje tienen una concentración de organoclorados mayor que los individuos delgados; 2) los pacientes obesos pueden ser más proclives a la elevación de sus concentraciones plasmáticas tras una pérdida de peso lo que podría poner en riesgo su salud. Estos resultados están pendientes de confirmación. En el estudio que Baris llevó a cabo en el año 2000 no se encontró asociación entre la variación de peso y la disminución de los niveles de DDE y PCBs (Baris y col, 2000).

Un estudio llevado a cabo por Polischuk y col (1995), en osos polares de Churchill, Manitoba, (bahía de Hudson) se investigó la dinámica de una serie de compuestos organoclorados ( $\Sigma$ DDTs,  $\Sigma$ HCHs) antes y después del ayuno estacional (valor medio de 56 días) en el que catabolizan una importante proporción de sus reservas de tejido adiposo. El propósito de este estudio era documentar cambios en la carga corporal total y en las concentraciones de organoclorados en tejido adiposo, plasma y leche durante el ayuno estacional para una mejor comprensión de la influencia de los mismos en los fenómenos toxicocinéticos, incluyendo la transferencia lactacional. Para algunos osos, la variación en la concentración de determinados organoclorados en tejido adiposo fue mucho más dependiente de su condición corporal que para otros, presentando los osos más delgados mayores concentraciones de organoclorados en tejido adiposo que los osos gordos. La condición corporal del animal al comienzo del ayuno puede influir sobre la concentración de organoclorados en el tejido adiposo transcurrido el periodo de ayuno. Al final del estudio se observaron cambios en la concentración y carga corporal de tales compuestos durante el periodo de ayuno.

Pelletier y col (2002) han llevado a cabo la medida plasmática de organoclorados en tres grupos de individuos con diferente composición de grasa corporal: atletas,

individuos delgados sedentarios e individuos obesos. Las concentraciones plasmáticas de organoclorados resultaron ser menores en atletas en comparación con individuos delgados sedentarios, presentando las mayores concentraciones los individuos obesos. La concentración total plasmática de los mismos presentó, además, una asociación positiva con la masa grasa corporal en el grupo de individuos sedentarios (combinación de delgados y obesos). Los autores concluyen que un compartimento adiposo grande se asocia con un incremento de los niveles circulantes de organoclorados. En otro estudio, Pelletier y col (2003) han encontrado asociación entre el incremento de la concentración de organoclorados en plasma como consecuencia de una pérdida de peso y una disminución de la concentración de T3, de los marcadores de oxidación grasa en músculo esquelético y la tasa metabólica de descanso. Aunque son necesarios más estudios antes de admitir la causalidad de las relaciones descritas, estos resultados permiten concluir que además de los posibles efectos de la pérdida de peso en sí misma, los efectos de los organoclorados sobre el balance energético podrían complicar la pérdida de peso e incluso favorecer la ganancia.

A este respecto, un aspecto no suficientemente estudiado es el seguimiento, tanto clínico como bioquímico, de las pacientes tratadas quirúrgicamente de cáncer de mama con objeto de determinar si existe relación entre el cambio cuantitativo en los niveles de algunos pesticidas organoclorados en el tejido adiposo y en el suero de las mujeres. La evolución de los niveles de organoclorados en el curso del tratamiento es un fenómeno no bien explorado que puede tener consecuencias imprevisibles en la respuesta al tratamiento y en la evolución de los tumores hormono-dependientes. Gammon y col (1996) han sido los primeros en intentar dar una respuesta a esta pregunta. Para ello llevaron a cabo el análisis de DDE y PCBs en muestras de sangre colectadas en 22 mujeres antes y después del tratamiento del cáncer de mama, con tres meses de diferencia entre una y otra toma de muestra. Por tratamiento consideraron cirugía mayor (mastectomía o lumpectomía), radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia (antiestrógeno, tamoxifeno). El porcentaje medio de cambio en los niveles de organoclorados ajustado por el valor lipídico no varió sustancialmente entre los grupos de tratamiento, excepto en aquellas pacientes que recibieron quimioterapia [n=5; 15.8% (DDE), 29.4% (PCBs)]. Las diferencias medias ajustadas también aumentan con el aumento del intervalo de tiempo entre toma y toma. Así, en un modelo de regresión múltiple que incluyó tratamiento, edad, raza, estadio y tiempo entre las dos tomas, sólo la variable quimioterapia pareció predecir el porcentaje de cambio en los niveles ajustados de DDE y PCBs entre las dos muestras. Estos datos

sugieren que ciertas modalidades terapéuticas que tienen carácter sistémico son importantes a la hora de analizar las variaciones de los niveles de compuestos bioacumulados en tejido adiposo y sugieren interacciones complejas entre factores corporales y tratamiento antitumoral.

## **2. OBJETIVOS**

---

Trabajos previos de nuestro grupo de investigación nos han permitido establecer un protocolo de evaluación de la exposición a xenoestrógenos que tiene gran utilidad en el estudio de enfermedades de base hormonal como es el cáncer mama. 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 de aproximación a la estimación de la exposición igualmente útiles. 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. A través de la estimación de la carga estrogénica se obtiene información muy valiosa sobre el efecto combinado de los xenoestrógenos, aproximándose de la forma mas adecuada a la hipótesis que liga exposición a disruptores endocrinos y enfermedad.

El protocolo de trabajo diseñado en los estudios epidemiológicos puestos en marcha por nuestro grupo de trabajo se ha ceñido a las limitaciones propias de estos estudios, en los que la intervención sobre los pacientes está restringida a las normas éticas de estudios en humanos y a procurar en cualquier momento la menor distracción del paciente y sus cuidadores sobre el proceso clínico que debe ser tratado. Por esta razón, difícilmente se

acepta un muestreo repetido sobre el mismo individuo ya sea sobre diferentes sustratos o de forma repetida en el tiempo.

Gracias a la colaboración multidisciplinaria establecida, al apoyo de las instituciones de investigación sanitaria y a la generosidad de las pacientes que son atendidas en nuestro hospital se pudo diseñar y llevar a cabo un trabajo que consideraba cada uno de los factores de interés: medidas repetidas de exposición en unos pocos individuos, con inclusión de varios sustratos (sangre y tejido) para su estimación y la repetición de las medidas durante el curso de la enfermedad.

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo para dar respuesta a los siguientes objetivos:

1. Analizar la exposición a un grupo seleccionado de xenoestrógenos en enfermas afectas de cáncer mamario, utilizando como fuente de material biológico tanto el tejido adiposo mamario o abdominal como muestras de sangre periférica.
2. Investigar el efecto que el tratamiento antineoplásico establecido para cada paciente tiene sobre las medidas de exposición, estimada ésta mediante la medida del residuo químico de un grupo seleccionado de xenoestrógenos y mediante la carga estrogénica total efectiva.
3. Estudiar como los factores que condicionan exposición a xenoestrógenos en la población general pueden modificar los resultados de las medidas repetidas en el curso del tratamiento antitumoral de las pacientes reclutadas.

## **3. Material y Métodos**

---

### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO.**

#### **3.1.1. Población de estudio.**

En septiembre de 2001, se inició en el Hospital Clínico San Cecilio de Granada un estudio epidemiológico observacional con objeto de estudiar la frecuencia de presentación y concentración de 18 pesticidas bioacumulados en el tejido adiposo y sangre, así como los valores de la exposición a disruptores endocrinos mediante la estimación de la carga estrogénica total efectiva (CETE) en un grupo de pacientes afectas de cáncer de mama. Este estudio, de base hospitalaria, tenía como finalidad analizar la variación de los niveles de xenoestrógenos contenidos en tejido adiposo y su posible movilización a la sangre, así como tratar de correlacionar los resultados obtenidos en el análisis químico y en el ensayo biológico E-Screen, utilizando muestras biológicas de diferente localización anatómica. El reclutamiento de pacientes en la intervención quirúrgica se prolongó hasta abril de 2003 y el seguimiento de los mismos finalizó en junio de 2004.

La población de estudio ha quedado constituida, finalmente, por 56 mujeres residentes en la provincia de Granada (no transeúntes, ni extranjeras) sometidas a tratamiento quirúrgico tras ser diagnosticada de cáncer de mama.

El estudio incluye como tomas de muestras en el curso del seguimiento:

- En el momento de la intervención quirúrgica.
- 3 meses después.
- 6 meses después.
- 12 meses después.
- 18 meses después.

En el momento de la intervención, las muestras de tejido adiposo y suero se recogieron en quirófano, siendo el tejido adiposo de origen mamario. En los demás periodos, las muestras de tejido adiposo y de suero se recolectaron de forma ambulatoria, siendo el tejido adiposo de origen abdominal.

La edad de las participantes en el estudio estuvo comprendida entre 34 y 80 años, con un valor medio de 61 años, habiendo sido todas ellas previamente informadas de los objetivos de la investigación propuesta, consintiendo participar en el proyecto y firmando la hoja de consentimiento y participación de acuerdo con los requerimientos del comité ético del Hospital Clínico San Cecilio.

Para la realización del estudio se ha contado con las siguientes fuentes de información: a) encuesta epidemiológica, la que nos aportó información sobre características sociodemográficas, historia reproductiva, dieta y hábitos de vida; b) historia clínica; c) resultados de los análisis químicos de tejido adiposo y suero y el ensayo biológico de las correspondientes muestras de tejido adiposo; d) seguimiento individualizado de las pacientes en cuanto a variación de peso con los correspondientes tratamientos recibidos.

### **3.1.2. Encuesta epidemiológica e historia clínica.**

La recogida de datos se realizó mediante un cuestionario epidemiológico llevado a cabo por un encuestador entrenado, el cual contactó con las pacientes tras su ingreso en el hospital, antes de ser intervenidas quirúrgicamente, para confirmar su participación y responder, durante su estancia en el centro, a una entrevista personal estructurada que incluía las siguientes secciones:



### **1. Hoja de no respuesta**

Recoge las variables de identificación, municipios de residencia y duración de la residencia por municipio, estado civil, escolaridad y ocupación.

### **2. Características sociodemográficas**

Incluye las variables de identificación, edad, lugares de residencia, duración y carácter rural/urbano de cada una de ellas, estado civil, grado de escolaridad, actividad laboral actual, ocupación y exposición ocupacional propia en agricultura, industria nuclear, peluquería, esteticista o industria textil y duración.

### **3. Características antropométricas**

Recoge las variables de peso (kg), altura (cm) e IMC a lo largo del seguimiento de las pacientes.

### **4. Historia reproductiva**

Los datos recogidos fueron: edad de menarquia, edad de menopausia, número de ciclos reproductivos, regularidad y duración del ciclo menstrual, número de embarazos, edad al primero y al último hijo a término, tardanza del primer hijo, número de hijos nacidos vivos y/o muertos, abortos y meses totales de lactancia.

### **5. Intervenciones quirúrgicas previas**

Información particular sobre antecedentes quirúrgicos tipo histerectomía y ovariectomía.

### **6. Anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva**

Recoge la utilización de anticonceptivos orales y cualquier otro tipo de medidas anticonceptivas hormonales, edad de inicio y duración, incluyendo también el tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia, edad de comienzo y duración del mismo.

### **7. Historia familiar y personal de cáncer de mama**

Incluye los antecedentes personales de lesiones benignas y malignas de la mama cáncer de mama. Parientes en primer grado con cáncer de mama (quién y cuándo fué diagnosticado).

## **8. Consumo de tabaco y alcohol**

Incluye las variables referentes al consumo de alcohol y al hábito tabáquico: edad de inicio y finalización del consumo habitual de alcohol, frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas, edad de inicio y finalización del hábito tabáquico y número de cigarrillos consumidos diariamente.

## **9. Información proporcionada por la historia clínica**

- N° de historia clínica
- Fecha de la intervención quirúrgica
- Diagnóstico clínico
- Diagnóstico anatomopatológico
- Tipo histológico tumoral
- Estadio tumoral
- Tratamiento quimioterápico
- Tratamiento radioterápico
- Tratamiento hormonal
- Características inmunohistoquímicas del tumor
- Fenotipo del receptor estrogénico y de progesterona
- Expresión de oncogenes
- Expresión de factores de proliferación celular
- Expresión de proteína reguladora del ciclo celular y de la apoptosis

## 3.2. METODOLOGÍA QUÍMICO ANALÍTICA

### 3.2.1. Obtención e identificación de las muestras

Las muestras de tejido adiposo mamario y sangre fueron obtenidas en quirófano, durante la intervención quirúrgica, a partir del tejido mamario la primera y mediante punción venosa la segunda. Las muestras de tejido adiposo abdominal y sangre, correspondientes a los periodos de seguimiento se obtuvieron de forma ambulatoria, mediante punción abdominal y venosa, respectivamente. El peso aproximado de las muestras de tejido adiposo fue de 2-20 gramos. En el caso de la sangre, el volumen aproximado de suero obtenido tras centrifugación fue de 4 ml.

Tras la toma de muestra de tejido adiposo se procedió a su identificación manteniéndose a  $-70^{\circ}\text{C}$  en el laboratorio hasta el momento de su procesamiento. En el caso de la sangre, tras su centrifugación se procedió al almacenamiento del suero en viales de cristal a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento.

A cada muestra se le asignó el siguiente código de identificación de tipo de muestra, paciente y periodo:

- Serie *MI 0-Mn 0*: Tejido adiposo (M), n° paciente y tiempo 0 (intervención).
- Serie *MI 1-Mn 1*: Tejido adiposo (M), n° paciente y tiempo 1 (3 meses).
- Serie *MI 2-Mn 2*: Tejido adiposo (M), n° paciente y tiempo 2 (6 meses).
- Serie *MI 3-Mn 3*: Tejido adiposo (M), n° paciente y tiempo 3 (12 meses).
- Serie *MI 4-Mn 4*: Tejido adiposo (M), n° paciente y tiempo 4 (18 meses).
- Serie *SI 0-Sn 0*: Suero (S), n° paciente y tiempo 0 (intervención).
- Serie *SI 1-Sn 1*: Suero (S), n° paciente y tiempo 1 (3 meses).
- Serie *SI 2- Sn 2*: Suero (S), n° paciente y tiempo 2 (6 meses).
- Serie *SI 3-Sn 3*: Suero (S), n° paciente y tiempo 3 (12 meses).
- Serie *SI 4-Sn 4*: Suero (S), n° paciente y tiempo 4 (18 meses).

### 3.2.2. Muestras totales recolectadas

Las tablas siguientes informan sobre el número de muestras recogidas en cada uno de los periodos de intervención.

Número de muestras recogido en cada uno de los periodos de intervención.

	<b>Tejido adiposo</b>	<b>Suero</b>	<b>E-Screen</b>	<b>Total pacientes</b>
<b>Intervención</b>	49	26	54	54
<b>3 meses</b>	38	31	39	39
<b>6 meses</b>	25	24	25	25
<b>12 meses</b>	28	26	28	28
<b>18 meses</b>	24	20	26	26

Número de muestras de tejido adiposo en cada uno de los periods de intervención del estudio

Pacientes	Intervención	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	Total muestras
M3						
Tej adiposo	G3	G3 1			G3 4	3
Suero					S3 4	1
E-Screen	E 3	E3 1			E3 4	3
M4						
Tej adiposo	G4			G4 3	G4 4	3
Suero				S4 3	S4 4	2
E-Screen	E 4			E4 4	E4 4	3
M5						
Tej adiposo	G5	G5 1	G5 2		G5 4	4
Suero			S5 2		S5 4	2
E-Screen	E5	E5 1	E5 2		E5 4	4
M6						
Tej adiposo	G6	G6 1		G6 3		3
Suero						
E-Screen	E6	E6 1		E6 3		3
M8						
Tej adiposo	G8		G8 2	G8 3	G8 4	4
Suero			S8 2	S8 3	S8 4	3
E-Screen	E8		E8 2	E8 3	E8 4	4
M9						
Tej adiposo	G9			G9 3	G9 4	3
Suero				S9 3	S9 4	2
E-Screen	E9			E9 3	E9 4	3
M10						
Tej adiposo	G10			G10 3		2
Suero				S10 3		1
E-Screen	E10			E10 3		2
M11						
Tej adiposo	G11			G11 3	G11 4	3
Suero				S11 3		1
E-Screen	E11			E11 3	E11 4	3
M12						
Tej adiposo	G12	G12 1				2
Suero		S12 1				1
E-Screen	E12	E12 1				2
M13						
Tej adiposo	G13		G13 2	G13 3	G13 4	4
Suero			S13 2	S13 3	S13 4	3
E-Screen	E13		E13 2	E13 3	E13 4	4
M14						
Tej adiposo	G14	G14 1				2
Suero						
E-Screen	E14	E14 1				2
M15						
Tej adiposo	G15	G15 1				2
Suero	S15	S15 1				2
E-Screen	E15	E15 1				2
M16						
Tej adiposo	G16	G16 1	G16 2	G16 3	G16 4	5
Suero	S16	S16 1	S16 2	S16 3	S16 4	5
E-Screen	E16	E16 1	E16 2	E16 3	E16 4	5
M18						
Tej adiposo	G18	G18 1	G18 2	G18 3	G18 4	5
Suero		S18 1	S18 2	S18 3	S18 4	4
E-Screen	E18	E18 1	E18 2	E18 3	E18 4	5

Continuación

Pacientes	Intervención	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	Total muestras
M19						
Tej adiposo	G19	G19 1	G19 2	G19 3	G19 4	5
Suero	S19		S19 2	S19 3	S19 4	4
E-Screen	E19	E19 1	E19 2	E19 3	E19 4	5
M20						
Tej adiposo	G20	G20 1				2
Suero	S20	S20 1				2
E-Screen	E20	E20 1				2
M21						
Tej adiposo	G21					1
Suero	S21					1
E-Screen	E21					1
M22						
Tej adiposo	G22	G22 1				2
Suero	S22	S22 1				2
E-Screen	E22	E22 1				2
M23						
Tej adiposo	G23	G23 1	G23 2			3
Suero			S23 2			1
E-Screen	E23	E23 1	E23 2			3
M24						
Tej adiposo	G24		G24 2	G24 3		3
Suero			S24 2	S24 3		2
E-Screen	E24		E24 2	E24 3		3
M25						
Tej adiposo	G25	G25 1	G25 2	G25 3	G25 4	5
Suero	S25	S25 2		S25 3		3
E-Screen	E25	E25 1	E 25 2	E25 3	E25 4	5
M26						
Tej adiposo	G26	G26 1	G26 2	G26 3	G26 4	5
Suero	S26	S26 1	S26 2	S26 3	S26 4	5
E-Screen	E26	E26 1	E26 2	E26 3	E26 4	5
M27						
Tej adiposo	G27	G27 1				2
Suero	S27	S27 1				
E-Screen	E27	E27 1				
M28						
Tej adiposo	G28	G28 1	G28 2			3
Suero	S28	S28 1	S28 2			
E-Screen	E28	E28 1	E28 2			3
M29						
Tej adiposo	G29	G29 1	G29 2	G29 3	G29 4	5
Suero	S29	S29 2	S29 2	S29 3	S29 4	5
E-Screen	E29	E29 1	E29 2	E29 3	E29 4	5
M30						
Tej adiposo	G30					1
Suero	S30					1
E-Screen	E30					1
M31						
Tej adiposo	G31	G31 1				2
Suero	S31					1
E-Screen	E31	E31 1				2
M32						
Tej adiposo	G32	G32 1	G32 2	G32 3		4
Suero	S32	S32 1	S32 2	S32 3		4
E-Screen	E32	E32 1	E32 2	E32 3		4

## Continuación

Pacientes	Intervención	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	Total muestras
M33						
Tej adiposo	G33	G33 1	G33 2		G33 4	4
Suero	S33	S33 1	S33 2		S33 4	4
E-Screen	E33	E33 1	E33 2		E33 4	4
M34						
Tej adiposo	G34			G34 3	G34 4	3
Suero	S34			S34 3	S34 4	3
E-Screen	E34			E34 3	E34 4	3
M35						
Tej adiposo	G35	G35 1	G35 2	G35 3	G35 4	5
Suero	S35	S35 1	S35 2	S35 3	S35 4	5
E-Screen	E35	E35 1	E35 2	E35 3	E35 4	5
M36						
Tej adiposo	G36	G36 1	G36 2	G36 3	G36 4	5
Suero	S36	S36 1	S36 2	S36 3	S36 4	5
E-Screen	E36	E36 1	E36 2	E36 3	E36 4	5
M37						
Tej adiposo						0
Suero	S37					1
E-Screen	E37					1
M38						
Tej adiposo						0
Suero	S38					1
E-Screen						0
M39						
Tej adiposo	G39	G39 1	G39 2	G39 3	G39 4	5
Suero						
E-Screen	E39	E39 1	E39 2	E39 3	E39 4	5
M41						
Tej adiposo		G41 1		G41 3	G41 4	3
Suero	S41	S41 1				2
E-Screen		E41 1		E41 3	E41 4	3
M42						
Tej adiposo						
Suero	S42					1
E-Screen	E42					1
M43						
Tej adiposo						
Suero	S43					1
E-Screen	E43					1
M44						
Tej adiposo	G44	G44 1	G44 2	G44 3	G44 4	5
Suero			E44 2			
E-Screen	E44	E44 1	E44 2	E44 3	E44 4	5
M45						
Tej adiposo						0
Suero						0
E-Screen	E45					1
M46						
Tej adiposo	G46	G46 1				2
Suero	S46	S46 1				2
E-Screen	E46	E46 1				2
M48						
Tej adiposo	G48	G48 1	G48 2	G48 3		4
Suero		S48 1	S48 2	S48 3		3
E-Screen	E48	E48 1	E48 2	E48 3		4

Continuación

Pacientes	Intervención	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	Total muestras
M49						
Tej adiposo						
Suero		S49 1				1
E-Screen	E49					1
M50						
Tej adiposo	G50	G50 1				2
Suero		S50 1				1
E-Screen	E50	E50 1				2
M51						
Tej adiposo	G51	G51 1				2
Suero		S51 1				1
E-Screen	E51	E51 1				2
M52						
Tej adiposo	G52	G52 1	G52 2			3
Suero						0
E-Screen	E52	E52 1	E52 2			3
M53						
Tej adiposo	G53	G53 1		G53 3	G53 4	4
Suero		S53 1	S53 2	S53 3	S54 4	4
E-Screen	E53	E53 1	E53 2	E53 3	E53 4	5
M54						
Tej adiposo	G54	G54 1	G54 2	G54 3	G54 4	5
Suero		S54 1	S54 2	S54 3		3
E-Screen	E54	E54 1	E54 2	E54 3	E54 4	5
M55						
Tej adiposo	G55	G55 1	G55 2	G55 3	G55 4	5
Suero		S55 1	S55 2	S55 3		3
E-Screen	E55	E55 1	E55 2	E55 3	E55 4	5
M56						
Tej adiposo	G56	G56 1				2
Suero		S56 1		S56 3		2
E-Screen	E56	E56 1		E56 4		3
M57						
Tej adiposo	G57	G57 1				2
Suero		S57 1		S57 3	S57 4	2
E-Screen	E57	E57 1			E57 4	3
M58						
Tej adiposo	G58	G58 1	G58 2	G58 3	G58 4	5
Suero		S58 1	S58 2	S58 3		3
E-Screen	E58	E58 1	E58 2	E58 3	E58 4	5
M59						
Tej adiposo	G59	G59 1		G59 3		3
Suero						0
E-Screen	E59	E59 1		E59 3		3
M60						
Tej adiposo	G60	G60 1	G60 2	G60 3		4
Suero		S60 1	S60 2			2
E-Screen	E60	E60 1	E60 2	E60 3		4
M61						
Tej adiposo	G61					1
Suero						0
E-Screen	E61					1
M62						
Tej adiposo	G62	G62 1				2
Suero		S62 1				1
E-Screen	E62	E62 1				2



### **3.2.3. Análisis químico en tejido adiposo y suero**

Tanto el tejido adiposo como el suero obtenido a partir de la sangre fueron procesados en orden a determinar los residuos de un grupo seleccionado de pesticidas organoclorados clasificados como xenoestrógenos.

#### **3.2.3.1. Extracción de muestras**

El protocolo de extracción de pesticidas organoclorados en tejido adiposo y suero difiere profundamente por lo que se presenta a continuación, de forma resumida, la metodología seguida para cada caso.

##### **3.2.3.1.1. Extracción de muestras de tejido adiposo**

Para la extracción de los xenoestrógenos a partir de las muestras de tejido adiposo, se ha desarrollado una metodología basada en el método descrito en 1984 por Okond'ahoka modificado y validado por nuestro grupo de trabajo (Rivas y col, 2001; Botella, 2000). El método de extracción es el siguiente:

- 1) Se deseca alúmina Merck 90 durante 4 horas a 600°C (referencia).
- 2) Se pesan 2 g de alúmina y se ajusta a un grado de hidratación del 5%.
- 3) Se rellena una columna de vidrio Pyrex, de 6 mm de diámetro interno para cromatografía, con la alúmina preparada.
- 4) Se pesan 0,2 g de la muestra de tejido adiposo, mantenida hasta su procesamiento a una temperatura de -70°C.
- 5) Dicha alícuota de tejido adiposo se homogeniza en un homogenizador de pistón con 2 ml de hexano.
- 6) Se vierte el extracto orgánico sobre la parte superior de la columna de cromatografía de vidrio Pyrex.
- 7) Se añaden 20 ml más de hexano, de 2 en 2ml a través de la columna y el eluido se recoge en un matraz de fondo redondo.
- 8) El eluido se concentra en el rotavapor hasta un volumen final de 1 ml, cuidando de no llegar a sequedad.
- 9) El extracto obtenido se deseca completamente en corriente de nitrógeno.

### 3.2.3.1.2. Extracción de muestras de suero

**Para la extracción se utiliza una mezcla de disolventes compuesta por éter etílico y hexano. En la técnica se distinguen dos etapas. La primera consiste en la extracción propiamente dicha en la que se obtiene un extracto todavía demasiado grosero. En la etapa siguiente se purifica este extracto (Moreno Frías y col, 2001):**

**Como método de extracción se ha utilizado el siguiente:**

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

### 3.2.4. Purificación de muestras

#### 3.2.4.1. Purificación mediante HPLC para muestras de tejido adiposo

De acuerdo con los trabajos precedentes de nuestro grupo de investigación, hemos aplicado un método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) preparativa eficaz para la separación de moléculas organocloradas con actividad estrogénica de compuestos hidrosolubles (hormonas naturales y aditivos y monómeros de plásticos como los bisfenoles y alquiflenoles) que nos ha permitido diferenciar la actividad hormonal de diferentes compuestos presentes en la misma muestra (Brotons Oliver, 1994; Valenzuela, 1996; Rivas y col, 2001). Se ha utilizado, para ello, el cromatógrafo líquido de alta resolución Watters modelo 501 Millipore (detectores UV-visible Watters modelo 490 Millipore: longitud de onda 280 nm, sensibilidad o rango (AUFS): 0,1; tiempo de salida (sec): 0,3).

- La fase móvil está constituida por dos fases: Fase A: n-hexano; Fase B: n-hexano-metanol-isopropanol (40:45:15 v/v/v).
- El programa de gradiente está basado en el método de Medina (Medina y col, 1986) con algunas modificaciones.
- Volumen de inyección y loop: 200 µl.
- Procesador de datos: Millenium Chromatography Manager Software

Las ventajas más importantes que presenta este procedimiento en relación con los métodos convencionales son su mayor rapidez, mejor eficacia y precisión, la capacidad para monitorizar las condiciones cromatográficas y la posibilidad de automatizar los análisis. El residuo seco procedente de la extracción se resuspende en 400  $\mu$ l de hexano inyectándose 200  $\mu$ l del mismo por cada pinchada. Los extractos eluyen mediante un gradiente de concentraciones con la fase móvil a un flujo de 1.0 ml/min. Las condiciones de trabajo fueron: t = 0 min, 100% fase A; t = 17 min, 60% fase A; t = 25 min, 100% fase B; t = 32 min, 100% fase A.

Las fracciones obtenidas se identificaron así: 1) fracción  $\alpha$  que se colecta durante los 11 primeros minutos y contiene los compuestos organohalogenados; 2) fracción x que se colecta entre los minutos 11 y 13; 3) fracción  $\beta$  que se colecta entre los minutos 13 y 25 y contiene las hormonas naturales y otros compuestos no halogenados tipo alquilfenoles y bisfenoles.

Cada una de estas fracciones se lleva a sequedad en corriente de nitrógeno con sumo cuidado para evitar posibles pérdidas. La fracción  $\alpha$  se disuelve en 1 ml de hexano del que se separan dos alícuotas: 0,9 ml se ensayan en el ensayo biológico y 0,1 ml, que tras desecarse de nuevo, se marcan con el patrón interno definido (p,p'-diclorobenzofenona) y se inyectan en el cromatógrafo de gases con detector de captura de electrones (DCE) para la identificación y cuantificación de los compuestos químicos investigados.

### 3.2.4.2. Purificación mediante Sep-Pak para muestras de suero

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

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

Porcentajes de recuperación de los pesticidas organoclorados

Pesticida	RECUPERACIÓN (%)	
	Hexano	Hexano:metanol:isopropanol
<b>E-I</b>	<b>36,51</b>	<b>93,30</b>
<b>E-II</b>	<b>7,24</b>	<b>85,15</b>
<b>E-éter</b>	<b>15,15</b>	<b>81,98</b>
<b>E-lactona</b>	<b>86,45</b>	<b>88,71</b>
<b>E-diol</b>	<b>78,92</b>	<b>65,36</b>
<b>E-sulfato</b>	<b>4,80</b>	<b>93,20</b>

### 3.2.5. Cromatografía de gases con detector de captura de electrones (CG/DCE)

El método utilizado para determinar el residuo de pesticidas organoclorados es la cromatografía de gases con detector de captura de electrones (DCE). Ello se debe a que las moléculas de los mismos contienen en su estructura átomos de cloro y responden muy bien a dicho detector. Las condiciones de trabajo fueron: DCE a 300°C; inyector a 250°C; Programa: T<sup>a</sup> inicial 130°C (1 min); 20°C/min hasta 150°C; 10° C/min hasta 200°C; 20°C/min hasta 260°C (20 min). El gas portador fue nitrógeno a un flujo de 30 ml/min y el gas auxiliar nitrógeno a un flujo de 40 ml/min. El volumen de inyección fue 1 µL. Con objeto de que el análisis cromatográfico fuese cuantitativo se siguió el método del patrón interno. Para ello, se seleccionó un compuesto químico cuyas características analíticas permitieran un comportamiento similar al de las moléculas a analizar, con un tiempo de retención situado en el punto intermedio del cromatograma realizado con las sustancias problema, con una elevada calidad analítica y un grupo de pureza superior al 99%. La reproducibilidad para el patrón interno 4,4'-diclorobenzofenona (DCBF) fue excelente y la curva de calibrado ( $y = 3 \cdot 10^6 x + 3 \cdot 10^6$ ) tuvo un ajuste  $R^2 = 0,992$ . El tiempo de elución de la DCBF en el cromatograma es de 10.167 minutos.

La determinación de los límites de detección de los compuestos a estudiar se estableció de acuerdo con la propuesta de MacDougall y Long (1980) y Long y Wineffordner (1983). Por último, para la realización de las curvas de calibrado y el cálculo del factor de respuesta se utilizó la técnica del patrón interno de acuerdo con la metodología descrita anteriormente. Los valores del ajuste lineal de los datos experimentales pusieron de manifiesto la precisión del método desarrollado.

Los tiempos de retención de los 18 compuestos químicos analizados se muestran a continuación, junto con los correspondientes parámetros que definen las curvas de calibrado, coeficientes de correlación ( $R^2$ ) y límite de detección de los pesticidas organoclorados en cromatografía de gases.

Tiempos de retención, curvas de calibrado, coeficientes de correlación y límite de detección

Compuesto químico	TR (min.)	Curva de calibrado	R <sup>2</sup>	Límite de detección (ng/ml)
<b>o,p' DDT</b>	12,365	y = 6,883 x + 0,073	R <sup>2</sup> = 0,982	1,0
<b>p,p' DDT</b>	13,100	y = 6,607 x + 0,011	R <sup>2</sup> = 0,996	1,0
<b>o,p' DDD</b>	11,629	y = 3,256 x + 0,175	R <sup>2</sup> = 0,981	1,0
<b>p,p' DDE</b>	11,501	y = 7,405 x + 0,199	R <sup>2</sup> = 0,973	1,0
<b>Metoxicloro</b>	14,455	y = 1,518 x + 0,084	R <sup>2</sup> = 0,998	1,0
<b>Mirex</b>	16,544	y = 2,224 x + 0,114	R <sup>2</sup> = 0,991	1,0
<b>Lindano</b>	8,318	y = 5,619 x + 0,321	R <sup>2</sup> = 0,918	1,0
<b>HCB</b>	7,782	y = 10,83 x + 0,067	R <sup>2</sup> = 0,983	1,0
<b>Vinclozolina</b>	9,239	y = 6,821 x + 0,071	R <sup>2</sup> = 0,998	1,0
<b>Aldrín</b>	10,068	y = 0,189 x - 0,074	R <sup>2</sup> = 0,953	1,0
<b>Endrín</b>	12,150	y = 0,197 x - 0,036	R <sup>2</sup> = 0,970	3,0
<b>Dieldrín</b>	11,725	y = 7,411 x + 0,197	R <sup>2</sup> = 0,950	1,0
<b>E-I</b>	11,250	y = 9,957 x + 0,072	R <sup>2</sup> = 0,994	0,5
<b>E-II</b>	12,335	y = 5,600 x + 0,267	R <sup>2</sup> = 0,989	2,0
<b>E-eter</b>	9,105	y = 2,689 x + 0,543	R <sup>2</sup> = 0,974	0,1
<b>E-lactona</b>	10,604	y = 4,716 x + 0,349	R <sup>2</sup> = 0,978	0,1
<b>E-diol</b>	10,946	y = 0,269 x - 0,273	R <sup>2</sup> = 0,856	0,5
<b>E-sulfato</b>	13,122	y = 7,222 x + 0,109	R <sup>2</sup> = 0,980	0,5

Con objeto de definir la reproducibilidad del método cromatográfico propuesto se procesaron en el cromatógrafo de gases, en las condiciones antes descritas, extractos de una muestra de tejido adiposo y extractos de una muestra de suero, de forma repetida, efectuándose diez medidas de cada muestra y calculándose las concentraciones medias y otros parámetros representativos de la reproducibilidad del método cromatográfico. Los valores obtenidos se representan a continuación.

Reproducibilidad del método cromatográfico para muestras de tejido adiposo

PRODUCTO	Conc.Media (ng/g grasa) $\pm$ D.E.	C.V. (%)	E:E:	E.R. (%)	Xm $\pm$ E.E. <sub>t</sub>
Lindano	<b>40,37 <math>\pm</math> 0,68</b>	<b>0,15</b>	<b>0,25</b>	<b>0,11</b>	<b>40,37 <math>\pm</math> 0,5</b>
E-diol	<b>5,77 <math>\pm</math> 0,83</b>	<b>0,14</b>	<b>0,31</b>	<b>0,10</b>	<b>5,77 <math>\pm</math> 0,61</b>
Endo-éter	<b>0,44 <math>\pm</math> 0,10</b>	<b>0,23</b>	<b>0,03</b>	<b>0,16</b>	<b>0,44 <math>\pm</math> 0,07</b>
p,p' DDE	<b>801,17 <math>\pm</math> 26,32</b>	<b>0,03</b>	<b>8,32</b>	<b>0,02</b>	<b>801,1 <math>\pm</math> 16,31</b>
Aldrín	<b>18,72 <math>\pm</math> 2,12</b>	<b>0,11</b>	<b>0,86</b>	<b>0,09</b>	<b>18,72 <math>\pm</math> 41 16,31</b>
Dieldrín	<b>9,69 <math>\pm</math> 1,43</b>	<b>0,14</b>	<b>0,54</b>	<b>0,10</b>	<b>9,69 <math>\pm</math> 1,06</b>

Reproducibilidad del método cromatográfico para muestras de suero

PRODUCTO	Conc.Media (ng/g grasa) $\pm$ D.E.	C.V. (%)	E:E:	E.R. (%)	Xm $\pm$ E.E. <sub>t</sub>
Lindano	<b>4,53 <math>\pm</math> 0,59</b>	<b>0,13</b>	<b>0,24</b>	<b>0,10</b>	<b>4,53 <math>\pm</math> 0,47</b>
E-diol	<b>2,48 <math>\pm</math> 0,46</b>	<b>0,18</b>	<b>0,16</b>	<b>0,12</b>	<b>2,48 <math>\pm</math> 0,31</b>
p,p' DDE	<b>41,55 <math>\pm</math> 7,14</b>	<b>0,17</b>	<b>2,52</b>	<b>0,11</b>	<b>41,55 <math>\pm</math> 4,95</b>

## **Resultados**

---

### 3.2.6. Cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG/EM)

Todas las determinaciones cromatográficas basadas en la técnica de cromatografía de gases con detector de captura de electrones fueron confirmadas mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas. Las condiciones de trabajo del CG fueron: Temperatura del horno: 50°C (2min), 30°C/min hasta 185°C (1 min), 2°C/min hasta 250°C y a 30°C/min hasta 300° (5 min); Temperatura del inyector: 250°C; flujo del inyector: 1ml/min; Temperatura de la trampa de iones del espectrómetro de masas 200°C; Temperatura del colector 50°C; Temperatura de la línea de transferencia 280°C; Voltaje de modulación axial 3.8 volts; gas portador helio (pureza 99,999%) y volumen de inyección 2 µL.

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

**Tiempos de retención de cada uno de los pesticidas confirmados  
por cromatografía de gases-espectrometría de masas**

Pesticida	Tiempo de retención (min)
<b>o,p' DDT</b>	<b>24,433</b>
<b>p,p' DDT</b>	<b>26,996</b>
<b>o,p' DDD</b>	<b>21,925</b>
<b>p,p'DDE</b>	<b>21,504</b>
<b>Metoxicloro</b>	<b>31,482</b>
<b>Mirex</b>	<b>34,633</b>
<b>Lindano</b>	<b>11,741</b>
<b>HCB</b>	<b>10,892</b>
<b>Aldrín</b>	<b>15,999</b>
<b>Endrín</b>	<b>23,102</b>
<b>Dieldrín</b>	<b>21,755</b>
<b>E-I</b>	<b>20,084</b>
<b>E-II</b>	<b>23,880</b>
<b>DCBF (PI)</b>	<b>16,559</b>



### 3.2.7. Determinación de lípidos totales

#### 3.2.7.1. Determinación de lípidos totales en muestras de tejido adiposo

Para expresar los niveles de residuos químicos por gramo de grasa se ha procedido a la determinación de los lípidos totales de cada una de las muestras por un método gravimétrico previa extracción líquido-líquido con una mezcla compuesta por cloroformo:metanol:ácido clorhídrico (Capilla, 1979).

El método de determinación es el siguiente:

1. Se pesan 0,1 g de la muestra, de iguales características a la utilizada para determinar el residuo químico, y se trituran en un homogeneizador con 10 ml de la mezcla extractora de composición cloroformo:metanol:ácido clorhídrico en una proporción de 200:100:1.

2. El extracto se distribuye en tubos con tapón de teflón, se añade 5 ml de ácido clorhídrico 0,1M y tras agitar vigorosamente se centrifuga a 3000 r.p.m. durante 10 minutos.

3. La capa etérea se trasvasa a un matraz previamente tarado y a la capa acuosa se le añade 5 ml de la mezcla extractora y se vuelve a centrifugar recogiendo al capa etérea. Los disolventes se evaporan a presión reducida en el rotavapor a 50°C y la humedad se elimina en estufa. Se dejan enfriar los matraces en el desecador y se pesa el matraz con los lípidos extraídos.

4. La cantidad de materia grasa que tiene la muestra viene definido por la siguiente expresión:

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

$P_2$  = 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.

### 3.2.7.2. Determinación de lípidos totales en muestras de suero

Para expresar los valores de la concentración de residuo químico en función del contenido lipídico de las muestras se ha aplicado el siguiente algoritmo (Hoyer y col, 2001; Philips y col, 1989):

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

Esta relación permite determinar la concentración de residuo en función de los lípidos del suero.

$$\text{Concentración de pesticida (ng/g lípido)} = \frac{10^5 \times \text{Concentración de pesticida (ng/ml de suero)}}{\text{Lípidos totales en suero (mg/dL de suero)}}$$

3.3. Determinación de marcadores inmunohistoquímicos, oncogenes, factores de proliferación celular y proteína reguladora del ciclo celular y la apoptosis

**La determinación de los marcadores inmunohistoquímicos, expresión de oncogenes, factores de proliferación celular, proteínas reguladoras del ciclo, apoptosis y receptores de estrógenos y progesterona fue realizada en el Departamento de Anatomía Patológica siguiendo el protocolo estandarizado que el propio laboratorio ha establecido. Los datos numéricos se obtuvieron de los informes clínicos incluidos en la historia clínica.**

### **3. 4. METODOLOGÍA BIOLÓGICA**

#### **3.4.1. Líneas celulares**

Se ha utilizado la línea celular de cáncer humano MCF-7. Esta línea fue establecida por Soule y colaboradores (1973) a partir de un carcinoma de mama humano. Su gran difusión como modelo experimental de cáncer de mama puede ser atribuido a que se trata de la primera línea celular documentada como receptor estrogénico positivo (Horwitz y col, 1978) que responde con cambios metabólicos y estructurales a la acción de los estrógenos (Lippman y col, 1986). La línea celular MCF-7 presenta, además, receptores específicos para otros agentes hormonales, entre los cuales se encuentran los andrógenos, progestágenos, glucocorticoides, vitamina D<sub>3</sub>, hormonas tiroideas, prolactina, insulina, calcitonina y factores estimuladores del crecimiento celular (Lippman y col, 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 C<sub>7</sub>MCF-7 a partir del pase 173 de la MCF-7 original cedida por el Dr. McGrath de la Michigan Cancer Foundation.

#### **3.4.2. Experimentos de proliferación celular: Test E-Screen**

El test E-Screen se realizó siguiendo la metodología previamente descrita por Soto (Soto y col, 1992) y modificada por Villalobos (Villalobos y col, 1995). Las células MCF-7 en confluencia fueron tripsinizadas y alícuotas de esta suspensión se sembraron en placas de 24 pocillos a concentraciones iniciales de 20.000-40.000 células por pocillo en medio de mantenimiento, medio mínimo esencial con sales de Earle y con rojo fenol, DMEM(+RF), suplementado con el 5% de suero bovino fetal. Una vez que las células se adhieren al soporte plástico de la placa (generalmente 24-48 horas) se retira el medio de mantenimiento y se añade medio experimental desprovisto de rojo fenol y suplementado con el 10% de suero humano desprovisto de estrógenos, CDHuS. El estradiol 17- $\beta$  y las alícuotas de las fracciones  $\alpha$  y  $\beta$  se añaden al medio de cultivo. El ensayo finaliza a las 144 horas de subcultivo (fase exponencial) tras la aspiración del medio y la fijación de las células para la aplicación de la técnica de la sulforrodamina-B, pudiendo, finalmente, compararse la proliferación celular inducida por el estradiol y las alícuotas de las fracciones  $\alpha$  y  $\beta$ .

### **3.4.3. Evaluación de la estrogenicidad de los extractos de tejido adiposo: fracciones $\alpha$ y $\beta$**

Las fracciones cromatográficas  $\alpha$  y  $\beta$  obtenidas por cromatografía líquida preparativa (HPLC) se ensayaron en el ensayo biológico E-Screen para determinar la carga hormonal correspondiente a cada fracción. Para ello, los extractos secos y duplicados de ambas fracciones se resuspendieron en 5 ml de medio de cultivo experimental suplementado con el 10% CDHuS y se agitaron con un vortex durante, al menos, 5 minutos. Posteriormente las fracciones se esterilizaron con filtro de tamaño de poro de 0,22  $\mu\text{m}$  y se realizaron diluciones en medio de cultivo 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 a grupos celulares expuestos a estradiol-17 $\beta$  a concentración 10 pM.

La actividad biológica de las muestras de tejido adiposo extraídas y testadas en el ensayo E-Screen permite cuantificar el efecto hormonal estrogénico y puede ser transformada en *unidades equivalentes de estradiol* (Eeq), es decir, en la concentración de estradiol que produciría un efecto proliferativo similar. Este concepto, referido como carga estrogenica total efectiva (CETE) (Rivas y col, 2001), asigna un valor de estrogenicidad a las muestras biológicas y convierte un marcador de exposición en un marcador de equivalencia biológica y de efecto biológico (Olea y col, 2002). En este estudio nos referiremos a la CETE  $\alpha$  o  $\beta$  según hagamos mención a una u otra de dichas fracciones cromatográficas.

### **3.5. ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO Y ESTADÍSTICO**

Todas las variables susceptibles de relación con el cáncer de mama obtenidas a partir de la encuesta epidemiológica e historia clínica se describen a continuación. También se recogen las variables referentes al análisis químico y biológico.

### 3.5.1. Variables referentes a las características sociodemográficas de la población de estudio

- *Edad*: variable continua calculada como años cumplidos hasta la fecha de la intervención. Se categorizó en los siguientes grupos: 33-47,  $\geq 47-57$ ,  $\geq 57-65$  y  $\geq 65$  años.

- *Porcentaje de ruralidad*: se definió mediante la fórmula expresada a continuación, en la que se considera tanto el carácter rural como urbano del lugar de nacimiento como el del lugar de residencia, así como el número de años vividos en cada uno de dichos lugares. Los factores 0/1 representan urbano/rural respectivamente. Se considera el 0% urbano a aquella persona que ha nacido y vivido todos los años de su vida en una zona rural (Cerrillo, 2003).

$$\text{Porcentaje ruralidad} = \frac{100 (\text{n}^\circ \text{ años lugar nacimiento} * 0/1) + (\text{n}^\circ \text{ años lugar residencia} * 0/1)}{\text{Edad}}$$

Se definió como rural a todo municipio menor de 10.000 habitantes.

- *Estado civil*: se establecen tres categorías: soltera, casada y viuda-separada. Variable categórica nominal politómica.

- *Nivel de escolaridad*: esta variable se ha categorizado en : no sabe leer/escribir, sabe leer/escribir, graduado escolar/estudios primarios, bachiller elemental, bachiller superior o formación profesional y titulado medio o superior. Variable categórica nominal politómica.

- *Actividad laboral actual*: se han establecido las siguientes categorías: activa económicamente, desempleada/parada, pensionista, jubilada, ama de casa y otros.

- *Trabajo agrícola y número de años de desarrollo de tareas agrícolas*: variable cualitativa tipo Si/No y continua, respectivamente.

- *Agricultura bajo plástico y número de años que han realizado estas tareas*.

- *Aplicación de insecticidas y número de años en contacto con estos productos*:

- *Desarrollo de algunas otras ocupaciones*: Industria nuclear, campo sanitario, peluquería/esteticien e industria textil. Variable categórica dicotómica.

### 3.5.2. Variables referentes al Índice de Masa Corporal

- *Índice de masa corporal (IMC)*: se utiliza el índice de Quetelet (IQ) = (Peso en kg/altura en metros al cuadrado -kg/m<sup>2</sup>-). Para todos los momentos del seguimiento se establecieron las categorías atendiendo a la distribución por cuartiles del IQ del conjunto de la muestra de estudio.

En el momento de la intervención resultaron las siguientes categorías: 19.8-24.6,  $\geq$  24.6-28.8,  $\geq$  28.8-31.9 y  $\geq$  31.9 kg/m<sup>2</sup>.

Tres meses después de la intervención, las categorías fueron las siguientes: 21-25.6,  $\geq$  25.6-30.1,  $\geq$  30.1-33.3 y  $\geq$  33.3 kg/m<sup>2</sup>.

Seis meses después de la intervención se establecieron las siguientes categorías: 21-27,  $\geq$  27-30.4,  $\geq$  30.4-33.1 y más de  $\geq$  33.1 kg/m<sup>2</sup>.

Doce meses después de la intervención, la variable IMC se categorizó en las siguientes categorías: 22.4-26.6,  $\geq$  26.6-29.7,  $\geq$  29.7-33.5 y  $\geq$  33.5 kg/m<sup>2</sup>.

Por último, para IMC a los dieciocho meses de seguimiento, se establecieron las siguientes cuatro categorías: 21.8-26.2,  $\geq$  26.2-29,  $\geq$  29-33.6 y  $\geq$  33.6 kg/m<sup>2</sup>.

Tan sólo para los resultados descriptivos se ha utilizado, también, la categorización de la OMS: <18.5, 18.5-24.99, 25-29.99, 30-34.99, 35-39.99 y  $\geq$  40 (kg/m<sup>2</sup>).

### 3.5.3. Variables referentes a la historia reproductiva. anticoncepción. intervenciones quirúrgicas ginecológicas, antecedentes familiares de cáncer de mama

- **Embarazo: Variable cualitativa dicotómica.**

- **Número de hijos: Se establecieron 4 categorías: 0, 1, 2 y  $\geq$  3 hijos (hace referencia al número de hijos nacidos vivos).**

- *Edad al primer hijo a término*: variable cuantitativa continua expresada en años completos. Se establecieron cuatro categorías: 17-24 años,  $\geq$  24-26 años,  $\geq$  26-29 años y  $\geq$  29 años.

- *Edad al último hijo*: Se establecieron las siguientes categorías: 24-30 años,  $\geq$  30-33 años,  $\geq$  33-37 años y  $\geq$  37 años. Variable cuantitativa continua.

- *Número de meses de lactancia*: se expresa como la suma de los meses de cada uno de sus hijos. Se establecieron cuatro categorías: 0 meses de lactancia (no lactancia), 2-8 meses, 8-13.5 meses, 13.5-27 meses y más de 27 meses. Sólo se han considerado las mujeres que han tenido hijos.

- *Edad de menarquia*: la edad de la menarquia se categorizó en las siguientes categorías: 8-11 años,  $\geq 11-13$  años,  $\geq 13-14$  años y  $\geq 14$  años. Se trata de una variable cualitativa continua expresada en años completos.
- *Edad de menopausia*: también se trata de una variable cuantitativa continua expresada en años completos. Las categorías que se establecieron fueron las siguientes: 37-45 años,  $\geq 45-49$  años,  $\geq 49-52$  años y  $\geq 52$  años. La categoría de no menopausia se dió a aquellas mujeres que aún tenían la regla en el momento de la intervención.
- *Estado de menopausia*: variable cualitativa tipo Si/No. Una mujer se consideró menopáusica cuando no había tenido menstruación en los últimos doce meses. Las mujeres perimenopáusicas se agruparon con las premenopáusicas.
- *Número de ciclos reproductivos*: variable cuantitativa continua expresada en ciclos completos. Se define como el número de ciclos menstruales que ha tenido esa mujer a lo largo de su vida fértil, considerada ésta como los años comprendidos entre la edad de la menarquia y la edad de la menopausia, restándole el número de meses que esa mujer ha estado embarazada y ha dado lactancia. Se categorizó en cuatro categorías: 206-353 ciclos,  $\geq 353-396$  ciclos,  $\geq 396-432$  ciclos y  $\geq 432$  ciclos.
- *Tardanza del primer hijo*: se define como los años transcurridos entre la edad de la menarquia y la edad al primer parto. Variable cuantitativa continua expresada en años completos.
- *Utilización de anticonceptivos orales*: variable categórica nominal dicotómica. Se clasifican las mujeres en función de si han utilizado o no alguna vez anticonceptivos orales.
- *Utilización de terapia hormonal sustitutiva*: variable categórica nominal dicotómica con las categorías Sí y No.
- *Ovariectomía*: Una mujer se consideró ooforectomizada cuando ambos ovarios fueron extirpados quirúrgicamente. Variable cualitativa tipo Sí/No.
- *Histerectomía*: variable categórica nominal dicotómica con las categorías Sí/No.
- *Antecedentes familiares de cáncer de mama*: se refiere a la existencia o no de casos de cáncer de mama en parientes de primer grado (madre o hermanas). Variable categórica nominal dicotómica con las categorías Sí y No.

### **3.5.4. Variables referentes al consumo de tabaco y alcohol**

- *Hábito tabáquico*: variable nominal policotómica que presenta las siguientes categorías: fumadoras (fuman de forma habitual), ex fumadoras (actualmente no fuman pero antes lo hacían de forma habitual) y no fumadoras (ni fuman ni han fumado).
- *Consumo de alcohol*: variable nominal policotómica que presenta las siguientes categorías: las mujeres no bebedoras, bebedoras ocasionales (celebraciones), las bebedoras (las que consumen una bebida alcohólica al menos una vez por semana) y las ex-bebedoras.

### **3.5.5. Variables referentes al diagnóstico, tipo histológico, estadio tumoral y tratamiento quirúrgico, quimioterápico, radioterápico y hormonoterápico**

- *Tipo de carcinoma*: se establecieron dos categorías: categoría ductal infiltrante unilateral y bilateral.
- *Diagnóstico anatomopatológico: Estadio tumoral TNM* para la clasificación de los tumores malignos (Sobin y Wittekind, 1997). Esta variable se ha categorizado en siete categorías: estadio 0, I, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV.
- *Tratamiento quirúrgico*: se categorizó esta variable en las siguientes categorías: i) mastectomía radical modificada según la técnica tipo Madden (exéresis de la mama afecta y del tejido linfograso axilar homolateral, respetando los músculos pectoral mayor y menor); ii) cuadrantectomía más linfadenectomía axilar homolateral (extirpación del tejido glandular, aponeurosis del pectoral mayor y un segmento de piel que incluye un cuadrante de la glándula); iii) tumorectomía (exéresis del nódulo o tumoración más disección axilar).
- *Tratamiento quimioterápico previo a la intervención quirúrgica*: variable categórica nominal dicotómica con las categorías Sí y No.
- *Tratamiento quimioterápico post-intervención quirúrgica*: variable categórica nominal dicotómica con las categorías Sí y No.
- *Tratamiento radioterápico post-intervención*: variable categórica nominal dicotómica.
- *Tratamiento hormonal post-intervención*: variable categórica nominal dicotómica.



### **3.5.6. Variables referentes a marcadores inmunohistoquímicos, expresión de oncogenes, factores de proliferación celular y proteína reguladora del ciclo celular y la apoptosis**

- *Receptor estrogénico (RE)*: Se realizaron las siguientes categorías en función de su expresión: intensa positividad (+ + +), moderada positividad (+ +), baja positividad (+) y negativa.
- *Receptor de progesterona (RPG)*: Se categorizó la expresión de este receptor en cuatro categorías: intensa positividad (+ + +), moderada positividad (+ +), baja positividad (+) y negativa.
- *Oncogen CerbB2*: su expresión se categorizó en: intensa positividad (+ + +), moderada positividad (+ +), baja positividad (+) y negativa.
- *Marcador de proliferación celular Ki67*: la actividad proliferativa del marcador Ki67 se categorizó en : alta, moderada, baja proliferación y no proliferación. La no proliferación se denominó actividad negativa.
- *Proteína p53*: Se realizaron cuatro categorías para la expresión de esta proteína: intensa positividad (+ + +), moderada positividad (+ +), baja positividad (+) y negativa.

### **3.5.7. Variables del análisis químico**

- *Concentración de cada uno de los 18 pesticidas analizados en el tejido adiposo*: variable cuantitativa continua expresada en ng/gramo de tejido adiposo (ng/g), obtenida para los pesticidas analizados: o,p' DDT, p,p'DDT, o,p'DDD, p,p'DDE, metoxicloro, mirex, lindano, hexaclorobenceno (HCB), vinclozolina, aldrín, endrín, dieldrín, endosulfán-I, endosulfán-II, endosulfán-éter, endosulfán-lactona, endosulfán-diol y endosulfán-sulfato. En el caso del DDT se calculó la suma de las concentraciones del compuesto y sus metabolitos halladas en la muestra, expresándose el resultado en ng DDE/g grasa. Igualmente se ha hecho con endosulfán y metabolitos, expresando la suma como ng endosulfán I/ g grasa.
- *Porcentaje lipídico de las muestras de tejido adiposo*: variable cuantitativa continua. Esta variable se calcula en la forma desarrollada en el apartado 2.2.2. relativo a determinación de lípidos totales de las muestras de tejido adiposo.
- *Concentración de cada uno de los 18 pesticidas analizados en suero*: la diferencia con el caso anterior es que esta variable se expresa en ng/ml de suero (ng/ml). También se ha

hecho el análisis expresando la concentración de pesticida en ng/gramo de lípido. Para ello, se ha calculado la cantidad de lípidos totales para cada muestra de suero (mg/dl de suero), según lo descrito en el *apartado 3.2.7.2*.

### **3.5.8. Variables del análisis biológico**

- *CETE  $\alpha$  y  $\beta$* : se refiere a la carga estrogénica total efectiva de las fracciones  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente, de cada una de las muestras de tejido adiposo y está expresada en unidades equivalentes de estradiol (pM) por gramo de grasa (pMEeq/g) o equivalentes de estradiol (pM) por ml de extracto ensayado (pMEeq/ml). En el primer caso, los valores de equivalentes de estradiol están corregidos por el porcentaje lipídico de cada una de las muestras de tejido adiposo. Variable cuantitativa continua.

## **3.6. Análisis estadístico**

### **3.6.1. Análisis descriptivo**

En el caso de las variables categóricas se obtuvo la proporción de cada categoría con respecto al total de pacientes. Para las variables continuas se calcularon la media, mediana, desviaciones estándar aritméticas y valores mínimo y máximo.

El cálculo de la concentración media de cada pesticida se ha hecho teniendo en cuenta los valores detectados, es decir, valores por encima del límite de detección, no entrando en el cálculo los valores inferiores y valores perdidos.

### **3.6.2. Análisis bivariante**

Las variables de la historia y encuesta epidemiológica incluidas en el análisis bivariante han sido: edad, porcentaje de ruralidad, nivel de estudios, trabajo agrícola, uso de plaguicidas, embarazo, número de hijos, número de ciclos reproductivos, lactancia, número de meses de lactancia, diagnóstico anatomopatológico, IMC en la intervención, IMC en cualquier instante del seguimiento, quimioterapia pre-operatoria, quimioterapia post-operatoria, radioterapia, receptor estrogénico y receptor de progesterona.

Los pesticidas seleccionados para el análisis en tejido adiposo han sido: o,p'DDT, p,p'DDT, p,p'DDE,  $\Sigma$ DDT, HCB, lindano y aldrin. Los pesticidas seleccionados para el

análisis en suero han sido: p,p'-DDT, p,p'-DDE, ΣDDT, HCB y lindano. Aldrín y o,p'-DDT no se ha considerado debido a escasez de tamaño de muestra. Se han utilizado los valores corregidos por el componente lipídico de cada muestra de suero. El resto de pesticidas no se incluyen en este apartado debido a que no se han obtenido resultados relevantes.

### **Método estadístico**

El diseño con el que se llevó a cabo la investigación se puede identificar con un diseño de medidas repetidas en el que cada mujer es seguida durante 5 instantes de tiempo para cada uno de los pesticidas y en el que se buscaba ver como se diferenciaban, para cada uno de los pesticidas, los diferentes instantes con el instante inicial y 3 meses y como influían diferentes factores de la vida anterior de la mujer y del tratamiento recibido, en esa evolución.

El problema que se planteaba era que no se disponía de los datos completos de las pacientes, por diferentes causas, lo que da lugar a un modelo fuertemente desequilibrado que no era manejable por los procedimientos tradicionales del análisis de modelos anidados.

Teniendo en cuenta este hecho se llevó a cabo, para cada uno de los pesticidas seleccionados, un análisis en dos fases; en la primera, se ajustó un modelo en el que se estudió la evolución temporal del pesticida y en la segunda fase se llevó a cabo el análisis de cada uno de las variables controlando por la evolución temporal. Por tanto se ajustó un modelo con dos factores: el tiempo y cada uno de las variables seleccionadas dónde el primer efecto que se estudió fue la interacción entre los dos factores; en el caso en que la interacción diera significativa se llevó a cabo un conjunto de comparaciones por parejas entre tiempos para cada categoría de la variable y entre las diferentes categorías de la variable para cada tiempo. En la comparación entre tiempos se tomó como referencia el instante de la intervención, por un lado, y los 3 meses por otro. En la comparación entre categorías de cada variable se tomó como categoría de referencia aquella que aparece primero en las tablas y que suele coincidir con la categoría inferior (menor edad, menor número de hijos, menor porcentaje de ruralidad, menor número de meses de lactancia..). Cuando la interacción no dio significativa se atendió al efecto principal de la variable en estudio (puesto que ya se llevó a cabo el análisis para la variación temporal) y en el caso de que ese efecto principal diera significativo se compararon las diferentes categorías de la variable. En el caso de variables de sólo dos categorías eran comparadas con el test global.

En un principio, el método empleado para llevar a cabo el ajuste de los diferentes modelos fue el de los modelos GEE, sin embargo, aunque se probó con los diferentes tipos de matrices de covarianzas, en muchas situaciones el ajuste no era posible pues el método no convergía debido a la escasez de observaciones en los instantes finales del seguimiento. Por ello se empleó otro método que nos permitía un ajuste con menos restricciones pero, posiblemente, algo menos potente que el de los modelos GEE. La metodología consistió en aplicar un modelo de regresión lineal a los datos del diseño como si este fuera proveniente de un muestreo complejo (Lee S y col, 1989); en efecto se consideró a la paciente como la unidad básica de muestreo y las diferentes medidas en el tiempo como medidas anidadas dentro de la paciente y que no eran independientes, considerándose simultáneamente el factor objeto del estudio como una covariable más del modelo de regresión. Como se ha dicho en todos los casos se consideró dentro del modelo la interacción factor-tiempo. Todos los análisis se llevaron a cabo empleando la librería svy de STATA 6.0 (Stata Reference Manual, 1999).

Aún así, el ajuste de los modelos no fue posible aún en algunos casos en que el número de individuos por casilla era 1 ó 2 y eso en varias casillas del modelo; en esos casos no se ajustó el modelo y se informó de que no era posible el análisis.

En todos los casos se emplearon, en los primeros pasos, significaciones del 0,05 y en los pasos siguientes el mismo nivel de significación sin penalización dado el planteamiento exploratorio del estudio. En el caso en que se llevaron a cabo las comparaciones por parejas entre niveles del factor para cada tiempo o entre tiempos para cada nivel del factor, las comparaciones que se reportaron como significativas se hicieron al valor de p menos significativo, de entre todas ellas, para no presentar un número enorme de comparaciones, lo que nos llevaría a presentar resultados algo menos significativos de lo que lo son en la realidad, precaución no rechazable en este caso pues el número global de comparaciones es muy grande.

Para todos los análisis se presentó una tabla con las medias y las desviaciones típicas de cada uno de los pesticidas analizados en la combinación de cada uno de los tiempos y de cada uno de las categorías de la variable objeto del estudio. En todos los casos se empleó la transformación del logaritmo neperiano para estabilizar las varianzas de las diferentes casillas lo que se consiguió siempre, empleándose como medida de resumen la media geométrica y la desviación típica oportuna.

## **4. Resultados**

### **4.1. Análisis descriptivo de la población de estudio**

El reclutamiento de las pacientes afectas de cáncer de mama se llevó a cabo en Hospital Clínico San Cecilio de Granada en el periodo comprendido entre septiembre del 2001 y abril del 2003. El seguimiento individualizado de las pacientes finalizó en junio del 2004. El principal criterio de inclusión fue el tipo de cáncer, por lo cual sólo se consideraron pacientes que fueran a ser intervenidas de carcinoma ductal infiltrante, preferentemente mujeres post menopáusicas. En algún caso se incluyeron pacientes pre menopáusicas por ser interesante su seguimiento.

En total se reclutaron 56 pacientes. Se revisó la historia clínica de todas ellas, mientras que la encuesta epidemiológica se realizó en sólo 51 pacientes. Las muestras biológicas recogidas fueron tejido adiposo y suero. El estudio está definido por cinco momentos tal y como se se ha descrito anteriormente.

La información obtenida de la encuesta epidemiológica e historia clínica sobre los posibles factores de riesgo de cáncer de mama se presenta a continuación. Los apartados 4.2.1. a 4.2.6. recogen las características epidemiológicas de la población de estudio. En el caso de las variables cuantitativas se ofrece la media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo. En el caso de que estas variables estuviesen categorizadas se calculó el n y el porcentaje de frecuencia para cada uno de los cuartiles. Para las variables cualitativas se calculó el n y el porcentaje de frecuencia para cada una de las categorías de la variable.

## 4.2. Variables referentes a las variables de la encuesta e historia clínica.

### 4.2.1. Características sociodemográficas de la población de estudio

La tabla siguiente muestra la distribución de las pacientes en función de las variables de interés.

	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>±DE</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Edad</b>	56	100	61,143	62,500	11,316	34	80
33 - 47	5	8,9					
≥ 47 - 57	19	33,9					
≥ 57 - 65	13	23,2					
≥ 65	19	33,9					
<b>Ruralidad</b>	51	91,1	58,690	67,089	43,500	0	100
<50	21	37,5					
≥50	30	53,6					
NS/NC	5	8,9					
<b>Estado civil</b>							
soltera	3	5,4					
casada	33	58,9					
Viuda/separada	15	26,8					
NS/NC	5	8,9					
<b>Nivel de escolaridad</b>							
No sabe leer/escribir	11	19,6					
Sabe leer/escribir	21	37,5					
Graduado escolar	5	8,9					
Bachiller elemental	8	14,3					
Bachiller superior FP	3	5,4					
Titulado superior	3	5,4					
NS/NC	5	8,9					

±DE: Desviación estándar

- **Edad:** la edad media de las participantes fue de 61 años (rango: 34-80 años).
- **Porcentaje de ruralidad:** El valor medio del porcentaje de ruralidad para la población de estudio fue del 58,7% (característico de ruralidad es un valor superior al 50%).
- **Estado civil:** las mujeres casadas en el momento de la participación o las que lo habían estado (viudas/separadas), representan mayoría en la población de estudio (85,7%), de modo que existe una distribución no normal de la población.
- **Nivel de escolaridad:** en la población de estudio, el 66 % de las mujeres han superado como mucho el graduado escolar por lo que puede considerarse como una población de muy bajo nivel escolar, en la que el 19.6 % manifiesta no saber leer/escribir y el 37,5% sabe leer/escribir pero, sin haber obtenido en ningún caso el graduado escolar.

La tabla siguiente muestra la distribución de las pacientes en función de las variables de interés.

	n	%
<b>Actividad actual</b>		
Activa economicamente	9	16,1
Desempleada/parada	2	3,6
Pensionista	15	26,8
Jubilada	4	7,1
Ama de casa	20	35,7
Otros	1	1,8
NS/NC	5	8,9
<b>Trabajo agrícola</b>		
Si	20	35,7
No	31	55,4
NS/NC	5	8,9
<b>Agricultura bajo plástico</b>		
Si	3	5,4
No	48	85,7
NS/NC	5	8,9
<b>Insecticidas</b>		
Si	4	7,1
No	47	83,9
NS/NC	5	8,9

- **Actividad actual:** el 35,7% de las mujeres participantes fueron amas de casa, mientras que sólo un 3,6% estuvieron desempleadas.
- **Dedicación a agricultura:** del total de pacientes participantes sólo el 35,7% estaban o estuvieron dedicadas a la agricultura.
- **Trabajo en agricultura bajo plástico:** cabe destacar el bajo porcentaje de pacientes que han manifestado haber trabajado en agricultura intensiva (5,4%).

- **Uso de pesticidas:** un 7,1% de la pacientes participantes reveló haber usado pesticidas.

#### 4.2.2. Variables referentes al Índice de Masa Corporal

La tabla siguiente muestra la distribución de las pacientes en función de las variables de interés.

	n	%	Media	Mediana	±DE	Mínimo	Máximo
<b>IMC Intervención (kg/m<sup>2</sup>)</b>	53	94,6	29,387	28,828	6,243	19,81	52,44
19.8-24.6	14	25,0					
≥24.6-28.8	13	23,2					
≥28.8-31.9	13	23,2					
≥31.9	13	23,2					
NS/NC	3	5,4					
<b>IMC Periodo 1 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	39	69,6	30,134	30,078	6,389	20,96	51,11
21-25.6	12	21,4					
≥25.6-30.1	7	12,5					
≥30.1-33.3	6	10,7					
≥33.3	14	25,0					
NS/NC	17	30,4					
<b>IMC Periodo 2 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29	51,8	30,985	30,427	5,801	20,99	47,56
21-27	7	12,5					
≥27-30.4	5	8,9					
≥30.4-33.1	10	17,9					
≥33.1	7	12,5					
NS/NC	27	48,2					
<b>IMC Periodo 3 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24	42,9	30,412	29,725	4,732	22,43	41,80
22.4-26.6	7	12,5					
≥26.6-29.7	5	8,9					
≥29.7-33.5	8	14,3					
≥33.5	4	7,1					
NS/NC	32	57,1					
<b>IMC Periodo 4 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22	39,3	30,856	29,006	6,900	21,75	50,22
21.8-26.2	4	7,1					
≥26.2-29	7	12,5					
≥29-33.6	6	10,7					
≥33.6	5	8,9					
NS/NC	34	60,7					

±DE: Desviación estándar

- **Índice de Masa Corporal:** se ha utilizado el índice de Quetelet (IQ) = (Peso en kg/altura en metros al cuadrado -kg/m<sup>2</sup>-).

Categorizando esta variable en cuartiles y considerando los cinco puntos de análisis, resulta que la mayoría de las pacientes se encuentran por encima del rango de sobrepeso en todos los periodos (≥25 kg/m<sup>2</sup>).



La tabla siguiente muestra la distribución de las pacientes en función de las variables de interés.

	n	%	Media	Mediana	±DE	Mínimo	Máximo
<b>IMC Intervención (kg/m<sup>2</sup>)</b>	53	94,6	29,387	28,828	6,243	19,81	52,44
Normal	18.5-24.99	14					
Sobrepeso	25-29.99	17					
Obesidad Clase I	30-34.99	14					
Obesidad Clase II	35-39.99	5					
Obesidad Clase III	≥ 40	3					
NS/NC		3					
<b>IMC Periodo 1 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	39	69,6	30,134	30,078	6,389	20,96	51,11
Normal	18.5-24.99	7					
Sobrepeso	25-29.99	12					
Obesidad Clase I	30-34.99	12					
Obesidad Clase II	35-39.99	5					
Obesidad Clase III	≥ 40	3					
NS/NC		17					
<b>IMC Periodo 2 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29	51,8	30,985	30,427	5,801	20,99	47,56
Normal	18.5-24.99	4					
Sobrepeso	25-29.99	8					
Obesidad Clase I	30-34.99	12					
Obesidad Clase II	35-39.99	2					
Obesidad Clase III	≥ 40	3					
NS/NC		27					
<b>IMC Periodo 3 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24	42,9	30,412	29,725	4,732	22,43	41,80
Normal	18.5-24.99	3					
Sobrepeso	25-29.99	9					
Obesidad Clase I	30-34.99	10					
Obesidad Clase III	≥ 40	2					
NS/NC		32					
<b>IMC Periodo 4 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22	39,3	30,856	29,006	6,900	21,75	50,22
Normal	18.5-24.99	2					
Sobrepeso	25-29.99	11					
Obesidad Clase I	30-34.99	4					
Obesidad Clase II	35-39.99	2					
Obesidad Clase III	≥ 40	3					
NS/NC		34					

±DE: Desviación estándar

También, se ha utilizado la categorización de la OMS: <18.5, 18.5-24.99, 25-29.99, 30-34.99, 35-39.99 y ≥ 40 (kg/m<sup>2</sup>).

Según esta clasificación y con respecto al momento de la intervención, 3, 6, 12 y 18 meses, el 73,58, 82,05, 86,21, 87,5 y 90,91% de las mujeres, de las que se dispuso de datos de IMC, se englobaron en los rangos de IMC de la OMS correspondientes a sobrepeso-obesidad clase I, II y III. Como puede observarse hay un aumento del porcentaje de mujeres pertenecientes al rango de sobrepeso y obesidad a lo largo del seguimiento. En ninguno de los tiempos del seguimiento hubo mujeres situadas en el rango de delgadez.

#### 4.2.3. Variables referentes a la H<sup>a</sup> reproductiva. anticoncepción. intervenciones quirúrgicas ginecológicas y antecedentes familiares de cancer de mama.

La tabla siguiente muestra la distribución de las pacientes en función de las variables de interés.

	n	%	Media	Mediana	±DE	Mínimo	Máximo
<b>Embarazo</b>							
Si	44	78,6					
No	7	12,5					
NS/NC	5	8,9					
<b>Número de hijos</b>	44		2,682	2,500	0,909	1	5
0	9	16,1					
1	20	35,7					
2	13	23,2					
≥ 3	9	16,1					
NS/NC	5	8,9					
<b>Edad al primer hijo</b>	44		26,523	26,000	3,800	17	39
17-24	11	19,6					
≥24-26	13	23,2					
≥26-29	11	19,6					
≥29	9	16,1					
No hijos	7	12,5					
NS/NC	5	8,9					
<b>Edad al último hijo</b>	42		33,357	33,000	4,487	24	44
24-30	12	21,4					
≥30-32	12	21,4					
≥33-37	8	14,3					
≥ 37	10	17,9					
No hijos	7	12,5					
NS/NC	7	12,5					

±DE: Desviación estándar

- **Embarazo:** el porcentaje de mujeres participantes que estuvieron embarazadas alcanzó el valor 78,6%.

- **Número de hijos:** la media obtenida fué de  $2,68 \pm 0,91$  hijos por mujer. Un 12,5 % de mujeres no tuvieron hijos, mientras que el máximo de hijos habido fué de 5.

- **Edad al primer hijo:** la media de edad en la que las participantes tuvieron su primer hijo fué de  $26,52 \pm 2,80$  años (rango: 17-39). 9 mujeres dieron a luz con edades superiores a 29 años (30-39 años).

- **Edad al último hijo:** la media obtenida fué de  $33,36 \pm 4,49$  años (rango: 24-44). De estas mujeres, el 32,20 % tuvieron su último hijo con edades mayores a 33 años (rango: 34-44 años).

La tabla siguiente muestra la distribución de las pacientes en función de las variables de interés.

	n	%	Media	Mediana	±DE	Mínimo	Máximo
<b>lactancia</b>							
<b>Si</b>	36	64,3					
<b>No</b>	8	14,3					
<b>NS/NC</b>	12	21,4					
<b>Nº de meses de lactancia</b>	36		18,611	13,500	15,562	2	68
2-8	7	12,5					
≥8-13.5	11	19,6					
≥13.5-27	9	16,1					
≥27	9	16,1					
No hijos	7	12,5					
No lactancia	8	14,3					
NS/NC	5	8,9					
<b>Edad de la menarquia</b>	51		12,873	13,000	1,769	10	17
8-11	13	23,2					
≥11-13	20	35,7					
13	9	16,1					
≥14	9	16,1					
NS/NC	5	8,9					
<b>Edad de la menopausia</b>	44		48,341	49,500	4,052	37	58
No menopausia	7	12,5					
37-45	13	23,2					
≥45-49.5	17	30,4					
≥49.5-52	9	16,1					
≥52	5	8,9					
NS/NC	5	8,9					
<b>Estado de la menopausia</b>							
Si	44	78,6					
No	7	12,5					
NS/NC	5	8,9					

±DE: Desviación estándar

- **Lactancia y número de meses de lactancia:** el 81,80 % de las mujeres que tuvieron hijos los amamantaron, siendo el valor medio de los meses de  $18,61 \pm 15,5$  (rango: 2–68).

- **Edad menarquia:** la media obtenida fué de  $12,87 \pm 1,77$  años (rango: 10-17).

- **Edad y estado de la menopausia:** La media obtenida fué de  $48,34 \pm 4,052$  años (rango: 37-58). Tan sólo 7 pacientes (12,5%) no habían llegado a la menopausia en el momento de la intervención, por lo que la mayoría de las mujeres participantes fueron postmenopáusicas.

La tabla siguiente muestra la distribución de las pacientes en función de las variables de interés.

	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>±DE</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Número de ciclos reproductivos</b>	51		391,980	396,000	67,395	206	569
206-353	13	23,2					
≥353-396	13	23,2					
≥396-432	14	25,0					
≥432	11	19,6					
NS/NC	5	8,9					
<b>Tardanza al primer hijo</b>	44		13,670	14	4,050	6	27
No hijos	7	12,5					
6-11	13	23,2					
≥11-14	13	23,2					
14	7	12,5					
≥15	11	19,6					
NS/NC	5	8,9					
<b>Anticonceptivos orales</b>							
Si	9	16,1					
No	42	75,0					
NS/NC	5	8,9					
<b>Terapia hormonal sustitutiva</b>							
Si	4	7,1					
No	47	83,9					
NS/NC	5	8,9					
<b>Matriz</b>							
Si	7	12,5					
No	44	78,6					
NS/NC	5	8,9					
<b>Ovarios</b>							
Si	7	12,5					
No	44	78,6					
NS/NC	5	8,9					
<b>Antecedentes familiares de cancer de mama</b>							
Si	15	26,8					
No	36	64,3					
NS/NC	5	8,9					

±DE: Desviación estándar

- **Número de ciclos menstruales:** la media obtenida para el número de ciclos reproductivos fue de  $391,98 \pm 67,40$  (rango: 256-569). Cabe destacar una distribución normal para esta variable.

- **Tardanza al primer hijo:** la media obtenida fué de  $13,67 \pm 4,05$  años (rango: 6-27). Esta variable se ha calculado mediante la diferencia entre edad al primer hijo y edad en el momento de la menarquia.

- **Anticonceptivos orales (ACO):** tan sólo un 16,10% de las mujeres habían tomado ACO.

- **Terapia hormonal sustitutiva (THS):** el 83,90% de las mujeres no habían recibido suplemento hormonal sustitutivo como tratamiento de la sintomatología en la menopausia o la prevención de osteoporosis.
- **Histerectomía:** 7 (12,50%) pacientes habían sido sometidas a histerectomía en el momento del comienzo del estudio.
- **Ovariectomía uni o bilateral:** las mismas 7 pacientes antes descritas fueron sometidas a ovariectomía uni o bilateral.
- **Antecedentes familiares de cáncer de mama:** el 64,3% de las pacientes no tenían antecedentes familiares de primer grado (madre o hermana) de cáncer de mama.

#### 4.2.4. Variables referentes al consumo de tabaco y alcohol

La tabla siguiente muestra la distribución de las pacientes en función de las variables de interés.

	n	%
<b>Hábito tabáquico</b>		
Fumadoras	6	10,7
Ex fumadoras	9	16,1
No fumadoras	36	64,3
NS/NC	5	8,9
<b>Consumo de alcohol</b>		
Nunca	29	51,8
Ocasionalmente (celebraciones)	15	26,8
Bebedoras	6	10,7
Ex bebedoras	1	1,8
NS/NC	5	8,9

Como puede observarse en esta tabla, la mayoría de las mujeres (64,3%) no eran fumadoras. En lo que se refiere al consumo de alcohol, tan sólo un 12,5% de las pacientes habían sido bebedoras.

#### 4.2.5. Variables referentes al diagnóstico, tipo histológico, estadio tumoral y tratamiento quirúrgico, quimioterápico, radioterápico y hormonoterápico

La tabla siguiente muestra la distribución de las pacientes en función de las variables de interés.

	n	%
<b>Tipo de carcinoma</b>		
Carcinoma ductal infiltrante unilateral	55	98,2
Carcinoma ductal infiltrante bilateral	1	1,8
<b>Diagnóstico anatomopatológico</b>		
Estadio I (T1N0M0)	9	16,1
Estadio IIA (T0-1N1M0,T2N0M0)	19	33,9
Estadio IIB (T2N1M0,T3N0M0)	16	28,6
Estadio IIIA (T0-T3N2M0,T3N1-2M0)	4	7,1
Estadio IIIB (T4NxM0,TxN3M0)	8	14,3
<b>Tratamiento quirúrgico</b>		
Tumorectomía radioguiada + DA	5	8,9
Cuadrantectomía + DA	21	37,5
Mastectomía radical modificada tipo Madden	30	53,6
<b>QT pre-operatoria</b>		
Si	8	14,3
No	47	83,9
NS/NC	1	1,8
<b>QT post-operatoria</b>		
Si	44	78,6
No	11	19,6
NS/NC	1	1,8
<b>Radioterapia post-operatoria</b>		
Si	47	83,9
No	7	12,5
NS/NC	2	3,6
<b>Hormonoterapia post-operatoria</b>		
Si	54	96,4
No	1	1,8
NS/NC	1	1,8

DA: Disección axilar, QT: Quimioterapia.

- **Tipo de carcinoma:** todas las pacientes fueron diagnosticadas de carcinoma ductal infiltrante. En el 98,2% de los casos el cáncer fue unilateral.

- **Estadio evolutivo:** más de la mitad de las pacientes presentaron cáncer de mama estadio II (62,5%). Sólo 9 (16,1%) pacientes fueron clasificadas como estadio I. El resto, 12 (21,4%) de los casos presentaron cáncer localmente avanzado.

- **Tratamiento quirúrgico:** la mastectomía radical modificada tipo Madden fue el tratamiento se elección para más del 50% de las pacientes participantes. Sólo el 8,9% se intervino mediante la combinación de tumoración más disección axilar.

- ***Quimioterapia pre-operatoria (QT pre-operatoria)***: sólo 8 (14,3%) pacientes recibieron quimioterapia previa a la intervención.
- ***Quimioterapia post-operatoria (QT post-operatoria)***: a diferencia de la QT pre-operatoria, el 78,6 % de las pacientes recibieron quimioterapia posterior a la intervención quirúrgica.
- ***Radioterapia post-operatoria***: la mayoría de las pacientes (83,9%) fueron sometidas a irradiación post-operatoria tras cirugía.
- ***Hormonoterapia post-operatoria***: de igual forma, la mayoría de las pacientes (96,4%) fueron tratadas tras la intervención.

#### 4.2.6. Variables referentes a marcadores inmunohistoquímicos, expresión de oncogenes, factores de proliferación celular y proteína reguladora del ciclo celular y la apoptosis

La tabla siguiente muestra la distribución de las pacientes en función de las variables de interés.

	n	%
<b>Receptor de estrógenos</b>		
Intensa positividad (+++)	22	39,3
Moderada positividad (++)	20	35,7
Baja positividad (+)	8	14,3
Negativa	5	8,9
NS/NC	1	1,8
<b>Receptor de progesterona</b>		
Intensa positividad (+++)	8	14,3
Moderada positividad (++)	20	35,7
Baja positividad (+)	12	21,4
Negativa	15	26,8
NS/NC	1	1,8
<b>Protooncogen CerbB2</b>		
Intensa positividad (+++)	7	12,5
Moderada positividad (++)	6	10,7
Baja positividad (+)	33	58,9
Negativa	8	14,3
NS/NC	2	3,6
<b>Actividad proliferativa Ki-67</b>		
Alta proliferación	9	16,1
Moderada proliferación	2	3,6
Baja proliferación	39	69,6
Negativa	3	5,4
NS/NC	3	3,6
<b>Expresión p53</b>		
Intensa positividad	2	3,6
Baja positividad	11	19,6
Negativo	39	69,6
NS/NC	4	7,1

- **Receptor de estrógenos (RE):** el 75% de los tumores considerados presentaron una positividad de expresión intensa/moderada, mientras que sólo el 23,2% lo hicieron con baja o nula positividad.

- **Receptor de progesterona (RPg):** por el contrario el 48,2% de los tumores presentó baja o nula positividad de expresión del RPg.

- **Protooncogen CerbB2:** el 73,2% de los tumores no expresó o presentó una expresión baja del protooncogen CerbB2.



- **Actividad proliferativa Ki67:** la actividad proliferativa tumoral, medida mediante la expresión del antígeno Ki-67, fue baja en el 70 % de los casos.

- **Expresión de P53:** sólo 2 tumores expresaron la proteína p53 de forma intensa, mientras que el 69,6% no la expresaron. Es importante señalar el hecho de que ningún caso presentó positividad moderada de expresión.

### **4.3. Variables referentes al análisis químico de las muestras de tejido adiposo y suero**

#### **4.3.1. Niveles de pesticidas organoclorados en el tejido adiposo de la población de estudio**

Los apartados 4.3.1.1. a 4.3.1.4. presentan los datos numéricos referentes al porcentaje de muestras de tejido adiposo para las cuales los correspondientes pesticidas se encontraron por debajo del nivel de detección, entre el nivel de detección y cuantificación (es decir, pesticida que es detectado pero no cuantificado) y por encima del nivel de cuantificación .

Los apartados 4.3.1.5. a 4.3.1.8. recogen, por otra parte, los resultados estadísticos para los niveles de los distintos grupos de pesticidas, expresados en términos de media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo.

Por último, el apartado 4.3.1.9 recoge los valores del porcentaje lipídico de las muestras de tejido adiposo.

En todos los casos, los resultados expuestos hacen referencia a los cinco tiempos de seguimiento considerados.

---

Nota aclaratoria para entender el significado de las tablas de frecuencia de los apartados 4.3.1.1. a 4.3.1.4. y 4.3.2.1. a 4.3.2.4.:

$\geq LD$  (%): porcentaje de muestras positivas, en las que se incluyen tanto las que se han podido cuantificar como aquellas que sólo han podido detectarse.

$> LC$  (%): se refiere al porcentaje de muestras que se han podido cuantificar.

$LC \rightarrow LD$  (%): porcentaje de muestras que siendo detectadas no llegan a ser cuantificadas.

$< LD$  (%): porcentaje de muestras no detectadas.

---

#### 4.3.1.1. Resultados de frecuencia para los pesticidas del grupo del DDT en tejido adiposo

La tabla siguiente muestra los resultados de frecuencia, en tejido adiposo, del pesticida de interés.

		≥LD %	>LC %	LC→LD %	<LD %
<b>o,p' DDT</b>	<b>Intervención</b>	91,8 (45/49)	85,7 (42/49)	6,1 (3/49)	8,2 (4/49)
	<b>3 meses</b>	89,5 (34/38)	68,4 (26/38)	21,1 (8/38)	10,5 (4/38)
	<b>6 meses</b>	88 (22/25)	76 (19/25)	12 (3/25)	12 (3/25)
	<b>12 meses</b>	71,4 (20/28)	67,8 (19/28)	3,6 (1/28)	28,6 (8/28)
	<b>18 meses</b>	62,5 (15/24)	62,5 (15/24)	-	37,5 (9/24)
<b>p,p' DDT</b>	<b>Intervención</b>	95,9 (47/49)	77,5 (38/49)	18,4 (9/49)	4,1 (2/49)
	<b>3 meses</b>	86,8 (33/38)	73,6 (28/38)	13,2 (5/38)	21,1 (8/38)
	<b>6 meses</b>	76 (19/25)	52 (13/25)	24 (6/25)	24 (6/25)
	<b>12 meses</b>	75 (21/28)	35,7 (10/28)	39,3 (11/28)	25 (7/28)
	<b>18 meses</b>	70,8 (17/24)	58,3 (14/24)	12,5 (3/24)	29,2 (7/24)
<b>o,p' DDD</b>	<b>Intervención</b>	85,7 (42/49)	57,1 (28/49)	28,6 (14/49)	14,3 (7/49)
	<b>3 meses</b>	73,7 (28/38)	36,9 (14/38)	36,8 (14/38)	26,3 (10/38)
	<b>6 meses</b>	68 (17/25)	60 (15/25)	8 (2/25)	32 (8/25)
	<b>12 meses</b>	60,7 (17/28)	25 (7/28)	35,7 (10/28)	39,3 (11/28)
	<b>18 meses</b>	66,7 (16/24)	50 (12/24)	16,7 (4/24)	33,3 (8/24)
<b>p,p' DDE</b>	<b>Intervención</b>	100 (49/49)	100 (49/49)	-	-
	<b>3 meses</b>	100 (38/38)	100 (38/38)	-	-
	<b>6 meses</b>	100 (25/25)	100 (25/25)	-	-
	<b>12 meses</b>	96,4 (27/28)	96,4 (27/28)	-	3,6 (1/28)
	<b>18 meses</b>	95,8 (23/24)	95,8 (23/24)	-	4,2 (1/24)
<b>ΣDDT</b>	<b>Intervención</b>	100 (49/49)	100 (49/49)	-	-
	<b>3 meses</b>	100 (38/38)	100 (38/38)	-	-
	<b>6 meses</b>	100 (25/25)	100 (25/25)	-	-
	<b>12 meses</b>	100 (28/28)	100 (28/28)	-	-
	<b>18 meses</b>	95,8 (23/24)	95,8 (23/24)	-	4,2 (1/24)

LD: límite de detección; LC: límite de cuantificación

Tal y como se muestra en esta tabla, el p,p' DDE es el compuesto más frecuentemente encontrado en las muestras de tejido adiposo en todos los momentos del seguimiento. Su frecuencia de presentación ascendió al 100% en el momento de la intervención y a los 3 y 6 meses, y al 96,4% y 95,8% a los 12 y 18 meses, respectivamente. (Si se considera el porcentaje de muestras con niveles de este pesticida por encima del nivel de detección, es decir, el porcentaje de muestras que presentan niveles cuantificables de pesticidas, los valores son los mismos, lo cual quiere decir que la presencia del p,p' DDE en las muestras de tejido adiposo se puede no sólo detectar sino también cuantificar, en los porcentajes anteriormente señalados).

Se han considerado, además, los resultados de frecuencia para la suma de DDT y metabolitos, referidos a DDE, observándose que prácticamente el 100% de la población presenta niveles cuantificables de este grupo de compuestos en su tejido adiposo. Tan sólo

a los 18 meses del seguimiento una paciente (4,2%) no presentó niveles detectables de este compuesto.

#### 4.3.1.2. Resultados de frecuencia para los pesticidas metoxicloro, mirex, lindano, hexaclorobenceno y vinclozolina en tejido adiposo

La tabla siguiente muestra los resultados de frecuencia, en tejido adiposo, del pesticida de interés.

		≥LD %	>LC %	LC→LD %	<LD %
<b>Metoxicloro</b>	<b>Intervención</b>	87,8 (43/49)	81,7 (40/49)	6,1 (3/49)	12,2 (6/49)
	<b>3 meses</b>	78,9 (30/38)	65,7 (25/28)	13,2 (5/38)	21,1 (8/38)
	<b>6 meses</b>	64 (16/25)	56 (14/25)	8 (2/25)	36 (9/25)
	<b>12 meses</b>	64,3 (18/28)	50 (14/28)	14,3 (4/28)	35,7 (10/28)
	<b>18 meses</b>	37,5 (9/24)	33,3 (8/24)	4,2 (1/24)	62,5 (15/24)
<b>Mirex</b>	<b>Intervención</b>	75,5 (37/49)	63,3 (31/49)	12,2 (6/49)	24,5 (12/49)
	<b>3 meses</b>	50 (19/38)	36,8 (14/38)	13,2 (5/38)	50 (19/38)
	<b>6 meses</b>	52 (13/25)	44 (11/25)	8 (2/25)	48 (12/25)
	<b>12 meses</b>	28,6 (8/28)	21,5 (6/28)	7,1 (2/28)	71,4 (20/28)
	<b>18 meses</b>	29,2 (7/24)	25 (6/24)	4,2 (1/24)	70,8 (17/24)
<b>Lindano</b>	<b>Intervención</b>	95,9 (47/49)	91,5 (45/49)	4,1 (2/49)	4,1 (2/49)
	<b>3 meses</b>	100 (38/38)	92,1 (35/38)	7,9 (3/38)	-
	<b>6 meses</b>	100 (25/25)	96 (24/25)	4 (1/25)	-
	<b>12 meses</b>	96,4 (27/28)	96,4 (27/28)	-	3,6 (1/28)
	<b>18 meses</b>	95,8 (23/24)	95,8 (23/24)	-	4,2 (1/24)
<b>HCB</b>	<b>Intervención</b>	100 (49/49)	98 (48/49)	2 (1/49)	-
	<b>3 meses</b>	100 (38/38)	100 (38/38)	-	-
	<b>6 meses</b>	100 (25/25)	100 (25/25)	-	-
	<b>12 meses</b>	100 (28/28)	100 (28/28)	-	-
	<b>18 meses</b>	95,8 (23/24)	95,8 (23/24)	-	4,2 (1/24)
<b>Vinclozolina</b>	<b>Intervención</b>	73,5 (36/49)	73,5 (36/49)	-	26,5 (13/49)
	<b>3 meses</b>	76,3 (29/38)	76,3 (29/38)	-	23,7 (9/38)
	<b>6 meses</b>	88 (22/25)	88 (22/25)	-	12 (3/25)
	<b>12 meses</b>	57,1 (16/28)	57,1 (16/28)	-	42,9 (12/28)
	<b>18 meses</b>	62,5 (15/24)	62,5 (15/24)	-	37,5 (9/24)

LD: límite de detección; LC: límite de cuantificación

El hexaclorobenceno es entre todos los compuestos analizados el que ocupa el segundo lugar en cuanto a frecuencia de detección, alcanzando ésta un valor del 100% en todo el seguimiento, salvo a los 18 meses que se redujo a 95,8%. Estos niveles de detección se mantienen cuando se trata de porcentajes de cuantificación, siendo tan sólo el momento de la intervención el que baja al presentar una muestra que es detectable pero no cuantificable (2%). Al igual que en el apartado anterior fué a los 18 meses cuando se presentó un porcentaje un poco más bajo de positividad.

El siguiente compuesto, en cuanto a frecuencia de detección fué el lindano que presentó valores de positividad cercanos al 100% en el acto quirúrgico, así como a los 12 y 18 meses del seguimiento, y del 100% a los 3 y 6 meses del mismo. En el caso de este

pesticida las frecuencias de cuantificación se mantuvieron en los últimos momentos de muestreo y decayeron en un 4,1%, 7,9% y 4% en el momento de la intervención y a los 3 y 6 meses de la misma, respectivamente.

### 4.3.1. 3. Resultados de frecuencia para los pesticidas aldrín, endrín y dieldrín en tejido adiposo

La tabla siguiente muestra los resultados de frecuencia, en tejido adiposo, del pesticida de interés.

		≥LD %	>LC %	LC→LD %	<LD %
<b>Aldrin</b>	<b>Intervención</b>	100 (49/49)	47 (26/49)	46,9 (23/49)	6,1 (3/49)
	<b>3 meses</b>	86,8 (33/38)	39,4 (15/38)	47,4 (18/38)	13,2 (5/38)
	<b>6 meses</b>	92 (23/25)	68 (17/25)	24 (6/25)	8 (2/25)
	<b>12 meses</b>	75 (21/28)	57,1 (16/28)	17,9 (5/28)	25 (7/28)
	<b>18 meses</b>	70,8 (17/24)	33,3 (8/24)	37,5 (9/24)	29,2 (7/24)
<b>Endrin</b>	<b>Intervención</b>	95,9 (47/49)	83,7 (41/49)	12,2 (6/49)	4,1 (2/49)
	<b>3 meses</b>	94,7 (36/38)	65,8 (25/38)	28,9 (11/38)	5,3 (2/38)
	<b>6 meses</b>	72 (18/25)	56 (14/25)	16 (4/25)	28 (7/25)
	<b>12 meses</b>	60,7 (17/28)	35,7 (10/28)	25(7/28)	39,3 (11/28)
	<b>18 meses</b>	29,2 (7/24)	20,9 (5/24)	8,3 (2/24)	70,8 (17/24)
<b>Dieldrin</b>	<b>Intervención</b>	89,8 (44/49)	79,6 (39/49)	10,2 (5/49)	4,1 (2/49)
	<b>3 meses</b>	86,8 (33/38)	60,5 (23/38)	26,3 (10/38)	13,2 (5/38)
	<b>6 meses</b>	80 (20/25)	52 (13/25)	28 (7/25)	20 (5/25)
	<b>12 meses</b>	71,4 (20/28)	42,8 (12/28)	28,6 (8/28)	28,6 (8/28)
	<b>18 meses</b>	62,5 (15/24)	45,8 (11/24)	16,7 (4/24)	37,5 (9/24)

LD: límite de detección; LC: límite de cuantificación

Esta tabla muestra los resultados de frecuencia en el tejido adiposo para el grupo de los ciclodienos. Como puede observarse en la misma, los tres compuestos presentaron un descenso de la frecuencia de detección a medida que avanzó en el seguimiento. Tan sólo el aldrín rompe esta tendencia a los 6 meses. De manera global, aldrín y endrín son los compuestos que dentro de este grupo fueron los más frecuentemente detectados en las muestras de tejido adiposo. De ambos, el dieldrín fué el más frecuentemente cuantificado.

#### 4.3.1.4. Resultados de frecuencia para los pesticidas endosulfán-I, endosulfán-II y metabolitos en tejido adiposo

La tabla siguiente muestra los resultados de frecuencia, en tejido adiposo, del pesticida de interés.

		≥LD %	>LC %	LC→LD %	<LD %
<b>E-I</b>	<b>Intervención</b>	95,9 (47/49)	85,7 (42/49)	10,2 (5/49)	4,1 (2/49)
	<b>3 meses</b>	97,4 (37/38)	68,8 (26/38)	28,9 (11/38)	2,6 (1/38)
	<b>6 meses</b>	80 (20/25)	76 (19/25)	4 (1/25)	20 (5/25)
	<b>12 meses</b>	92,9 (26/28)	82,2 (23/28)	10,7 (3/28)	7,1 (2/28)
	<b>18 meses</b>	87,5 (21/24)	83,3 (20/24)	4,2 (1/24)	12,5 (3/24)
<b>E-II</b>	<b>Intervención</b>	89,8 (44/49)	53,1 (26/49)	36,7 (18/49)	10,2 (5/49)
	<b>3 meses</b>	89,5 (34/38)	21,1 (8/28)	68,4 (26/38)	10,5 (4/38)
	<b>6 meses</b>	60 (15/25)	48 (12/25)	12 (3/25)	40 (10/25)
	<b>12 meses</b>	64,3 (18/28)	46,4 (13/28)	17,9 (5/28)	35,7 (10/28)
<b>E-eter</b>	<b>Intervención</b>	33,3 (8/24)	33,3 (8/24)	-	66,7 (16/24)
	<b>3 meses</b>	71,4 (35/49)	71,4 (35/49)	-	28,6 (14/49)
	<b>6 meses</b>	73,7 (28/38)	73,7 (28/38)	-	26,3 (10/38)
	<b>12 meses</b>	36 (9/25)	36 (9/25)	-	64 (16/25)
<b>E-lactona</b>	<b>Intervención</b>	39,3 (11/28)	39,3 (11/28)	-	60,7 (17/28)
	<b>3 meses</b>	20,8 (5/24)	20,8 (5/24)	-	79,2 (19/24)
	<b>6 meses</b>	73,5 (36/49)	73,5 (36/49)	-	26,5 (13/49)
	<b>12 meses</b>	81,6 (30/38)	81,6 (30/38)	-	21,1 (8/38)
<b>E-diol</b>	<b>Intervención</b>	56 (14/25)	56 (14/25)	-	44 (11/25)
	<b>3 meses</b>	50 (14/28)	50 (14/28)	-	50 (14/28)
	<b>6 meses</b>	54,2 (13/24)	54,2 (13/24)	-	45,8 (11/24)
	<b>12 meses</b>	77,6 (38/49)	77,6 (38/49)	-	22,5 (11/49)
<b>E-sulfato</b>	<b>Intervención</b>	52,6 (20/38)	52,6 (20/38)	-	47,4 (18/38)
	<b>3 meses</b>	56 (14/25)	56 (14/25)	-	44 (11/25)
	<b>6 meses</b>	42,9 (12/28)	42,9 (12/28)	-	57,1 (16/28)
	<b>12 meses</b>	54,2 (13/24)	54,2 (13/24)	-	45,8 (11/24)
<b>Σendosulfan</b>	<b>Intervención</b>	81,6 (40/49)	61,2 (30/49)	20,4 (10/49)	18,4 (9/49)
	<b>3 meses</b>	89,5 (34/38)	50 (19/38)	39,5 (15/38)	10,5 (4/38)
	<b>6 meses</b>	92 (23/25)	56 (14/25)	36 (9/25)	8 (2/25)
	<b>12 meses</b>	75 (21/28)	60,7 (17/28)	14,3 (4/28)	25 (7/28)
<b>Σendosulfan</b>	<b>Intervención</b>	66,7 (16/24)	29,2 (7/24)	37,5 (9/24)	33,3 (8/24)
	<b>3 meses</b>	100 (49/49)	100 (49/49)	-	-
	<b>6 meses</b>	100 (38/38)	100 (38/38)	-	-
	<b>12 meses</b>	100 (25/25)	100 (25/25)	-	-
<b>Σendosulfan</b>	<b>Intervención</b>	100 (28/28)	100 (28/28)	-	-
	<b>3 meses</b>	91,7 (22/24)	91,7 (22/24)	-	8,3 (2/24)
	<b>6 meses</b>				
	<b>12 meses</b>				

LD: límite de detección; LC: límite de cuantificación

Esta tabla muestra los resultados de frecuencia de endosulfán y sus metabolitos en tejido adiposo. De forma global para todo el seguimiento, dentro de este grupo, el compuesto detectado con mayor frecuencia fué el endosulfán-I, seguido del endosulfán-sulfato y endosulfán-II. Cabe destacar que a los 6 meses del seguimiento, el 95,9% de la población presentó niveles detectables de endosulfán-I en el tejido adiposo. El endosulfán-I fué también el compuesto más frecuentemente cuantificado, seguido del endosulfán-lactona y endosulfán-diol. Se han considerado además los datos de frecuencia de la suma

de endosulfán y sus metabolitos, referidos a endosulfán-I resultando que el 100% de las pacientes estuvieron expuestas a endosulfán a lo largo de todo el seguimiento, en cantidades cuantificables. Sólo dos pacientes (8,3%) no presentaron niveles detectables y por lo tanto cuantificables de estos compuestos.

#### 4.3.1.5. Resultados estadísticos para niveles de pesticidas del grupo del DDT en tejido adiposo

La tabla siguiente muestra los valores de concentración, en tejido adiposo, del pesticida de interés.

		n	Media*	±DE*	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
<b>o,p' DDT</b>	<b>Intervención</b>	45	9,712	8,096	7,135	LD	39,23
	<b>3 meses</b>	34	8,903	15,015	3,552	LD	82,06
	<b>6 meses</b>	22	6,272	5,896	4,813	LD	25,58
	<b>12 meses</b>	20	5,521	2,766	5,189	LD	11,56
	<b>18 meses</b>	15	4,364	1,389	4,766	1,74	6,78
<b>p,p' DDT</b>	<b>Intervención</b>	47	36,693	40,911	26,233	LD	206,67
	<b>3 meses</b>	33	37,654	39,859	23,159	LD	138,09
	<b>6 meses</b>	19	20,720	24,361	13,658	LD	90,03
	<b>12 meses</b>	21	19,035	28,726	,200	LD	101,24
	<b>18 meses</b>	17	27,541	19,219	26,281	LD	62,04
<b>o,p' DDD</b>	<b>Intervención</b>	42	108,584	160,719	33,122	LD	591,28
	<b>3 meses</b>	28	59,918	94,365	1,785	LD	313,68
	<b>6 meses</b>	17	89,437	177,600	19,785	LD	698,27
	<b>12 meses</b>	17	25,932	56,622	LD	LD	216,75
	<b>18 meses</b>	16	36,360	64,636	10,149	LD	250,71
<b>p,p' DDE</b>	<b>Intervención</b>	49	382,826	264,689	355,857	43,00	1262,60
	<b>3 meses</b>	38	316,793	212,586	227,416	50,40	796,99
	<b>6 meses</b>	25	320,065	255,518	174,554	15,80	794,18
	<b>12 meses</b>	27	263,354	200,581	209,780	53,23	710,46
	<b>18 meses</b>	23	220,395	196,031	146,820	4,87	650,35
<b>ΣDDT</b>	<b>Intervención</b>	49	514,944	342,422	463,907	58,90	1726,42
	<b>3 meses</b>	38	396,694	246,583	338,590	76,11	961,89
	<b>6 meses</b>	25	399,202	354,667	222,193	30,31	1478,39
	<b>12 meses</b>	28	285,962	209,370	221,828	5,17	782,91
	<b>18 meses</b>	23	266,373	220,587	198,964	16,88	761,27

±DE: Desviación estándar; \*ng/g grasa; LD: Límite de detección.

Como se ha señalado anteriormente, el compuesto más frecuentemente encontrado en las muestras de tejido adiposo fue el p,p'DDE. El p,p'-DDE es el plaguicida que más contribuye, en términos de concentración, a la carga de los compuestos plaguicidas organoclorados analizados, presentando niveles medios de 382,83, 316,79, 320,07, 263,35 y 220,40 ng/g grasa, niveles muy superiores a los restantes pesticidas analizados. La tabla permite observar un descenso de la concentración media de este pesticida a lo largo del tiempo de seguimiento. Si bien no se observa una clara diferencia en cuanto a los porcentajes de frecuencia de presentación de los otros tres compuestos, sí que existe una

diferencia en cuanto a sus niveles medios en las muestras de tejido adiposo, de tal manera que el pesticida que sigue en abundancia al p,p' DDE es el o,p'DDD, seguido a su vez del p,p' DDT y por último del o,p' DDT. Los resultados estadísticos descriptivos de la suma de DDT y metabolitos alcanzaron valores medios de 514,94, 396,69, 399,20, 285,96 y 266,37 ng/g de grasa en los diferentes momentos del seguimiento. Hubo pacientes en los que la concentración de DDT alcanzó 1,7 µg/g grasa. Los niveles medios de DDT también fueron disminuyendo con el tiempo. En comparación con todos los compuestos estudiados, el o,p'DDD sería el tercer compuesto más abundante y el p,p' DDT el quinto.

El orden de los cinco compuestos más abundantes en tejido adiposo a lo largo a lo largo del periodo de seguimiento es el siguiente:

- En el momento de la intervención: p,p' DDE > HCB > o,p'DDD > endosulfán-diol > endrín.
- A los 3 meses: p,p' DDE > HCB > vinclozolina > o,p'DDD > endrín.
- A los 6 meses: p,p' DDE > HCB > vinclozolina > lindano > endosulfán-diol.
- A los 12 meses: p,p' DDE > HCB > vinclozolina > endosulfán-diol > o,p'DDD.
- A los 18 meses: p,p' DDE > HCB > o,p'DDD > p,p' DDT > endosulfán-lactona y endosulfán-diol.

Dado que los compuestos predominantes en la formulación comercial del DDT son el p,p'-DDT y el o,p'-DDT, mientras que el metabolito lipofílico que tiende a acumularse en el organismo humano es el p,p'-DDE, los cocientes p,p'-DDE/o,p'-DDT y p,p'-DDE/p,p'-DDT se utilizaron para analizar la antigüedad de la exposición a DDT. En este estudio, los valores de los cocientes oscilan entre 35,58 y 50,50 para el o,p' DDT y entre 8,08 y 15,45 para el p,p' DDT, lo cual implica la escasa exposición actual al compuesto comercial, frente una mayor contribución de una exposición pasada. Este hecho puede indicar también que la exposición actual se produce, fundamentalmente, al p,p' DDE y por vía alimentaria.

Debido a que las ratios p,p' DDE/p,p' DDT son menores que las p,p' DDE/o,p' DDT se deduce que la exposición a p,p' DDT fué más reciente que a o,p' DDT o bien ratifica que el p,p' DDT es más abundante en la fórmula comercial.

Ratios p,p'-DDE/o,p'-DDT y p,p'-DDE/p,p'-DDT

		Ratio
<b>p,p' DDE / o,p' DDT</b>	<b>Intervención</b>	39,418
	<b>3 meses</b>	35,583
	<b>6 meses</b>	51,031
	<b>12 meses</b>	47,700
	<b>18 meses</b>	50,503
<b>p,p' DDE / p,p' DDT</b>	<b>Intervención</b>	10,433
	<b>3 meses</b>	8,413
	<b>6 meses</b>	15,447
	<b>12 meses</b>	13,835
	<b>18 meses</b>	8,082

#### 4.3.1.6. Resultados estadísticos para niveles de pesticidas metoxicloro, mirex, lindano, hexaclorobenceno y vinclozolina en tejido adiposo

La tabla siguiente muestra los valores de concentración, en tejido adiposo, del pesticida de interés.

		n	Media*	±DE*	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
<b>Metoxicloro</b>	<b>Intervención</b>	43	20,590	19,180	14,382	LD	101,06
	<b>3 meses</b>	30	18,657	18,202	9,839	LD	58,28
	<b>6 meses</b>	16	9,711	14,415	6,168	LD	60,26
	<b>12 meses</b>	18	9,194	8,789	7,264	LD	31,64
	<b>18 meses</b>	9	9,386	7,776	9,521	LD	25,73
<b>Mirex</b>	<b>Intervención</b>	37	28,259	43,923	14,150	LD	204,83
	<b>3 meses</b>	19	18,889	14,553	20,506	LD	50,05
	<b>6 meses</b>	13	10,521	10,762	8,003	LD	41,92
	<b>12 meses</b>	8	7,726	5,516	8,891	LD	14,61
	<b>18 meses</b>	7	6,958	4,521	8,239	LD	13,79
<b>Lindano</b>	<b>Intervención</b>	47	30,581	88,052	18,885	LD	618,68
	<b>3 meses</b>	38	20,182	12,881	19,021	LD	58,94
	<b>6 meses</b>	25	25,950	19,205	22,919	LD	98,14
	<b>12 meses</b>	27	21,788	12,451	19,342	4,92	57,81
	<b>18 meses</b>	23	14,050	11,768	12,080	4,15	62,46
<b>HCB</b>	<b>Intervención</b>	49	151,423	170,572	100,139	LD	1092,47
	<b>3 meses</b>	38	138,739	99,979	116,296	2,82	430,04
	<b>6 meses</b>	25	162,540	125,324	135,133	12,20	450,94
	<b>12 meses</b>	28	114,215	84,084	94,330	14,68	362,70
	<b>18 meses</b>	23	123,938	107,702	80,499	20,17	470,22
<b>Vinclozolina</b>	<b>Intervención</b>	36	42,689	45,874	27,344	4,20	196,94
	<b>3 meses</b>	29	80,451	80,756	47,606	6,80	294,23
	<b>6 meses</b>	22	40,143	73,117	20,250	6,07	355,17
	<b>12 meses</b>	16	39,591	38,503	25,351	6,17	159,53
	<b>18 meses</b>	15	14,214	9,887	15,345	2,75	37,83

±DE: Desviación estándar; \*ng/g grasa; LD: Límite de detección.

El HCB fué el segundo compuesto más frecuente y abundante en el tejido adiposo de las pacientes estudiadas. Los niveles medios estuvieron comprendidos entre 162,54 ng/g grasa (0,160 ppm) y 114,22 ng/g grasa (0,114 ppm). Alguna paciente presentó niveles de este compuesto considerablemente mayores (1,09 ppm). Los niveles de metoxicloro y



mirex disminuyeron con el tiempo. En el tejido adiposo la vinclozolina presentó valores medios comprendidos entre 80,45 ng/g grasa a los 3 meses y 14,21 ng/g grasa a los 18 meses, siendo el tercer pesticida más abundante a los 6 y 12 meses del seguimiento..

#### 4.3.1.7. Resultados estadísticos para los pesticidas aldrín, endrín y dieldrín en tejido adiposo

La tabla siguiente muestra los valores de concentración, en tejido adiposo, del pesticida de interés.

		n	Media*	±DE*	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
<b>Aldrin</b>	<b>Intervención</b>	46	6,736	7,430	3,342	LD	23,81
	<b>3 meses</b>	33	8,423	9,639	0,200	LD	24,65
	<b>6 meses</b>	23	6,571	6,551	6,456	LD	25,57
	<b>12 meses</b>	21	8,516	6,080	8,911	LD	22,76
	<b>18 meses</b>	17	4,537	5,800	0,200	LD	15,35
<b>Endrin</b>	<b>Intervención</b>	47	50,889	88,909	15,471	LD	427,62
	<b>3 meses</b>	36	55,373	88,877	15,546	LD	461,08
	<b>6 meses</b>	18	12,070	13,729	7,585	LD	45,80
	<b>12 meses</b>	17	8,776	12,861	6,093	LD	50,47
	<b>18 meses</b>	7	6,451	4,781	6,494	LD	14,14
<b>Dieldrin</b>	<b>Intervención</b>	44	19,641	32,105	9,983	LD	155,98
	<b>3 meses</b>	33	16,389	17,280	12,807	LD	65,01
	<b>6 meses</b>	20	6,370	7,643	5,048	LD	29,60
	<b>12 meses</b>	20	5,998	7,605	4,207	LD	28,96
	<b>18 meses</b>	15	5,565	4,996	5,498	LD	18,23

±DE: Desviación estándar; \*ng/g grasa; LD: Límite de detección.

En esta tabla se muestran los datos estadísticos relativos a los niveles de aldrín, endrín y dieldrín en tejido adiposo. De entre estos compuestos y para los cinco items del seguimiento, el endrín es el que alcanza mayor valor medio en tejido adiposo, concretamente 50,89, 55,373, 12,070, 8,78 y 6,45 ng/g de grasa, niveles que como puede observarse descienden con el paso del tiempo. En el momento de la intervención quirúrgica y a los 3 meses de seguimiento, el endrín se presenta como uno de los pesticidas más abundantes. Sólo para el dieldrín los niveles medios disminuyen con el tiempo de seguimiento.

#### 4.3.1.8. Resultados estadísticos para los pesticidas endosulfán-I, endosulfán-II y metabolitos en tejido adiposo

La tabla siguiente muestra los valores de concentración, en tejido adiposo, del pesticida de interés.

		n	Media*	±DE*	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
<b>E-I</b>	<b>Intervención</b>	47	17,032	22,143	10,166	LD	118,05
	<b>3 meses</b>	37	13,764	25,130	5,080	LD	137,78
	<b>6 meses</b>	20	9,149	9,926	5,685	LD	39,97
	<b>12 meses</b>	26	7,603	10,310	5,480	LD	54,20
	<b>18 meses</b>	21	13,769	30,318	4,868	LD	142,05
<b>E-II</b>	<b>Intervención</b>	44	5,415	7,379	3,019	LD	27,42
	<b>3 meses</b>	34	3,138	6,660	0,400	LD	32,56
	<b>6 meses</b>	15	5,714	3,613	6,806	LD	12,97
	<b>12 meses</b>	18	5,526	4,205	5,808	LD	15,46
	<b>18 meses</b>	8	6,320	3,428	5,661	3,06	12,43
<b>E-eter</b>	<b>Intervención</b>	35	3,621	2,227	3,116	1,15	10,32
	<b>3 meses</b>	28	5,754	7,925	4,076	1,05	44,47
	<b>6 meses</b>	9	3,625	1,307	3,262	1,73	6,21
	<b>12 meses</b>	11	3,536	2,480	2,794	1,76	10,70
	<b>18 meses</b>	5	3,198	1,670	3,238	0,80	4,84
<b>E-lactona</b>	<b>Intervención</b>	36	14,779	24,793	5,072	1,28	117,01
	<b>3 meses</b>	31	33,049	53,750	12,448	LD	265,75
	<b>6 meses</b>	14	10,264	10,625	7,571	3,25	44,88
	<b>12 meses</b>	14	11,507	8,925	9,088	2,17	36,84
	<b>18 meses</b>	13	17,704	39,685	5,226	2,97	149,13
<b>E-diol</b>	<b>Intervención</b>	38	51,725	74,709	35,459	6,85	457,37
	<b>3 meses</b>	21	45,448	36,815	40,592	LD	128,81
	<b>6 meses</b>	14	21,027	17,279	18,547	2,83	72,66
	<b>12 meses</b>	12	28,867	22,462	22,116	8,71	90,65
	<b>18 meses</b>	13	17,634	7,212	17,095	6,64	30,25
<b>E-sulfato</b>	<b>Intervención</b>	40	22,722	39,628	11,328	LD	187,63
	<b>3 meses</b>	34	11,934	14,857	3,988	LD	44,55
	<b>6 meses</b>	23	9,858	10,283	8,278	LD	29,27
	<b>12 meses</b>	21	13,017	8,397	12,765	LD	33,44
	<b>18 meses</b>	16	7,172	8,683	0,100	LD	22,01
<b>Σendosulfan</b>	<b>Intervención</b>	49	99,789	115,293	72,114	LD	608,28
	<b>3 meses</b>	38	90,622	88,193	64,820	LD	369,05
	<b>6 meses</b>	25	40,865	30,547	32,649	LD	119,41
	<b>12 meses</b>	28	42,178	32,999	33,269	LD	149,37
	<b>18 meses</b>	22	45,014	43,606	38,586	2,23	180,62

±DE: Desviación estándar; \*ng/g grasa; LD: Límite de detección.

El compuesto más frecuentemente detectado y cuantificado de este grupo fué el endosulfán-I, aunque el más abundante fué el endosulfán diol. En efecto, el rango de valores medios para los niveles de este compuesto en tejido adiposo fue de 51,73- 17,63 ng/g de grasa, presentando una ligera tendencia al descenso. Este pesticida se encuentra entre los cinco más abundantes durante el periodo de seguimiento del total de 18 compuestos analizados. Considerando los valores medios de la suma de endosulfán y metabolitos, referidos a E-I (ng/g grasa), los valores medios oscilaron entre 99,79 ng/g grasa en el acto quirúrgico y 40,865 ng/g grasa a los 6 meses de la cirugía. En algunas

pacientes se han alcanzado valores máximos de 608,28 ng/g grasa (0,608 ppm). De forma global, el pesticida menos abundante en el tejido adiposo de estas pacientes fué el endosulfán-eter.

#### 4.3.1.9. Porcentaje lipídico de las muestras de tejido adiposo

La tabla siguiente muestra el porcentaje lipídico de las muestras de tejido adiposo.

		<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>±DE</b>	<b>Mediana</b>	<b>Minimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>% lipídico</b>	<b>Intervención</b>	54	76,777	12,193	78,330	15,93	96,50
	<b>3 meses</b>	38	70,452	6,171	71,945	57,28	83,96
	<b>6 meses</b>	26	71,484	6,729	72,455	58,91	81,98
	<b>12 meses</b>	29	70,790	7,058	71,520	52,43	82,83
	<b>18 meses</b>	26	70,798	5,861	70,000	59,07	81,27

±DE: Desviación estándar.

En esta tabla se muestran los valores de porcentaje de grasa de las muestras de tejido adiposo de las pacientes estudiadas. Esta determinación nos permite referir los niveles de pesticidas a la materia grasa de esa muestra biológica por lo que todas las determinaciones están expresadas en los mismos términos. Los valores obtenidos oscilaron entre un 76,78% y un 71%. La muestra más grasa corresponde al momento de la intervención quirúrgica. El contenido graso de la misma se elevó al 96,50%.

### 4.3.2. Niveles de pesticidas organoclorados en el suero de la población de estudio

Los apartados 4.3.2.1. a 4.3.2.4. presentan los datos referentes al porcentaje de muestras de suero en las que los compuestos estudiados se encontraron en los niveles de detección y cuantificación anteriormente señalados.

Del mismo modo, los apartados 4.3.2.5. a 4.3.2.8. y 4.3.2.9. a 4.3.2.12. presentan los resultados estadísticos para la concentración de los distintos grupos de pesticidas en términos de media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo, expresada en ng/ml de suero y ng/g de lípido, respectivamente.

#### 4.3.2.1. Resultados de frecuencia para los pesticidas del grupo del DDT en suero

La tabla siguiente muestra los resultados de frecuencia, en suero, del pesticida de interés.

		≥LD %	>LC %	LC→LD %	<LD %
<b>o,p' DDT</b>	<b>Intervención</b>	30,8 (8/26)	15,4 (4/26)	15,4 (4/26)	69,2 (18/26)
	<b>3 meses</b>	29 (9/31)	12,9 (5/31)	16,1 (4/31)	7,1 (22/31)
	<b>6 meses</b>	29,2 (7/24)	12,4 (3/24)	16,8 (4/24)	70,8 (17/24)
	<b>12 meses</b>	42,3 (11/26)	7,9 (2/26)	34,4 (9/26)	57,7 (15/26)
	<b>18 meses</b>	20 (4/20)	-	20 (4/20)	80 (16/20)
<b>p,p' DDT</b>	<b>Intervención</b>	80,8 (21/26)	61,6 (16/26)	19,2 (5/26)	19,2 (5/26)
	<b>3 meses</b>	64,5 (20/31)	54,8 (17/31)	9,7 (3/31)	35,5 (11/31)
	<b>6 meses</b>	83,3 (20/24)	83,3 (20/24)	0 (0/24)	16,7 (4/24)
	<b>12 meses</b>	69,2 (18/26)	65,4 (17/26)	3,8 (1/26)	30,8 (8/26)
	<b>18 meses</b>	80 (16/20)	80 (16/20)	-	20 (4/20)
<b>o,p' DDD</b>	<b>Intervención</b>	61,5 (16/26)	53,9 (14/26)	7,6 (2/26)	38,5 (10/26)
	<b>3 meses</b>	64,5 (20/31)	58 (18/31)	6,5 (2/31)	35,5 (11/31)
	<b>6 meses</b>	25 (6/24)	25 (6/24)	0 (0/24)	75 (18/24)
	<b>12 meses</b>	26,9 (7/26)	11,7 (3/26)	15,2 (4/26)	73,1 (19/26)
	<b>18 meses</b>	15 (3/20)	10 (2/20)	5 (1/20)	85 (17/20)
<b>p,p' DDE</b>	<b>Intervención</b>	88,5 (23/26)	88,5 (23/26)	-	11,5 (3/26)
	<b>3 meses</b>	93,5 (29/31)	93,5 (29/31)	-	6,5 (2/31)
	<b>6 meses</b>	100 (24/24)	100 (24/24)	-	-
	<b>12 meses</b>	100 (26/26)	96,2 (25/26)	3,8 (1/26)	-
	<b>18 meses</b>	100 (20/20)	90 (18/20)	10 (2/20)	-
<b>ΣDDT</b>	<b>Intervención</b>	92,3 (24/26)	88,5 (23/26)	3,8 (1/26)	7,7 (2/26)
	<b>3 meses</b>	96,8 (30/31)	96,8 (30/31)	-	3,2 (1/31)
	<b>6 meses</b>	100 (24/24)	100 (24/24)	-	-
	<b>12 meses</b>	100 (26/26)	100 (26/26)	-	-
	<b>18 meses</b>	100 (20/20)	100 (20/20)	-	-

LD: límite de detección; LC: límite de cuantificación

Esta tabla presenta los valores de frecuencia de detección y cuantificación para los compuestos del grupo del DDT. Al igual que en el caso del tejido adiposo, el p,p'DDE fue el pesticida más frecuente en el suero de las pacientes estudiadas, presentando una

frecuencia de detección del 100% a partir de los 6 meses de seguimiento y del 88,5 y 93,5% en el acto quirúrgico y a los 3 meses del mismo, respectivamente. Al contrario de lo que sucede en el tejido adiposo, los porcentajes de frecuencia aumentan con el seguimiento. Por lo que a la suma de DDT se refiere, prácticamente el 100% de las pacientes presentaron niveles detectables de tales compuestos en suero, siendo el descenso de los porcentajes de cuantificación con respecto a los porcentajes de detección casi insignificante. Sin embargo, para el caso del o,p' DDT el número de pacientes con niveles detectables en su suero, pero no cuantificables fué algo mayor, oscilando entre un 34,4% y un 15,4%. El porcentaje de frecuencia de cuantificación de este compuesto disminuye con el tiempo.

#### 4.3.2.2. Resultados de frecuencia para los pesticidas metoxicloro, mirex, lindano, hexaclorobenceno y vinclozolina en suero

La tabla siguiente muestra los resultados de frecuencia, en suero, del pesticida de interés.

		≥LD %	>LC %	LC→LD %	<LD %
<b>Metoxicloro</b>	<b>Intervención</b>	76,9 (20/26)	61,5 (16/26)	15,4 (4/26)	23,1 (6/26)
	<b>3 meses</b>	67,7 (21/31)	64,5 (20/31)	3,2 (1/31)	32,3 (10/31)
	<b>6 meses</b>	25 (6/24)	25 (6/24)	-	75 (18/24)
	<b>12 meses</b>	34,6 (9/26)	19,4 (5/26)	15,2 (4/26)	65,4 (17/26)
	<b>18 meses</b>	15 (3/20)	5 (1/20)	10 (2/20)	85 (17/20)
<b>Mirex</b>	<b>Intervención</b>	38,5 (10/26)	30,9 (8/26)	7,6 (2/26)	61,5 (16/26)
	<b>3 meses</b>	51,6 (16/31)	45,2 (14/31)	6,4 (2/31)	48,4 (15/31)
	<b>6 meses</b>	4,2 (1/24)	-	4,2 (1/24)	95,8 (23/24)
	<b>12 meses</b>	11,5 (3/26)	11,5 (3/26)	-	88,5 (23/26)
	<b>18 meses</b>	30 (6/20)	-	30 (6/20)	70 (14/20)
<b>Lindano</b>	<b>Intervención</b>	65,4 (17/26)	38,7 (10/26)	26,7 (7/26)	34,6 (9/26)
	<b>3 meses</b>	54,8 (17/31)	35,5 (11/31)	19,3 (6/31)	45,2 (14/31)
	<b>6 meses</b>	50 (12/24)	33,2 (8/24)	16,8 (4/24)	50 (12/24)
	<b>12 meses</b>	53,8 (14/26)	23 (6/26)	30,8 (8/26)	46,2 (12/26)
	<b>18 meses</b>	50 (10/20)	15 (3/20)	35 (7/20)	50 (10/20)
<b>HCB</b>	<b>Intervención</b>	80,8 (21/26)	69,3 (19/26)	11,5 (3/26)	19,2 (5/26)
	<b>3 meses</b>	83,9 (26/31)	74,2 (23/21)	9,7 (3/31)	16,1 (5/31)
	<b>6 meses</b>	75 (18/24)	45,6 (11/24)	29,4 (7/24)	25 (6/24)
	<b>12 meses</b>	76,9 (20/26)	38,9 (10/26)	38 (10/26)	23,1 (6/26)
	<b>18 meses</b>	85 (17/20)	30 (6/20)	55 (11/20)	15 (3/20)
<b>Vinclozolina</b>	<b>Intervención</b>	92,3 (24/26)	92,3 (24/26)	-	7,7 (2/26)
	<b>3 meses</b>	93,5 (29/31)	93,5 (29/31)	-	6,5 (2/31)
	<b>6 meses</b>	100 (24/24)	100 (24/24)	-	-
	<b>12 meses</b>	96,2 (25/26)	96,2 (25/26)	-	3,8 (1/26)
	<b>18 meses</b>	90 (18/20)	90 (18/20)	-	10 (2/20)

LD: límite de detección; LC: límite de cuantificación

Es importante destacar el alto porcentaje de pacientes que presentaron vinclozolina en su suero en niveles cuantificables. Los resultados obtendiso oscilaron entre 90% y 100%, es decir, la práctica totalidad de las muestras fueron positivas para la vinclozolina, segundo compuesto más detectado.

El siguiente compuesto en cuanto a frecuencia de detección es el HCB. Sus porcentajes de detección fueron muy altos aunque un buen número de estas muestras pudieron ser detectadas pero no cuantificadas. En el caso del lindano, los valores de positividad disminuyeron con el tiempo aunque siempre se detectó su presencia en al menos la mitad de las muestras analizadas.

#### 4.3.2.3. Resultados de frecuencia para los pesticidas aldrín, endrín y dieldrín en suero

La tabla siguiente muestra los resultados de frecuencia, en suero, del pesticida de interés.

		≥LD %	>LC %	LC→LD %	<LD %
<b>Aldrin</b>	<b>Intervención</b>	65,4 (17/26)	50 (13/26)	15,4 (4/26)	34,6 (9/26)
	<b>3 meses</b>	51,6 (16/31)	51,6 (16/31)	-	48,4 (15/31)
	<b>6 meses</b>	29,2 (7/24)	16,6 (4/24)	12,6 (3/24)	70,8 (17/24)
	<b>12 meses</b>	42,3 (11/26)	23,1 (6/26)	19,2 (5/26)	57,7 (15/26)
	<b>18 meses</b>	30 (6/20)	10 (2/20)	20 (4/20)	70 (14/20)
<b>Endrin</b>	<b>Intervención</b>	42,3 (11/26)	23,1 (6/26)	19,2 (5/26)	57,7 (15,26)
	<b>3 meses</b>	29 (9/31)	19,3 (6/31)	9,7 (3/31)	71 (22/31)
	<b>6 meses</b>	12,5 (3/24)	-	12,5 (3/24)	87,5 (21/24)
	<b>12 meses</b>	30,8 (8/26)	27 (7/26)	3,8 (1/26)	69,2 (18/26)
	<b>18 meses</b>	5 (1/20)	-	5 (1/20)	95 (19/20)
<b>Dieldrin</b>	<b>Intervención</b>	53,8 (14/26)	53,8 (14/26)	-	46,2 (12/26)
	<b>3 meses</b>	51,6 (16/31)	45,2 (14/31)	6,4 (2/31)	48,4 (15/31)
	<b>6 meses</b>	20,8 (5/24)	8,3 (2/24)	12,5 (3/24)	79,2 (19/24)
	<b>12 meses</b>	38,5 (10/26)	11,7 (3/26)	26,8 (7/26)	61,5 (16/26)
	<b>18 meses</b>	15 (3/20)	-	15 (3/20)	85 (17/20)

LD: límite de detección; LC: límite de cuantificación

Tal y como se muestra en esta tabla el aldrín es el más frecuentemente detectado y cuantificado. Salvo para el endrín, no se observa una tendencia de disminución de frecuencia de presentación con el tiempo, a diferencia de los que ocurre en el tejido adiposo.

#### 4.3.2.4. Resultados de frecuencia para los pesticidas endosulfán-I, endosulfán-II y metabolitos en suero

La tabla siguiente muestra los resultados de frecuencia, en suero, del pesticida de interés.

		≥LD %	>LC %	LC→LD %	<LD %
<b>E-I</b>	<b>Intervención</b>	73,1 (19/26)	57,7 (15/26)	15,4 (4/26)	26,9 (7/26)
	<b>3 meses</b>	80,6 (25/31)	74,2 (23/31)	6,4 (2/31)	19,4 (6/31)
	<b>6 meses</b>	75 (18/24)	62,5 (15/24)	12,5 (3/24)	25 (6/24)
	<b>12 meses</b>	80,8 (21/26)	50,2 (13/26)	30,6 (8/26)	19,2 (5/26)
	<b>18 meses</b>	70 (14/20)	60 (12/20)	10 (2/20)	30 (6/20)
<b>E-II</b>	<b>Intervención</b>	42,3 (11/26)	7,7 (2/26)	34,6 (9/26)	57,7 (15/26)
	<b>3 meses</b>	41,9 (13/31)	19,3 (6/31)	22,6 (7/31)	58,1 (18/31)
	<b>6 meses</b>	12,5 (3/24)	-	12,5 (3/24)	87,5 (21/24)
	<b>12 meses</b>	26,9 (7/26)	-	26,9 (7/26)	73,1 (19/26)
	<b>18 meses</b>	5 (1/20)	-	5 (1/20)	95 (19/20)
<b>E-eter</b>	<b>Intervención</b>	42,3 (11/26)	42,3 (11/26)	-	57,7 (15/26)
	<b>3 meses</b>	16,1 (5/31)	16,1 (5/31)	-	83,9 (26/31)
	<b>6 meses</b>	25 (6/24)	25 (6/24)	-	75 (18/24)
	<b>12 meses</b>	34,6 (9/26)	34,6 (9/26)	-	65,4 (17/26)
	<b>18 meses</b>	35 (7/20)	35 (7/20)	-	65 (13/20)
<b>E-lactona</b>	<b>Intervención</b>	42,3 (11/26)	42,3 (11/26)	-	57,7 (15/26)
	<b>3 meses</b>	41,9 (13/31)	41,9 (13/31)	-	58,1 (18/31)
	<b>6 meses</b>	79,2 (19/24)	79,2 (19/24)	-	20,8 (5/24)
	<b>12 meses</b>	65,4 (17/26)	65,4 (17/26)	-	34,6 (9/26)
	<b>18 meses</b>	75 (15/20)	75 (15/20)	-	25 (5/20)
<b>E-diol</b>	<b>Intervención</b>	65,4 (17/26)	65,4 (17/26)	-	34,6 (9/26)
	<b>3 meses</b>	77,4 (24/31)	77,4 (24/31)	-	22,6 (7/31)
	<b>6 meses</b>	79,2 (19/24)	79,2 (19/24)	-	20,8 (5/24)
	<b>12 meses</b>	65,4 (17/26)	65,4 (17/26)	-	34,6 (9/26)
	<b>18 meses</b>	75 (15/20)	75 (15/20)	-	25 (5/20)
<b>E-sulfato</b>	<b>Intervención</b>	42,3 (11/26)	34,6 (9/26)	7,7 (2/26)	57,7 (15/26)
	<b>3 meses</b>	48,4 (15/31)	48,5 (15/31)	-	51,6 (16/31)
	<b>6 meses</b>	8,3 (2/24)	4,1 (1/24)	4,2 (1/24)	91,7 (22/24)
	<b>12 meses</b>	11,5 (3/26)	-	11,5 (3/26)	88,5 (23/26)
	<b>18 meses</b>	10 (2/20)	5 (1/20)	5 (1/20)	90 (18/20)
<b>Σendosulfan</b>	<b>Intervención</b>	96,2 (25/26)	88,5 (23/26)	7,7 (2/26)	3,8 (1/26)
	<b>3 meses</b>	100 (31/31)	100 (31/31)	-	-
	<b>6 meses</b>	100 (24/24)	100 (24/24)	-	-
	<b>12 meses</b>	88,5 (23/26)	80,9 (21/26)	7,6 (2/26)	11,5 (3/26)
	<b>18 meses</b>	85 (17/20)	80 (16/20)	5 (1/20)	15 (3/20)

LD: límite de detección; LC: límite de cuantificación

En esta tabla se muestran los resultados de frecuencia de endosulfán y sus metabolitos en suero. El endosulfán-I ha resultado ser, dentro del grupo de endosulfanes, el pesticida más frecuentemente detectado en suero en todo el seguimiento, salvo en el último punto de muestreo, en la que ha sido el endosulfán-diol. Es este último compuesto el que se ha cuantificado en un mayor porcentaje a lo largo del seguimiento (65,4, 77,4, 79,2, 65,4 y 75%), seguido del endosulfán-I y endosulfán-lactona en igual orden. El 100% de las pacientes presentaron en su suero niveles cuantificables de endosulfán a los 3 y 6 meses,

mientras que en el momento de la intervención este porcentaje fué de un 89% y a los 12 y 18 meses decae hasta un valor del 80%. Es importante el hecho de que a partir de los 6 meses el endosulfán-II no aparezca en ninguna muestra en niveles cuantificables. Así, el 12,5, 26,9 y 5% de las muestras correspondientes a los 6, 12 y 18 meses, respectivamente, pudo ser detectado pero no cuantificado.

#### 4.3.2.5. Resultados estadísticos para niveles de pesticidas del grupo del DDT en suero

La tabla siguiente muestra los valores de concentración, en suero, del pesticida de interés.

		n	Media*	±DE*	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
<b>o,p' DDT</b>	<b>Intervención</b>	8	0,346	0,312	0,113	0,25	0,54
	<b>3 meses</b>	9	0,285	0,100	0,250	0,13	0,39
	<b>6 meses</b>	7	0,260	0,097	0,250	0,13	0,41
	<b>12 meses</b>	11	0,213	0,073	0,250	0,11	0,36
	<b>18 meses</b>	4	0,179	0,057	0,169	0,13	0,25
<b>p,p' DDT</b>	<b>Intervención</b>	21	0,788	0,596	0,667	0,17	2,49
	<b>3 meses</b>	20	0,941	0,521	0,778	0,25	1,91
	<b>6 meses</b>	20	1,267	0,698	1,210	0,26	3,14
	<b>12 meses</b>	18	1,337	0,746	1,038	0,25	3,04
	<b>18 meses</b>	16	0,845	0,403	0,790	0,30	1,93
<b>o,p' DDD</b>	<b>Intervención</b>	16	1,095	1,095	0,635	0,24	2,76
	<b>3 meses</b>	20	1,052	0,544	0,927	0,25	2,09
	<b>6 meses</b>	6	0,646	0,370	0,519	0,34	1,33
	<b>12 meses</b>	7	0,267	0,137	0,250	0,13	0,49
	<b>18 meses</b>	3	0,279	0,095	0,316	0,17	0,35
<b>p,p' DDE</b>	<b>Intervención</b>	23	1,155	0,617	1,056	0,38	4,30
	<b>3 meses</b>	29	0,866	0,474	0,764	0,35	2,48
	<b>6 meses</b>	24	0,746	0,575	0,633	0,26	3,02
	<b>12 meses</b>	26	0,824	0,930	0,533	0,19	4,82
	<b>18 meses</b>	20	0,598	0,238	0,590	0,21	1,04
<b>ΣDDT</b>	<b>Intervención</b>	24	2,555	2,380	1,391	0,15	5,06
	<b>3 meses</b>	30	2,175	1,010	2,304	0,41	4,23
	<b>6 meses</b>	24	2,517	1,781	1,796	0,93	9,22
	<b>12 meses</b>	26	1,808	1,327	1,461	0,32	4,82
	<b>18 meses</b>	20	1,279	0,619	1,293	0,31	2,51

±DE: Desviación estándar; \*ng/mL de suero

El p-p' DDT es el compuesto más abundante de este grupo en los tres últimos periodos de seguimiento. En la intervención y a los 3 meses prevalecieron, en cambio, el p,p' DDE y el o,p' DDD, respectivamente. No se observó una tendencia clara de subida o bajada de los niveles con el paso del tiempo. Lo que sí puede apreciarse es que para el pesticida más abundante de este grupo, los niveles son más altos a los 6 y 12 meses que en la intervención y 3 meses. A los 18 meses los niveles son similares a los dos primeros tiempos. El pesticida más frecuente, el p,p' DDE, presentó el nivel más alto en la



intervención (1,15 ng/ml de suero). En cuanto a la suma de DDT, el nivel más elevado se encontró también en la intervención y a los 6 meses. El pesticida menos abundante a la vez que el menos frecuente es el o,p'DDT.

El orden de los cinco compuestos más abundantes en suero a lo largo del seguimiento es el siguiente:

- En el momento de la intervención: endosulfán-lactona (2.73 ng/ml de suero) > vinclozolina (1,99 ng/ml de suero) > endrín ( 1,40 ng/ml de suero) > endosulfán-diol (1,335 ng/ml de suero) > p,p'DDE (1,155 ng/ml de suero).

- A los tres meses: vinclozolina (1,91 ng/ml de suero) > endosulfán-diol (1,164 ng/ml de suero) > o,p'DDD (1,052 ng/ml de suero) > endosulfán-lactona (0,99 ng/ml de suero) > p,p'DDT (0,941 ng/ml de suero).

- A los 6 meses: vinclozolina ( 0,27 ng/ml de suero ) > endosulfán-diol (1,57 ng/ml de suero) > p,p'DDT (1,267 ng/ml de suero) > p,p'DDE (0,75 ng/ml de suero) > o,p'DDD (0,65 ng/ml de suero) .

- A los 12 meses: vinclozolina (1,91 ng/ml de suero) > endosulfán-diol (1,55 ng/ml de suero) > p,p'DDT (1,34 ng/ml de suero) > p,p'DDE (0,82 ng/ml de suero) > endrín (0,53 ng/ml de suero).

- A los 18 meses: vinclozolina (1,92 ng/ml de suero) > endosulfán-diol (1,02 ng/ml de suero) > p,p'DDT (0,85 ng/ml de suero) > endrín (0,75 ng/ml de suero) > p,p'DDE (0,60 ng/ml de suero) .

#### 4.3.2.6. Resultados estadísticos para niveles de pesticidas metoxicloro, mirex, lindano, hexaclorobenceno y vinclozolina en suero

La tabla siguiente muestra los valores de concentración, en suero, del pesticida de interés.

		<b>n</b>	<b>Media*</b>	<b>±DE*</b>	<b>Mediana*</b>	<b>Mínimo*</b>	<b>Máximo*</b>
<b>Metoxicloro</b>	<b>Intervención</b>	20	0,734	0,743	0,423	0,15	1,67
	<b>3 meses</b>	21	0,788	0,364	0,816	0,20	1,42
	<b>6 meses</b>	6	0,545	0,130	0,540	0,40	0,75
	<b>12 meses</b>	9	0,319	0,167	0,284	0,12	0,64
	<b>18 meses</b>	3	0,339	0,301	0,184	0,15	0,69
<b>Mirex</b>	<b>Intervención</b>	10	0,460	0,443	0,191	0,15	0,76
	<b>3 meses</b>	16	0,633	0,474	0,521	0,14	2,08
	<b>6 meses</b>	1	0,211	-	0,211	0,21	0,21
	<b>12 meses</b>	3	0,383	0,104	0,369	0,29	0,49
	<b>18 meses</b>	6	0,172	0,017	0,167	0,15	0,20
<b>Lindano</b>	<b>Intervención</b>	17	0,371	0,290	0,270	0,13	1,04
	<b>3 meses</b>	17	0,355	0,191	0,344	0,12	0,94
	<b>6 meses</b>	12	0,358	0,317	0,278	0,12	1,26
	<b>12 meses</b>	14	0,309	0,270	0,236	0,12	1,18
	<b>18 meses</b>	10	0,228	0,106	0,189	0,13	0,47
<b>HCB</b>	<b>Intervención</b>	21	0,678	0,663	0,458	0,13	1,61
	<b>3 meses</b>	26	0,701	0,489	0,479	0,14	1,72
	<b>6 meses</b>	18	0,337	0,209	0,279	0,16	1,02
	<b>12 meses</b>	20	0,349	0,276	0,277	0,11	1,16
	<b>18 meses</b>	17	0,278	0,219	0,228	0,14	1,09
<b>Vinclozolina</b>	<b>Intervención</b>	24	1,992	1,818	1,002	0,37	4,33
	<b>3 meses</b>	29	1,909	1,155	1,603	0,37	4,93
	<b>6 meses</b>	24	2,273	1,685	1,975	0,25	8,53
	<b>12 meses</b>	25	1,907	1,492	1,711	0,26	7,28
	<b>18 meses</b>	18	1,916	2,444	1,452	0,23	11,29

±DE: Desviación estándar; \*ng/mL de suero

Cabe destacar que el valor máximo hallado en todas las muestras de suero corresponde al pesticida vinclozolina (11,29 ng/ml de suero). En cuanto a los demás compuestos de este grupo no destaca ninguno por su abundancia. Es importante decir que mientras que en tejido adiposo, el HCB fué el segundo compuesto más frecuente y abundante, en el caso del suero es el tercero más frecuentemente detectado pero no está entre los cinco pesticidas más abundantes. De los cinco compuestos incluidos en este apartado el único que presentó una tendencia a disminuir en el tiempo fué el lindano.

#### 4.3.2.7. Resultados estadísticos para niveles de pesticidas aldrín, endrín y dieldrín en suero

La tabla siguiente muestra los valores de concentración, en suero, del pesticida de interés.

		n	Media*	±DE*	Mediana*	Minimo*	Máximo*
<b>Aldrin</b>	<b>Intervención</b>	17	0,581	0,610	0,293	0,14	1,18
	<b>3 meses</b>	16	0,575	0,211	0,537	0,30	0,98
	<b>6 meses</b>	7	0,419	0,253	0,351	0,19	0,84
	<b>12 meses</b>	11	0,317	0,121	0,261	0,15	0,59
	<b>18 meses</b>	6	0,285	0,161	0,223	0,15	0,54
<b>Endrin</b>	<b>Intervención</b>	11	1,404	0,810	1,964	0,15	7,27
	<b>3 meses</b>	9	0,888	0,251	0,817	0,75	1,54
	<b>6 meses</b>	3	0,436	0,273	0,303	0,26	0,75
	<b>12 meses</b>	8	0,534	0,250	0,641	0,21	0,75
	<b>18 meses</b>	1	0,750	-	0,750	0,75	0,75
<b>Dieldrin</b>	<b>Intervención</b>	14	0,699	0,522	0,518	0,25	2,01
	<b>3 meses</b>	16	0,622	0,417	0,604	0,21	1,93
	<b>6 meses</b>	5	0,295	0,143	0,250	0,14	0,53
	<b>12 meses</b>	10	0,307	0,175	0,250	0,15	0,74
	<b>18 meses</b>	3	0,224	0,023	0,219	0,20	0,25

±DE: Desviación estándar; \*ng/mL de suero

El análisis de los datos estadísticos descriptivos de este grupo permite situar el endrín entre los cinco compuestos más abundantes en el momento de la intervención, asimismo a los 12 y 18 meses. El valor más elevado de este pesticida lo presentó una paciente en el momento de ser intervenida (7,27 ng/ml de suero). El aldrín presenta una disminución de los niveles medios con el tiempo de seguimiento. Para el caso del dieldrín también ocurre este fenómeno aunque a los 6 y 12 meses los niveles medios son prácticamente iguales.

#### 4.3.2.8. Resultados estadísticos para niveles de pesticidas endosulfán-I, endosulfán-II y metabolitos en suero

La tabla siguiente muestra los valores de concentración, en suero, del pesticida de interés.

		<b>n</b>	<b>Media*</b>	<b>±DE*</b>	<b>Mediana*</b>	<b>Mínimo*</b>	<b>Máximo*</b>
<b>E-I</b>	<b>Intervención</b>	19	0,332	0,257	0,297	0,09	1,41
	<b>3 meses</b>	25	0,288	0,191	0,240	0,11	0,92
	<b>6 meses</b>	18	0,208	0,134	0,179	0,12	0,71
	<b>12 meses</b>	21	0,195	0,124	0,148	0,06	0,51
	<b>18 meses</b>	14	0,178	0,057	0,166	0,10	0,32
<b>E-II</b>	<b>Intervención</b>	11	0,517	0,500	0,167	0,16	0,87
	<b>3 meses</b>	13	0,580	0,229	0,500	0,16	1,19
	<b>6 meses</b>	3	0,422	0,134	0,500	0,27	0,50
	<b>12 meses</b>	7	0,378	0,126	0,364	0,19	0,50
	<b>18 meses</b>	1	0,500	-	0,500	0,50	0,50
<b>E-eter</b>	<b>Intervención</b>	11	0,195	0,259	0,138	0,02	0,37
	<b>3 meses</b>	5	0,441	0,186	0,434	0,25	0,63
	<b>6 meses</b>	6	0,222	0,152	0,157	0,11	0,50
	<b>12 meses</b>	9	0,083	0,071	0,048	0,03	0,25
	<b>18 meses</b>	7	0,053	0,029	0,040	0,03	0,11
<b>E-lactona</b>	<b>Intervención</b>	11	2,725	0,490	4,650	0,13	14,84
	<b>3 meses</b>	13	0,999	1,366	0,336	0,21	4,66
	<b>6 meses</b>	19	0,302	0,229	0,221	0,13	1,09
	<b>12 meses</b>	17	0,296	0,182	0,274	0,06	0,73
	<b>18 meses</b>	15	0,215	0,068	0,196	0,09	0,36
<b>E-diol</b>	<b>Intervención</b>	17	1,335	1,056	0,897	0,27	3,39
	<b>3 meses</b>	24	1,164	0,521	1,100	0,32	2,45
	<b>6 meses</b>	19	1,567	1,565	0,943	0,18	6,71
	<b>12 meses</b>	17	1,553	1,186	1,064	0,49	4,55
	<b>18 meses</b>	15	1,021	0,467	0,871	0,37	1,92
<b>E-sulfato</b>	<b>Intervención</b>	11	0,476	0,391	0,266	0,13	0,83
	<b>3 meses</b>	15	0,589	0,440	0,457	0,25	1,95
	<b>6 meses</b>	2	0,161	0,051	0,161	0,13	0,20
	<b>12 meses</b>	3	0,125	-	0,125	0,13	0,13
	<b>18 meses</b>	2	0,126	0,001	0,126	0,13	0,13
<b>Σendosulfan</b>	<b>Intervención</b>	25	3,175	1,494	4,544	0,04	20,78
	<b>3 meses</b>	31	2,330	2,196	1,940	0,19	10,71
	<b>6 meses</b>	24	1,962	2,141	1,224	0,18	9,89
	<b>12 meses</b>	23	1,895	1,689	1,592	0,12	6,23
	<b>18 meses</b>	17	1,451	0,796	1,327	0,13	3,32

±DE: Desviación estándar; \*ng/mL de suero

En la tabla anterior se ofrecen muestran los resultados estadísticos descriptivos de endosulfán y sus metabolitos en suero. Al igual que en el caso del tejido adiposo, el endosulfán-diol fué el pesticida más abundante dentro de este grupo y uno de los cinco pesticidas más abundantes del total de ellos. El endosulfán-lactona fué el más abundante en el momento de la intervención con un valor medio de 2,73 ng/ml. El pesticida menos

abundante de los 18 compuestos analizados en el suero fué el endosulfán-eter, al igual que ocurre en el tejido adiposo.

#### 4.3.2.9. Resultados estadísticos para niveles de pesticidas del grupo del DDT en suero

La tabla siguiente muestra los valores de concentración en suero, corregidos por el porcentaje lipídico de las muestras, del pesticida de interés.

		n	Media*	±DE*	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
<b>o,p' DDT</b>	<b>Intervención</b>	8	63,716	31,836	68,737	5,84	99,95
	<b>3 meses</b>	9	48,643	17,407	45,823	26,44	78,90
	<b>6 meses</b>	7	44,927	25,192	54,735	2,58	71,59
	<b>12 meses</b>	11	37,566	16,795	35,434	17,44	67,18
	<b>18 meses</b>	4	20,535	11,744	22,838	4,57	31,90
<b>p,p' DDT</b>	<b>Intervención</b>	21	120,036	121,453	92,420	5,84	477,33
	<b>3 meses</b>	20	153,032	110,183	144,816	21,88	379,15
	<b>6 meses</b>	20	190,562	120,138	180,851	22,92	456,54
	<b>12 meses</b>	18	238,686	143,107	219,171	26,96	568,72
	<b>18 meses</b>	16	98,181	84,426	90,120	13,85	297,30
<b>o,p' DDD</b>	<b>Intervención</b>	16	148,853	150,537	116,796	5,84	495,25
	<b>3 meses</b>	20	160,279	116,842	135,923	8,93	382,96
	<b>6 meses</b>	6	120,115	124,656	89,702	14,29	356,22
	<b>12 meses</b>	7	38,279	29,653	41,536	2,12	76,64
	<b>18 meses</b>	3	21,564	27,276	7,723	3,98	52,99
<b>p,p' DDE</b>	<b>Intervención</b>	23	171,419	215,433	87,384	8,43	854,67
	<b>3 meses</b>	29	136,631	84,332	128,447	8,69	344,23
	<b>6 meses</b>	24	93,943	65,145	73,403	7,42	237,80
	<b>12 meses</b>	26	109,620	126,149	77,114	5,18	535,83
	<b>18 meses</b>	20	75,466	64,212	59,642	8,15	192,36
<b>ΣDDT</b>	<b>Intervención</b>	24	443,474	323,334	410,132	19,89	1283,74
	<b>3 meses</b>	30	293,423	249,131	270,502	2,17	958,71
	<b>6 meses</b>	24	367,828	332,466	353,550	2,34	1587,43
	<b>12 meses</b>	26	287,799	240,093	223,987	7,17	994,78
	<b>18 meses</b>	20	183,062	120,330	175,028	15,50	394,85

±DE: Desviación estándar; \*ng/g de lípido

En este apartado y en los siguientes (4.3.2.10. a 4.3.2.12.) se ha realizado el análisis en suero expresando la concentración de pesticida en ng/gramo de lípido, mediante la fórmula de cálculo de lípidos totales anteriormente descrita. Al transformar las unidades da medida de pesticida en suero ésta se hace comparable a la medida en grasa.

El orden de abundancia de los pesticidas incluidos en la tabla es el siguiente:

- En el momento de la intervención: endosulfán-lactona (517,25 ng/g de lípido) > endrín ( 278,95 ng/g de lípido) > vinclozolina (242,96 ng/g de lípido) > endosulfán-diol (191,76 ng/g de lípido) > p,p'DDE (171,92 ng/g de lípido).

- A los 3 meses: vinclozolina (287,42 ng/g de lípido) > o,p'DDD (160,28 ng/g de lípido) > p,p'DDT (153,03 ng/g de lípido) > endosulfán-diol (141,28 ng/g de lípido) > p,p'DDE (136,63 ng/g de lípido).

- A los 6 meses: vinclozolina (298,06 ng/g de lípido) > endosulfán-diol (231,32 ng/g de lípido) > p,p'DDT (153,03 ng/g de lípido) > o,p'DDD (126,11 ng/g de lípido) > metoxicloro (95,62 ng/g de lípido).

- A los 12 meses: vinclozolina (301,51 ng/g de lípido) > endosulfán-diol (272,87 ng/g de lípido) > p,p'DDT (238,69 ng/g de lípido) > p,p'DDE (109,62 ng/g de lípido) > mirex (80,17 ng/g de lípido).

- A los 18 meses: vinclozolina (228,49 ng/g de lípido) > endosulfán-diol (146,24 ng/g de lípido) > p,p'DDT (98,18 ng/g de lípido) > p,p'DDE (75,46 ng/g de lípido) > metoxicloro (55,03 ng/g de lípido).

En el caso del p,p'DDE se ha objetivado una disminución de los niveles medios con el tiempo, salvo a los 12 meses, momento en que la concentración media (109,62 ng/g de lípido) fué ligeramente superior a la de los 6 meses (93,94 ng/g de lípido). Hemos detectado que la tendencia a la baja, similar a los resultados obtenidos para el tejido adiposo, es inobservable si los resultados no se expresan por gramo de lípido. Los niveles de DDT ascendieron hasta 1587,43 ng/g de lípido (6 meses). En el grupo de los DDT el pesticida más abundante a lo largo del seguimiento fué el p,p'DDT, salvo en el momento de la intervención en el que fue sustituido por el p,p'DDE.

Con respecto a los pesticidas más abundantes en suero, las principales diferencias surgidas al realizar la corrección por los lípidos totales fueron las siguientes: 1) el endosulfán lactona aparece entre los más abundantes a los 3 meses sustituyendo al p,p'DDE; 2) el metoxicloro sustituye al p,p' DDE a los 6 meses; 3) el mirex y metoxicloro sustituyen al endrín a los 12 y 18 meses, respectivamente.

#### 4.3.2.10. Resultados estadísticos para niveles de pesticidas metoxicloro, mirex, lindano, hexaclorobenceno y vinclozolina en suero

La tabla siguiente muestra los valores de concentración en suero, corregidos por el porcentaje lipídico de las muestras, del pesticida de interés.

		n	Media*	±DE*	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
<b>Metoxicloro</b>	<b>Intervención</b>	20	120,003	85,590	118,007	16,38	323,19
	<b>3 meses</b>	21	107,390	89,940	84,139	14,93	343,51
	<b>6 meses</b>	6	95,623	41,120	83,140	58,93	163,74
	<b>12 meses</b>	9	37,195	23,249	34,213	13,74	84,67
	<b>18 meses</b>	3	55,031	73,136	22,565	3,75	138,78
<b>Mirex</b>	<b>Intervención</b>	10	78,003	57,996	65,358	3,90	184,24
	<b>3 meses</b>	16	100,828	90,671	80,174	12,98	346,72
	<b>6 meses</b>	1	42,412	-	42,412	42,41	42,41
	<b>12 meses</b>	3	80,170	18,390	87,286	59,29	93,94
	<b>18 meses</b>	6	23,463	9,833	26,193	3,98	31,73
<b>Lindano</b>	<b>Intervención</b>	17	72,821	60,994	54,626	14,86	264,38
	<b>3 meses</b>	17	58,473	39,498	44,571	11,24	172,75
	<b>6 meses</b>	12	62,536	56,070	52,106	3,16	217,75
	<b>12 meses</b>	14	54,834	68,617	28,933	4,51	279,58
	<b>18 meses</b>	10	37,615	25,271	29,057	4,57	96,47
<b>HCB</b>	<b>Intervención</b>	21	103,165	85,034	78,174	13,56	272,62
	<b>3 meses</b>	26	108,889	91,810	73,214	8,89	329,94
	<b>6 meses</b>	18	48,653	44,344	35,248	4,46	176,37
	<b>12 meses</b>	20	50,234	52,099	33,219	2,61	221,58
	<b>18 meses</b>	17	50,076	47,789	37,659	3,68	223,56
<b>Vinclozolina</b>	<b>Intervención</b>	24	242,963	177,335	222,659	21,53	631,68
	<b>3 meses</b>	29	287,418	314,528	229,498	13,83	1271,14
	<b>6 meses</b>	24	298,068	310,192	258,720	36,58	1468,15
	<b>12 meses</b>	25	301,508	362,880	211,196	3,37	1718,33
	<b>18 meses</b>	18	228,496	162,648	241,414	4,85	526,12

±DE: Desviación estándar; \*ng/g de lípido

La vinclozolina fué el pesticida más abundante encontrado en las muestras de suero, observándose una tendencia de subida de los niveles medios hasta los 12 meses para disminuir después a los 18. El metoxicloro y el mirex han entrado a formar parte de los pesticidas más abundantes en suero cuando los valores se expresan en forma de ng de pesticida por gramo de lípido de dicho suero (ng/g de lípido). Es llamativo el hecho de que el metoxicloro presente una disminución de los niveles medios con el tiempo, al igual que sucede en el tejido adiposo.

#### 4.3.2.11. Resultados estadísticos para niveles de pesticidas aldrín, endrín y dieldrín en suero

La tabla siguiente muestra los valores de concentración en suero, corregidos por el porcentaje lipídico de las muestras, del pesticida de interés.

		n	Media*	±DE*	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
<b>Aldrin</b>	<b>Intervención</b>	17	82,994	65,090	84,856	3,42	199,17
	<b>3 meses</b>	16	72,136	44,036	73,617	2,73	166,80
	<b>6 meses</b>	7	65,670	81,026	22,828	4,97	225,75
	<b>12 meses</b>	11	61,377	31,959	58,268	22,49	139,85
	<b>18 meses</b>	6	28,736	19,298	28,135	4,57	55,37
<b>Endrin</b>	<b>Intervención</b>	11	278,948	525,131	161,474	14,94	1845,47
	<b>3 meses</b>	9	116,441	60,385	134,974	13,36	178,14
	<b>6 meses</b>	3	33,913	31,452	26,266	6,99	68,48
	<b>12 meses</b>	8	54,634	51,488	37,232	8,89	143,56
	<b>18 meses</b>	1	12,175		12,175	12,18	12,18
<b>Dieldrin</b>	<b>Intervención</b>	14	116,528	103,048	73,384	4,56	297,97
	<b>3 meses</b>	16	95,493	77,771	62,001	13,77	321,77
	<b>6 meses</b>	5	54,455	28,836	67,181	22,83	87,57
	<b>12 meses</b>	10	51,865	50,272	39,930	2,83	174,35
	<b>18 meses</b>	3	21,452	14,681	28,572	4,57	31,22

±DE: Desviación estándar; \*ng/g de lípido

En esta tabla puede observarse una disminución de los niveles de los tres “drines” desde el momento de la intervención hasta los 18 meses de seguimiento. En el caso del tejido adiposo fué tan sólo el dieldrín el que manifestó dicha tendencia. Si no se realiza la corrección por gramo de lípido, son aldrín y dieldrín los que presentan este comportamiento. Ninguno de los tres pertenece al grupo de compuestos más abundantes, pero dentro de su grupo es el endrín el que destaca por los mayores niveles, a pesar de ser el menos frecuente.



#### 4.3.2.12. Resultados estadísticos para niveles de pesticidas endosulfán-I, endosulfán-II y metabolitos en suero

La tabla siguiente muestra los valores de concentración en suero, corregidos por el porcentaje lipídico de las muestras, del pesticida de interés.

		n	Media*	±DE*	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
<b>E-I</b>	<b>Intervención</b>	19	58,420	77,431	37,316	6,69	357,97
	<b>3 meses</b>	25	46,318	36,411	37,272	4,14	153,73
	<b>6 meses</b>	18	33,001	26,589	25,207	3,38	121,79
	<b>12 meses</b>	21	33,682	27,797	24,913	1,58	121,30
	<b>18 meses</b>	14	26,988	13,502	28,683	3,78	47,11
<b>E-II</b>	<b>Intervención</b>	11	86,040	43,732	84,700	11,16	157,75
	<b>3 meses</b>	13	100,399	44,999	86,862	31,70	198,32
	<b>6 meses</b>	3	79,603	47,760	58,937	45,66	134,22
	<b>12 meses</b>	7	76,132	31,721	69,763	41,99	134,22
	<b>18 meses</b>	1	8,114	-	8,114	8,11	8,11
<b>E-eter</b>	<b>Intervención</b>	11	33,622	31,231	23,263	3,39	92,67
	<b>3 meses</b>	5	67,547	53,125	54,248	14,48	152,48
	<b>6 meses</b>	6	36,401	31,469	27,789	2,77	91,64
	<b>12 meses</b>	9	16,376	17,525	7,397	5,18	58,42
	<b>18 meses</b>	7	10,692	5,788	9,974	5,44	21,88
<b>E-lactona</b>	<b>Intervención</b>	11	517,246	878,767	82,917	3,73	2663,42
	<b>3 meses</b>	13	109,795	120,656	57,850	33,67	484,27
	<b>6 meses</b>	19	39,295	41,469	29,982	6,11	187,51
	<b>12 meses</b>	17	43,943	42,517	35,568	1,73	172,87
	<b>18 meses</b>	15	34,857	17,756	34,426	3,23	65,88
<b>E-diol</b>	<b>Intervención</b>	17	191,755	142,742	163,336	9,78	461,88
	<b>3 meses</b>	24	141,282	99,240	151,870	1,72	363,15
	<b>6 meses</b>	19	231,319	295,111	125,544	29,44	1156,35
	<b>12 meses</b>	17	272,872	272,261	144,769	28,48	945,61
	<b>18 meses</b>	15	146,245	87,922	155,272	11,56	276,98
<b>E-sulfato</b>	<b>Intervención</b>	11	92,680	58,067	71,195	21,15	196,30
	<b>3 meses</b>	15	100,272	109,624	66,669	15,12	472,72
	<b>6 meses</b>	2	32,148	29,322	32,148	11,41	52,88
	<b>12 meses</b>	3	13,392	10,580	13,481	2,77	23,93
	<b>18 meses</b>	2	14,265	16,944	14,265	2,28	26,25
<b>Σendosulfan</b>	<b>Intervención</b>	25	554,694	891,534	167,836	4,23	3729,58
	<b>3 meses</b>	31	355,047	475,583	249,592	15,62	2595,63
	<b>6 meses</b>	24	257,261	286,923	154,469	3,13	1133,90
	<b>12 meses</b>	23	340,072	378,129	252,379	8,89	1443,35
	<b>18 meses</b>	17	205,940	162,833	188,224	15,34	532,24

±DE: Desviación estándar; \*ng/g de lípido

La tabla muestra los resultados estadísticos descriptivos de endosulfán y sus metabolitos en suero, en función de los lípidos totales existentes en el mismo. El endosulfán-diol fué el pesticida más abundante dentro de este grupo (ya hemos dicho que es uno de los cinco pesticidas más abundantes). En cambio, el más abundante en el momento de la intervención, con un valor medio de 517,25 ng/g de lípido resultó ser el endosulfán-lactona. A este pesticida corresponde el valor más elevado encontrado en las muestras de suero (2663,42 ng/g de lípido). Repetidamente, el pesticida menos abundante

de los 18 compuestos analizados fué el endosulfán-eter, cuyo mayor valor medio ascendió a 67,55 ng/g de lípido a los 3 meses de seguimiento.

#### 4.3.3. Resultados referentes a la carga estrogénica total efectiva (CETE) en las muestras de tejido adiposo de la población de estudio.

En este apartado se presentan los datos referentes a la carga estrogénica total efectiva de las fracciones  $\alpha$  y  $\beta$  de cada una de las muestras de tejido adiposo analizadas, expresada en unidades equivalentes de estradiol (pM) por gramo de grasa (pMEeq/g) o equivalentes de estradiol por ml de disolución (pMEeq/mL). En el primer caso, los valores equivalentes de estradiol están corregidos por el porcentaje lipídico de cada una de las muestras de tejido adiposo.

Los apartados 4.3.3.1. a 4.3.3.4. muestran, junto al tamaño de la muestra (n), la frecuencia de positividad para cada una de las dos fracciones, así como el valor medio de la carga estrogénica total efectiva con su correspondiente desviación estándar, la mediana y los valores mínimo y máximo. En todos los casos, se recogen los resultados obtenidos para los cinco momentos de muestreo a lo largo del seguimiento.

##### 4.3.3.1. Resultados estadísticos para los valores de CETE $\alpha$ (Eeq/mL de disolución)

Las tablas siguientes muestran los valores de CETE de las fracciones  $\alpha$  de las muestras de tejido adiposo.

		n	%	Media*	$\pm$ DE*	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
CETE $\alpha$	Intervención	39/54	72,2	151,311	584,131	3,460	0,10	2630,00
	3 meses	30/38	78,9	14,999	52,898	1,050	0,10	290,00
	6 meses	23/26	88,5	163,397	249,615	48,330	0,10	750,00
	12 meses	28/29	96,6	113,072	238,634	26,209	2,47	1116,70
	18 meses	26/26	100	41,725	51,314	28,167	0,10	245,00

$\pm$ DE: desviación estándar; \* pM Eeq/ml de disolución

##### 4.3.3.2. Resultados estadísticos para los valores de CETE $\alpha$ (Eeq/g de grasa)

		n	%	Media*	$\pm$ DE*	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
CETE $\alpha$	Intervención	39/54	72,2	335,201	1230,288	9,175	0,20	5760,00
	3 meses	30/38	78,9	88,017	317,316	6,815	0,36	1742,80
	6 meses	23/26	88,5	745,418	1282,839	221,310	0,33	4212,30
	12 meses	28/29	96,6	482,348	842,607	150,540	7,89	2637,00
	18 meses	26/26	100	188,628	301,446	115,520	0,25	1568,81

$\pm$ DE: desviación estándar; \* pM Eeq /g de grasa

Las tablas siguientes muestran los valores de CETE de las fracciones  $\beta$  de las muestras de tejido adiposo.

#### 4.3.3.3. Resultados estadísticos para los valores de CETE $\beta$ (Eeq/mL de disolución)

		n	%	Media*	$\pm$ DE*	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
CETE $\beta$	Intervención	51/54	94,4	122,792	650,664	6,000	0,10	4630,00
	3 meses	38/38	100	22,876	42,458	4,425	0,37	223,00
	6 meses	25/26	96,2	110,258	117,291	62,500	0,37	450,00
	12 meses	28/29	96,6	119,574	216,702	34,708	1,43	950,00
	18 meses	26/26	100	63,201	84,846	29,250	1,00	285,00

$\pm$ DE: desviación estándar; \* pM Eeq/ml de disolución

#### 4.3.3.4. Resultados estadísticos para los valores de CETE $\beta$ (Eeq/g de grasa)

		n	%	Media*	$\pm$ DE*	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
CETE $\beta$	Intervención	51/54	94,4	331,906	1493,434	16,900	0,20	10200,00
	3 meses	38/38	100	147,718	335,454	18,430	0,76	1910,00
	6 meses	25/26	96,2	477,472	544,095	251,790	0,80	1780,00
	12 meses	28/29	96,6	494,346	830,308	221,840	10,06	4032,00
	18 meses	26/26	100	277,032	430,449	108,730	7,18	1619,30

$\pm$ DE: desviación estándar; \* pM Eeq /g de grasa

El análisis de las tablas anteriores permite observar un incremento de la frecuencia de muestras positivas en la fracción alfa desde el inicio (72,2%) hasta el final del seguimiento, momento en el que se alcanza el 100% de positividad. En el caso de CETE  $\beta$ , en todos los periodos se está en torno al 100% de positividad. Estos porcentajes significan que su potencia proliferativa expresada en equivalentes de estradiol fue superior a 0,1pM.

Los valores medios de CETE  $\alpha$  y CETE  $\beta$  oscilaron entre 88,02 y 745,42 pMEeq/g y 147,72 y 494,35 pMEeq/g, respectivamente. Fue a los 3 meses donde se presentó un menor valor tanto de CETE  $\alpha$  como de CETE  $\beta$ , mientras que el mayor valor de CETE  $\alpha$  y CETE  $\beta$  apareció a los 6 y 12 meses, respectivamente. No hemos observado, por otra parte, una tendencia de subida o bajada de los valores de CETE  $\alpha$  y CETE  $\beta$ , con el tiempo.

De forma global, los valores medios de CETE  $\alpha$  resultaron ser, por último, mayores que los de CETE  $\beta$ . Este hecho es importante debido a que es en la fracción alfa donde eluyen los pesticidas organoclorados objeto de nuestro estudio.

#### 4.4. Análisis estadístico bivalente de los compuestos identificados en tejido adiposo tomando como referencia el momento de la intervención y los 3 meses de seguimiento

Se presentan a continuación los resultados del análisis estadístico de la evolución de los niveles tisulares de los diferentes residuos de pesticidas organoclorados en función del tiempo de seguimiento y el efecto de las diferentes características sociodemográficas y clínicas consideradas como variables. En caso de interacción significativa, el efecto de la variable en cuestión no es homogéneo para todos los tiempos, ni el efecto del tiempo es el mismo para las diferentes categorías de esa variable.

##### 4.4.1. Resultados estadísticos para el compuesto o,p'DDT en tejido adiposo

La tabla siguiente muestra las medias y desviaciones estándar geométricas de las concentraciones del pesticida en tejido adiposo, expresadas en ng de residuo por gramo de grasa para cada uno de los tiempos de muestreo: intervención (0) y a los 3, 6, 12 y 18 meses de ésta. Se incluye el resultado estadístico para las comparaciones de las concentraciones estimadas en cada tiempo respecto a la intervención quirúrgica (primera columna) y a la medida efectuada a los tres meses (segunda columna).

t (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
0	45	6,44	1,92		
3	34	2,87	4,63	0,03*	
6	22	3,65	2,42	0,09	0,60
12	20	4,54	1,42	0,18	0,16
18	15	4,12	1,07	0,03*	0,27

\*Significación estadística p<0,05; \*\* Significación estadística p<0,01.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante 3 meses.

Los valores medios de o,p'DDT en grasa fueron significativamente inferiores a los 3 y 18 meses de seguimiento con respecto al instante inicial, al igual que a los 6 meses de seguimiento, aunque en este caso existen sólo indicios de significación (p=0,09). A los 12 meses se observa una disminución no significativa de los valores medios. Con respecto a lo observado a los 3 meses, los valores aumentan a lo largo del seguimiento, pero no alcanza significación estadística.

## Edad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada uno de los rangos de edad en las que se agruparon las pacientes. En la primera tabla se ofrecen los datos del seguimiento completo (0-18 meses) y en la segunda los del seguimiento a partir de los 3 meses.

Edad (años)	n	MG*	± DEG*
33-47	29	3,75	2,66
≥ 47-57	47	3,83	2,80
≥ 57-65	37	4,81	1,98
≥ 65	23	5,73	1,66

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Edad (años)	n	MG*	± DE*
33-47	17	2,56	2,48
≥ 47-57	33	3,19	3,09
≥ 57-65	26	4,79	2,05
≥ 65	15	4,00	1,70

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Edad (años) /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>33-47</b>					
0	12	6,42	2,44		
3	10	1,85	4,17	NS	
6	4	3,59	1,09	NS	NS
12	2	4,44	1,07	NS	NS
18	1	5,61		NS	0,04*
<b>≥ 47-57</b>					
0	14	5,89	2,07		
3	10	4,58	6,70	NS	
6	8	1,38	3,76	NS	NS
12	8	3,70	2,18	NS	NS
18	7	4,18	1,07	NS	NS
<b>≥ 57-65</b>					
0	11	4,85	1,94		
3	9	3,49	6,22	NS	
6	6	8,33	1,11	NS	NS
12	7	5,64	1,11	NS	NS
18	4	3,21	1,12	NS	NS
<b>≥ 65</b>					
0	8	11,22	1,16		
3	5	1,90	2,31	<0,005**	
6	4	7,48	1,73	NS	NS
12	3	4,80	1,04	<0,005**	NS
18	3	5,01	1,01	<0,005**	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada rango de edad**

En las mujeres de edad menor a 65 años los valores medios de o,p'DDT no fueron significativamente diferentes con respecto al instante inicial ( $p = 0,05$ ). En cambio, los valores obtenidos a los 18 meses, difirieron significativamente de los obtenidos a los 3 meses ( $p = 0,04$ ).

En las mujeres de edad mayor a 65 años, los valores medios de o,p'DDT fueron significativamente menores a los 3, 12 y 18 meses de seguimiento con respecto al instante inicial ( $p < 0,001$ ), a diferencia de lo que ocurre frente a 3 meses en que no hubo diferencias significativas a lo largo del seguimiento en las pacientes mayores a 47 años ( $p = 0,14$ ).

### **Comparación entre rangos de edad para cada tiempo**

A los 6 meses de seguimiento, los valores medios de o,p'DDT fueron significativamente más altos en las pacientes de 57 a 65 años que en las pacientes de menor edad ( $p < 0,001$ ).

A los 18 meses los valores medios de o,p'DDT fueron significativamente inferiores en las pacientes de edad comprendida entre 47 y 65 años con respecto a las pacientes de menos de 47 años ( $p = 0,03$ ).

En el tiempo 0, 3 y 12 meses no hubo diferencias significativas entre las pacientes de mayor y menor edad ( $p = 0,09$ ).

### **Ruralidad**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de ruralidad en las que se agruparon las pacientes. En la primera tabla se ofrecen los datos del seguimiento completo (0-18 meses) y en la segunda los del seguimiento a partir de los 3 meses.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	55	3,91	2,83
≥50%	81	4,66	2,00

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	35	2,75	3,25
≥50%	56	4,20	1,93

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

En la comparación realizada respecto del momento de la intervención, la interacción entre el tiempo y la variable porcentaje de ruralidad no fué significativa

(p=0,17). Además, controlando por el tiempo, el efecto de la agricultura sobre los valores medios de o,p'DDT tampoco lo fué (p=0,34), es decir, los valores medios de o,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes rurales y urbanas.

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida, en comparación con los correspondientes al periodo 3 meses. La aplicación del test estadístico demostró la significación (p<0,05) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Ruralidad (% años medio rural)/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DE <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>&lt;50%</b>				
3	16	1,84	6,10	
6	5	2,67	2,92	NS
12	10	4,04	1,89	NS
18	4	5,33	1,00	0,03*
<b>≥50%</b>				
3	18	4,24	3,35	
6	17	4,00	2,39	NS
12	10	5,11	1,08	NS
18	11	3,75	1,08	NS

\* Significación estadística p<0,05; \*\* Significación estadística p<0,01; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de ruralidad**

Las pacientes consideradas como urbanas tuvieron valores medios de o,p'DDT significativamente más altos a los 18 meses que a los 3 (p=0,03). A partir de los 6 meses se objetivó un incremento de dichos valores.

Las pacientes consideradas como rurales no presentaron diferencias significativas a lo largo del seguimiento respecto del tiempo 3 meses (p=0,11).

### **Comparación entre categorías de ruralidad para cada tiempo**

A los 18 meses de seguimiento, las pacientes rurales tuvieron valores medios menores que las pacientes urbanas (p=0,006).



En los demás tiempos las pacientes rurales ofrecieron valores medios de o,p'DDT mayores que las urbanas, aunque no significativos, ( $p=0,16$ ) que las urbanas.

### Nivel de estudios

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de nivel de estudios en las que se agruparon las pacientes. En la primera tabla se ofrecen los datos del seguimiento completo (0-18 meses) y en la segunda los del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nivel de estudios	n	MG*	± DE*
Bajo	89	4,16	2,46
Medio/Alto	47	4,71	2,04

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nivel de estudios	n	MG*	± DEG*
Bajo	62	3,39	2,57
Medio/Alto	29	3,99	2,08

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción entre el tiempo y la variable nivel de estudios no fué significativa ( $p=0,67$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto del nivel de estudios sobre los valores medios de o,p'DDT tampoco lo fué ( $p=0,48$ ). Esto quiere decir que las pacientes no presentan variación de los valores medios de o,p'DDT en función del nivel de estudios.

## Trabajo agrícola

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de trabajo agrícola en que se agruparon las pacientes. En la primera tabla se ofrecen los datos del seguimiento completo (0-18 meses) y en la segunda los del seguimiento a partir de los 3 meses.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	63	4,29	2,14
no	73	4,39	2,47

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	45	3,80	1,98
no	46	3,35	2,91

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable agricultura no fué significativa ( $p=0,29$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto de la agricultura sobre los valores medios de o,p'DDT tampoco lo fué ( $p=0,72$ ), es decir, los valores medios de o,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han trabajado en el sector agrícola y las que sí lo han hecho.

## Aplicación de plaguicidas

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de plaguicidas en las que se agruparon las pacientes. En la primera tabla se ofrecen los datos del seguimiento completo (0-18 meses) y en la segunda los del seguimiento a partir de los 3 meses.

Plaguicidas	n	MG*	± DEG*
si	13	5,99	1,34
no	123	4,19	2,42

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Plaguicidas	n	MG*	± DEG*
si	9	4,98	1,33
no	82	3,44	2,54

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción entre el tiempo y la variable uso de plaguicidas no fué significativa ( $p=0,56$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del uso de plaguicidas sobre los valores medios de o,p'DDT tampoco lo fué ( $p=0,09$ ). Los valores medios de o,p'DDT no varían, pues, de forma significativa entre las pacientes que no han quedado expuestas a los plaguicidas descritos y las que sí lo hicieron.

## Embarazo

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de embarazo en las que se agruparon las pacientes. En la primera tabla se ofrecen los datos del seguimiento completo (0-18 meses) y en la segunda los del seguimiento a partir de los 3 meses.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	115	4,30	2,45
no	21	4,53	1,66

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	76	3,64	2,62
no	15	3,21	1,54

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción entre el tiempo y la variable embarazo no fué significativa ( $p=0,25$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto de haber estado o no embarazada sobre los valores medios de o,p'DDT tampoco lo fué ( $p=0,60$ ), lo que equivale a decir que los valores medios de o,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han estado embarazadas y las que sí lo estuvieron.

## Número de hijos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida en función del número de hijos habido por las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

N° hijos	n	MG*	± DEG*
0	26	3,55	2,25
1	48	4,78	2,05
2	36	3,69	2,79
≥3	26	5,55	2,25

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

N° hijos	n	MG*	± DEG*
0	18	2,66	1,77
1	30	4,00	2,09
2	25	3,09	3,18
≥3	18	4,83	2,79

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción entre el tiempo y la variable n° de hijos no fué significativa ( $p=0,70$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto de un mayor o menor n° de hijos sobre los valores medios de o,p' DDT tampoco lo fué ( $p=0,18$ ), lo que quiere decir que los valores medios de o,p' DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que han tenido más o menos hijos y aquellas que no han tenido ninguno.

## Número de ciclos reproductivos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida en función de los ciclos reproductivos de las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	33	3,51	3,34
≥ 353-396	36	4,41	2,35
≥ 396-432	39	5,92	1,53
≥ 432	28	3,54	2,45

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	23	3,09	3,86
≥ 353-396	24	2,83	2,41
≥ 396-432	25	5,07	1,72
≥ 432	19	3,60	2,05

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida, en comparación con el instante inicial. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Nº Ciclos/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DE <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>206-353</b>				
0 meses	10	4,72	2,51	
3 meses	8	4,19	9,92	NS
6 meses	6	1,63	4,15	NS
12 meses	4	2,23	3,78	NS
18 meses	5	5,27	1,00	NS
<b>353-396</b>				
0 meses	12	10,73	1,26	
3 meses	10	1,80	3,97	NS
6 meses	5	3,59	4,14	NS
12 meses	7	4,27	1,05	<0,001**
18 meses	2	3,54	1,05	<0,001**
<b>396-432</b>				
0 meses	14	7,81	1,21	
3 meses	7	3,53	3,95	NS
6 meses	7	6,48	1,49	NS
12 meses	7	7,24	1,09	NS
18 meses	4	3,31	1,12	<0,005**
<b>≥ 432</b>				
0 meses	9	3,42	4,09	
3 meses	9	2,92	4,51	NS
6 meses	4	4,55	1,06	NS
12 meses	2	4,57	1,00	NS
18 meses	4	4,06	1,11	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de número de ciclos**

Las pacientes con un número de ciclos menor a 353 y mayor de 432 no presentaron diferencias significativas en los valores medios de o,p'DDT en los distintos tiempos con respecto al instante inicial ( $p=0,16$ ).

Las pacientes con un número de ciclos reproductivos comprendido entre 353 y 396 presentaron valores medios significativamente más bajas a los 12 y 18 meses respecto al momento de la intervención ( $p < 0,001$ ). Se observan menores valores a partir de los 3 meses.

Las pacientes con un número de ciclos comprendidos entre 396 y 432 presentaron valores medios significativamente inferiores a los 18 meses de seguimiento ( $p = 0,001$ ). También se observaron menores valores frente a 3 meses.

### **Comparación entre categorías de número de ciclos para cada tiempo**

La única diferencia significativa entre las pacientes que tuvieron un mayor y menor número de ciclos reproductivos es que a los 18 meses de seguimiento aquellas pacientes con número de ciclos de 353 a 432 presentaron valores medios o,p'DDT significativamente inferiores que las que tuvieron menos de 353 ciclos en su etapa reproductiva ( $p = 0,03$ ).

En la comparación frente a 3 meses la interacción entre el tiempo y la variable número de ciclos reproductivos no fué significativa ( $p = 0,19$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto de haber tenido un mayor o menor número de ciclos sobre los valores medios de o,p'DDT tampoco fué significativo ( $p = 0,39$ ), es decir, los valores medios de o,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes según hayan tenido más o menos ciclos.

### **Lactancia materna**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de lactancia en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	91	4,25	2,48
no	45	4,52	1,99

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	60	3,80	2,62
no	31	3,16	2,01

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción entre el tiempo y la variable lactancia no fué significativa ( $p=0,17$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto de haber dado lactancia sobre los valores medios de o,p'DDT tampoco lo fué ( $p=0,49$ ), es decir, los valores medios de o,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han dado lactancia y las que sí.

### Número de meses de lactancia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida en función del número de meses de lactancia dados por las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	45	4,52	1,99
2-13,5	50	3,83	2,85
≥13,5	41	4,84	2,11

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	31	3,16	2,01
2-13,5	34	3,26	2,94
≥13,5	26	4,64	2,27

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.



En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Meses lactancia /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>0</b>					
0	14	9,97	1,26		
3	12	2,14	3,36	<0,05	
6	7	2,81	2,08	<0,05	NS
12	7	5,80	1,10	<0,05	NS
18	5	4,03	1,09	<0,05	<0,05*
<b>2-13,5</b>					
0	16	5,37	2,61		
3	13	1,96	7,93	NS	
6	8	6,40	1,35	NS	NS
12	7	2,84	2,10	NS	NS
18	6	4,70	1,04	NS	NS
<b>≥13,5 meses</b>					
0	15	5,21	1,95		
3	9	7,31	2,41	NS	
6	7	2,48	5,32	NS	NS
12	6	5,92	1,08	NS	NS
18	4	3,46	1,12	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.  
<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de número de meses de lactancia**

Las pacientes que no han dado ningún mes de lactancia presentaron valores medios de o,p'DDT significativamente inferiores a partir de los 3 meses de seguimiento con respecto al instante inicial ( $p < 0,05$ ). En la comparación frente a 3 meses, los valores medios de o,p'DDT fueron significativamente superiores a los 12 meses de seguimiento ( $p < 0,05$ ).

Las pacientes que han dado lactancia (más de 2 meses) no presentaron diferencias significativas a lo largo del seguimiento con respecto al tiempo 0 y 3 ( $p = 0,09$ ).

### Comparación entre categorías de número de meses de lactancia para cada tiempo

No hay diferencias significativas entre las pacientes que han dado lactancia más o menos meses y aquellas que no han dado ( $p=0,08$ ).

### **IMC en el momento de la intervención**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de IMC en el momento de la intervención en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	36	4,67	2,01
≥ 24,6-28,8	24	2,88	3,17
≥ 28,8-31,9	29	4,73	2,57
≥ 31,9	33	4,63	2,66

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	23	3,45	2,28
≥ 24,6-28,8	15	3,54	2,37
≥ 28,8-31,9	19	3,46	3,32
≥ 31,9	21	3,00	3,34

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

En la comparación realizada respecto del momento de la intervención, la interacción entre el tiempo y la variable IMC en la intervención no fué significativa ( $p=0,15$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto de presentar un mayor o menor IMC en el momento de la intervención sobre los valores medios de o,p'DDT tampoco fué significativo ( $p=0,49$ ), es decir, no hay diferencias significativas en los valores medios de o,p'DDT en las pacientes que presentan un mayor o menor IMC en la intervención.

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida, en comparación con los correspondientes al periodo 3 meses. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )/ Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>19,8-24,6</b>				
3	9	2,44	3,38	
6	4	3,20	8,88	NS
12	7	4,81	1,12	NS
18	3	4,92	1,01	NS
<b>≥ 24,6-28,8</b>				
3	5	1,29	5,61	
6	4	8,53	1,08	0,01*
12	2	7,22	1,13	0,02*
18	4	3,62	1,09	NS
<b>≥ 28,8-31,9</b>				
3	6	5,99	9,72	
6	6	2,55	2,34	NS
12	4	2,34	3,86	NS
18	3	3,58	1,22	NS
<b>≥ 31,9</b>				
3	13	2,93	4,87	
6	5	2,14	2,57	NS
12	2	6,38	1,42	NS
18	1	4,87		NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses..

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de IMC en la intervención**

Las pacientes de IMC en la intervención de 24,6 a 28,8 presentaron valores medios de o,p'DDT significativamente mayores a los 6 y 12 meses de seguimiento con respecto a los 3 meses ( $p = 0,02$ ).

En el resto de categorías de IMC en el instante inicial no hubo diferencias significativas entre tiempos ( $p = 0,19$ ).

### Comparación entre categorías de IMC en la intervención para cada tiempo

No hubo diferencias significativas entre las pacientes de mayor o menor IMC en la intervención, en la comparación de cada uno de los tiempos con el instante 3 meses ( $p=0,19$ ).

### IMC

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de IMC en cualquier instante en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	33	5,07	1,85
≥ 26.2-29.4	29	3,04	3,20
≥ 29.4-32.8	33	4,42	2,76
≥ 32.8	27	4,70	2,51

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	19	3,92	2,14
≥ 26.2-29.4	19	3,06	2,48
≥ 29.4-32.8	22	3,31	3,62
≥ 32.8	18	3,14	2,99

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción entre el tiempo y la variable IMC en cualquier instante no fué significativa ( $p=0,40$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto de presentar un mayor o menor IMC sobre los valores medios de o,p'DDT tampoco lo fué ( $p=0,41$ ), es decir, los valores medios de o,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes según tengan un mayor o menor IMC.

## Diagnóstico anatomopatológico

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de diagnóstico anatomopatológico en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Diagnóstico anatomo-patológico	n	MG*	± DEG*
<b>Estadio I + II</b>	105	4,32	2,40
<b>Estadio III</b>	31	4,41	2,03

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Diagnóstico anatomo-patológico	n	MG*	± DEG*
<b>Estadio I + II</b>	70	3,64	2,40
<b>Estadio III</b>	21	3,34	2,44

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Diagnóstico anatomopatológico/					
Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	35	6,08	2,25		
3	28	3,15	4,41	NS	
6	18	3,11	2,74	NS	NS
12	13	5,46	1,08	NS	NS
18	11	4,18	1,05	NS	NS
<b>no</b>					
0	10	7,89	1,10		
3	6	1,83	7,08	NS	
6	4	7,44	1,05	NS	NS
12	7	3,23	2,32	NS	NS
18	4	3,94	1,16	0,006**	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de diagnóstico anatomopatológico**

En las pacientes de estadio I y II no hubo diferencias significativas en los valores medios de o,p'DDT entre los distintos tiempos y el tiempo 0 ( $p=0,09$ ).

En las pacientes de estadio III los valores medios fueron significativamente más bajos a los 18 meses que en el tiempo 0 ( $p=0,006$ ).

Se observa que en los dos grupos de pacientes existen menores valores a lo largo del seguimiento con respecto al instante inicial.

En la comparación frente a 3 meses no hubo diferencias significativas en los valores medios de o,p'DDT entre tiempos tanto en las pacientes con mayor estadio tumoral como en las de menor ( $p=0,07$ ).

### **Comparación entre categorías de estadio tumoral para cada tiempo**

A los 6 meses, las pacientes de estadio III presentaron valores medios significativamente mayores que las pacientes de menor estadio ( $p=0,02$ ). En el resto de tiempos no hubo diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes ( $p=0,27$ ).

## **Quimioterapia preoperatoria**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de quimioterapia pre-operatoria en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	15	2,65	2,79
no	121	4,61	2,22

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	9	2,24	2,99
no	82	3,76	2,33

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida, en comparación con el instante inicial. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT pre/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	6	3,41	2,88	
3	6	1,53	4,33	NS
6	2	4,33	1,13	NS
12	1	5,75		NS
18	0			
<b>no</b>				
0	39	7,11	1,78	
3	28	3,28	4,71	NS
6	20	3,59	2,63	NS
12	19	4,49	1,44	NS
18	15	4,12	1,07	0,008**

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT previa**

No hubo diferencias significativas entre los distintos tiempos del seguimiento y el tiempo 0 para las pacientes que han recibido QT previa a la intervención ( $p = 0,37$ ).

Las pacientes que no han recibido QT previa presentaron valores medios de o,p'DDT significativamente inferiores a los 18 meses de seguimiento ( $p = 0,008$ ). En el resto de tiempos la disminución no fue significativa ( $p = 0,05$ ).

### **Comparación entre categorías de QT previa para cada tiempo**

No hubo diferencias significativas entre las pacientes que han recibido QT previa y las que no fueron tratadas, en ninguno de los tiempos de seguimiento ( $p = 0,20$ ).

En la comparación realizada respecto de los tres meses de seguimiento, la interacción entre el tiempo y la variable QT pre-operatoria no fue significativa ( $p = 0,40$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto de haber recibido o no QT pre-operatoria sobre los valores medios de o,p'DDT tampoco lo fue ( $p = 0,40$ ), es decir, los valores medios

de o,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido QT pre-operatoria y las que sí lo han hecho.

### Quimioterapia post-operatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de quimioterapia post-operatoria en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	103	4,01	2,61
no	33	5,54	1,50

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	68	3,28	2,75
no	23	4,59	1,54

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción entre el tiempo y la variable QT post-operatoria no fué significativa ( $p=0,35$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto de haber recibido o no QT post-operatoria sobre los valores medios de o,p'DDT tampoco lo fué ( $p=0,09$ ), es decir, los valores medios de o,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido QT post-operatoria y las que sí lo han hecho.



## Radioterapia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de radioterapia en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	110	4,03	2,41
no	23	6,41	1,88

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	72	3,24	2,49
no	17	5,51	2,02

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción entre el tiempo y la variable radioterapia no fué significativa ( $p=0,41$ ). Sin embargo, controlando por el tiempo, el efecto de haber recibido radioterapia sobre los valores medios de o,p' DDT sí lo fué, en el sentido de que las pacientes que no han recibido radioterapia presentaron valores medios significativamente mayores que aquellas que sí han sido tratadas ( $p=0,004$ ).

## Receptor de estrógenos (RE)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de expresión de RE en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
Intensa	55	4,26	1,81
Moderada	49	3,23	3,38
Baja/ Negativa	32	7,03	1,66

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	36	3,58	1,80
<b>Moderada</b>	33	2,51	3,51
<b>Baja/ Negativa</b>	22	6,03	1,81

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Expresión de RE /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>Intensa</b>					
0	19	5,95	1,74		
3	14	2,89	2,68	NS	
6	8	3,44	2,38	NS	NS
12	7	5,56	1,01	NS	NS
18	7	3,69	1,11	NS	NS
<b>Moderada</b>					
0	16	5,43	2,74		
3	14	1,57	7,55	NS	
6	7	3,12	2,40	NS	NS
12	8	3,65	2,27	NS	NS
18	4	4,19	1,04	NS	NS
<b>Baja/ Negativa</b>					
0	10	9,85	1,31		
3	6	11,46	1,89	NS	
6	7	4,57	3,18	NS	NS
12	5	4,86	1,12	<0,05*	NS
18	4	4,91	1,06	<0,05*	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de RE**

Las pacientes con intensidad de expresión de RE baja o negativa presentaron valores medios de o,p'DDT significativamente inferiores a partir de los 12 meses de seguimiento con respecto al tiempo 0 ( $p=0,02$ ).

El resto de las pacientes no presentaron diferencias significativas en cuanto a los valores de o,p'DDT en los distintos tiempos del seguimiento y el tiempo 0 (p=0,10).

En la comparación frente a 3 meses, no hubo diferencias significativas en los valores de o,p'DDT en las comparaciones entre los distintos tiempos del seguimiento (p=0,07).

### **Comparación entre categorías de RE para cada tiempo**

A los 3 meses de seguimiento las pacientes con expresión baja o negativa de RE presentaron valores medios de o,p'DDT significativamente superiores a las pacientes con expresión alta de RE (p=0,02).

En el resto de tiempos no hubo diferencias significativas entre las pacientes que expresan más o menos el RE (p=0,21).

### **Receptor de progesterona (RPg)**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de expresión de RPg en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	19	4,78	1,90
<b>Moderada</b>	45	3,47	2,84
<b>Baja</b>	36	6,15	1,54
<b>Negativa</b>	36	3,84	2,78

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	12	3,52	2,16
<b>Moderada</b>	28	2,64	2,87
<b>Baja</b>	26	5,01	1,54
<b>Negativa</b>	25	3,53	3,19

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Expresión de RPg / Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>Intensa</b>					
0	7	8,05	1,30		
3	5	2,39	4,06	NS	
6	4	5,70	1,72	NS	NS
12	2	5,04	1,01	NS	NS
18	1	1,74		<0,001**	NS
<b>Moderada</b>					
0	17	5,44	2,50		
3	11	1,80	5,52	NS	
6	5	3,22	3,63	NS	NS
12	7	2,91	2,05	NS	NS
18	5	4,39	1,10	NS	NS
<b>Baja</b>					
0	10	10,52	1,32		
3	8	4,46	3,20	NS	
6	6	6,24	1,28	NS	NS
12	7	5,68	1,14	NS	NS
18	5	3,87	1,03	<0,001**	NS
<b>Negativa</b>					
0	11	4,65	2,16		
3	10	3,67	6,92	NS	
6	7	1,95	3,70	NS	NS
12	4	6,36	1,13	NS	NS
18	4	5,09	1,00	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0;

<sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de RPg**

Las pacientes que tienen una expresión alta y baja de RPg presentaron valores medios de o,p'DDT significativamente más bajos a los 18 meses que a los 0 meses ( $p < 0,001$ ).

Las pacientes con expresión moderada y negativa de RPg no presentaron diferencias significativas en los valores medios de o,p'DDT entre los distintos tiempos y el tiempo 0 ( $p=0,23$ ).

En la comparación frente a 3 meses, no hubo diferencias significativas en los valores medios de o,p'DDT entre los distintos tiempos y los 3 meses ( $p=0,28$ ).

#### **Comparación entre categorías de RPg para cada tiempo**

A los 18 meses, las pacientes con expresión moderada, baja y negativa de RPg presentaron valores medios de o,p'DDT significativamente más altos que las pacientes con expresión alta ( $p<0,001$ ).

En el resto de tiempos no hubo diferencias significativas ( $p=0,19$ ).

#### 4.4.2. Resultados estadísticos para el compuesto p,p'DDT en tejido adiposo

La tabla siguiente muestra las medias y desviaciones estándar geométricas de las concentraciones del pesticida en tejido adiposo, expresadas en ng de residuo por gramo de grasa para cada uno de los tiempos de muestreo: intervención (0) y a los 3, 6, 12 y 18 meses de ésta. Se incluye el resultado estadístico para las comparaciones de las concentraciones estimadas en cada tiempo respecto a la intervención quirúrgica (primera columna) y a la medida efectuada a los tres meses (segunda columna).

t (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
0	47	11,38	11,00		
3	33	9,44	18,21	0,69	
6	19	5,18	15,79	0,12	0,40
12	21	2,21	31,71	0,02*	0,05
18	17	12,38	7,66	0,89	0,69

\*Significación estadística p<0,05; \*\* Significación estadística p<0,01.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante 3 meses.

Los valores medios de p,p'DDT en grasa disminuyeron a lo largo del seguimiento hasta los 18 meses, en que se observó un aumento de los valores, con respecto al instante inicial y el tiempo 3, pero sólo alcanzaron la significación a los 12 meses con respecto a la intervención. A los 12 meses de seguimiento con respecto a los 3, y a los 6 meses con respecto a la intervención, existían indicios de significación.

#### Edad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada uno de los rangos de edad en los que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Edad (años)	n	MG*	± DEG*
33-47	29	5,16	23,53
≥ 47-57	47	5,71	19,89
≥ 57-65	36	12,15	11,05
≥ 65	25	10,88	11,60

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Edad (años)	n	MG*	± DE*
33-47	17	4,19	34,05
47-57	34	5,72	14,87
57-65	23	7,40	24,41
> 65	16	8,99	18,78

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Edad (años) /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>33-47</b>					
0	12	6,92	16,90		
3	10	2,82	53,95	NS	
6	4	8,07	23,57	NS	NS
12	2	2,65	795,28	NS	NS
18	1	39,99		0,01*	0,01*
<b>≥ 47-57</b>					
0	13	5,71	56,79		
3	10	10,54	18,93	NS	
6	8	0,90	8,80	<0,05*	<0,05*
12	9	4,20	14,21	NS	NS
18	7	29,13	1,18	NS	NS
<b>≥ 57-65</b>					
0	13	29,24	1,64		
3	9	24,23	7,10	NS	
6	3	26,24	1,34	NS	NS
12	6	0,56	25,31	0,001**	0,001**
18	5	8,96	9,91	NS	NS
<b>≥ 65</b>					
0	9	15,26	5,77		
3	4	17,61	2,45	NS	
6	4	32,34	1,46	NS	NS
12	4	3,70	294,25	NS	NS
18	4	3,10	152,91	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### *Comparación entre tiempos para cada rango de edad*

En las pacientes de menor edad (33-47 años) los valores medios de p,p'DDT fueron significativamente más altos a los 18 meses que en el instante inicial y 3 meses ( $p=0,01$ ).

En las pacientes pertenecientes de edades comprendidas entre 47 y 57 años, los valores medios de p,p'DDT fueron significativamente inferiores a los 6 meses de seguimiento con respecto al instante 0 y 3 ( $p=0,03$ )

En las pacientes de edades comprendidas entre 57 y 65 años, los valores medios fueron significativamente inferiores a los del instante 0 y 3, a los 12 meses de seguimiento ( $p=0,001$ ).

En la pacientes mayores de 65 años, no hubo diferencias significativas entre los distintos tiempos y el tiempo 0 y 3 meses ( $p=0,27$ ).

### **Comparacion entre rangos de edad para cada tiempo**

No hubo diferencias significativas en los valores medios de p,p'DDT entre las pacientes de mayor y de menor edad ( $p=0,05$ ) en ninguno de los tiempos.

### **Ruralidad**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de ruralidad en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	51	9,67	19,73
≥50%	85	6,64	14,93

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	32	8,49	23,02
≥50%	58	5,27	17,49

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría



En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Ruralidad (% años medio rural)/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DE <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>&lt;50%</b>					
0	19	12,04	17,15		
3	16	9,78	24,65	NS	
6	5	1,64	63,67	NS	NS
12	8	10,10	21,54	0,02*	NS
18	3	38,85	1,30	NS	NS
<b>≥50%</b>					
0	27	10,93	9,70		
3	17	9,13	16,41	NS	
6	14	7,82	8,99	NS	NS
12	13	0,87	15,30	NS	NS
18	14	9,69	9,81	NS	0,03*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de ruralidad**

Las pacientes consideradas como rurales presentaron valores medios de p,p'DDT significativamente más bajos a los 12 meses de seguimiento que en el instante inicial ( $p = 0,015$ ). En el resto de tiempos la disminución no fué significativa ( $p = 0,77$ ).

Las pacientes consideradas como urbanas no presentaron diferencias significativas entre tiempos y el tiempo 0 ( $p = 0,09$ ). En la comparación frente a 3 meses, las pacientes tenían valores medios de p,p'DDT significativamente mayores a los 18 meses de seguimiento que a los 3 meses ( $p = 0,03$ ).

### **Comparación entre categorías de ruralidad para cada tiempo**

A los 12 y 18 meses, los valores medios de p,p'DDT fueron significativamente menores en las pacientes rurales que en las urbanas ( $p = 0,04$ ). En el resto de tiempos no hubo diferencias significativas entre pacientes ( $p = 0,23$ ).

## Nivel de estudios

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de nivel de estudios en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Nivel de estudios	n	MG*	± DE*
Bajo	92	8,35	16,70
Medio/Alto	44	6,36	16,72

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nivel de estudios	n	MG*	± DEG*
Bajo	63	6,86	20,03
Medio/Alto	27	5,01	18,53

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

En la comparación realizada respecto del momento de la intervención, la interacción entre el tiempo y la variable nivel de estudios no fué significativa ( $p=0,89$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto del nivel de estudios sobre los valores medios del p,p'DDT tampoco lo fué ( $p=0,47$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDT no varían entre las pacientes de mayor y menor nivel de estudios.

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida, en comparación con los correspondientes al periodo 3 meses. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Nivel estudios/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>Bajo</b>				
3	21	17,34	9,18	
6	13	5,45	17,22	NS
12	16	1,92	37,98	0,007**
18	13	9,25	12,01	NS
<b>Medio/Alto</b>				
3	12	3,26	31,19	
6	6	4,64	22,05	NS
12	5	3,50	32,14	NS
18	4	31,98	1,14	0,006**

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de nivel de estudios**

Las pacientes con un nivel bajo de estudios tenían valores medios de p,p'DDT significativamente menores a los 12 meses que a los 3 ( $p = 0,007$ ). Se observaron menores valores a partir de los 6 meses de seguimiento.

Por el contrario, las pacientes con un nivel medio/alto de estudios presentaron valores medios de p,p'DDT significativamente mayores a los 18 meses ( $p = 0,006$ ).

### **Comparación entre categorías de nivel de estudios para cada tiempo**

No hubo diferencias significativas en los valores medios de p,p'DDT entre las pacientes en función de su nivel de estudios para los distintos tiempos ( $p = 0,06$ ).

## Trabajo agrícola

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de trabajo agrícola en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	63	5,63	18,55
no	73	9,96	14,36

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	45	4,72	20,82
no	45	8,25	17,36

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción entre el tiempo y la variable agricultura no fué significativa ( $p=0,26$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto de la agricultura sobre los valores medios de p,p'DDT tampoco lo fué ( $p=0,24$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han trabajado en el sector de la agricultura y las que sí lo han hecho.

## Aplicación de plaguicidas

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de utilización de plaguicidas en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Plaguicidas	n	MG*	± DEG*
si	10	2,87	19,29
no	126	8,26	16,01

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Plaguicidas	n	MG*	± DEG*
si	6	5,25	32,65
no	84	6,32	19,18

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Plaguicidas/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	4	1,16	8,67		
3	3	6,00	97,34	NS	
6	2	21,95	2,36	<0,001**	NS
12	1	0,20		NS	0,020
18	0				
<b>no</b>					
0	42	14,13	9,52		
3	30	9,88	17,72	NS	
6	17	4,37	18,26	0,03*	NS
12	20	2,50	32,42	0,01*	NS
18	17	12,38	7,66	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de aplicación de plaguicidas**

En el caso de las pacientes que sí han estado en contacto con plaguicidas tan sólo se alcanzó significación a los 6 meses, en el sentido de que los valores medios del p,p'DDT fueron superiores a los valores medios en el instante inicial ( $p < 0,001$ ). En la comparación frente a 3, los valores medios del p,p'DDT fueron significativamente inferiores a los 12 meses ( $p = 0,02$ ).

En el caso de las pacientes que no han utilizado plaguicidas, los valores medios a los 6 y 12 meses fueron significativamente inferiores a los valores en el instante 0 ( $p = 0,03$ ). En la comparación frente a 3 meses, no hubo diferencias significativas en los valores medios del p,p'DDT entre los distintos tiempos ( $p = 0,07$ ).

### Comparación entre categorías de aplicación de plaguicidas para cada tiempo

En el momento de la intervención y a los 12 meses de seguimiento, los valores medios de p,p'DDT fueron significativamente superiores en las pacientes que no han estado en contacto con plaguicidas que en las que sí han estado expuestas ( $p=0,012$ ).

### **Embarazo**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de embarazo en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

<b>Embarazo</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	116	8,98	15,10
<b>no</b>	20	3,01	19,10

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

<b>Embarazo</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	76	7,13	17,86
<b>no</b>	14	3,02	25,51

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Embarazo/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	40	13,89	10,11		
3	27	14,25	13,12	NS	
6	17	4,26	17,96	<0,05*	NS
12	19	2,08	27,63	<0,05*	0,02*
18	13	20,21	2,98	NS	NS
<b>no</b>					
0	6	3,00	16,24		
3	6	1,48	14,41	NS	
6	2	27,53	1,40	<0,05*	<0,05*
12	2	4,02	8092,92	NS	NS
18	4	2,52	72,99	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de embarazo**

En el caso de las pacientes que han estado embarazadas los valores medios del p,p'DDT fueron significativamente inferiores a los 6 y 12 meses con respecto al instante inicial ( $p=0,03$ ). En la comparación frente a 3 meses, los valores tan sólo fueron significativamente menores a los 12 meses ( $p=0,02$ ).

En el caso de las pacientes que no han estado embarazadas los valores medios del p,p'DDT a los 6 meses fueron significativamente superiores a los del momento de la intervención y el tiempo 3 ( $p=0,04$ ).

### **Comparación entre categorías de embarazo para cada tiempo**

A los 3 meses de seguimiento, las pacientes que no han estado embarazadas tenían valores medios de p,p'DDT significativamente menores que aquellas que sí lo han estado ( $p=0,02$ ), por el contrario, a los 6 meses, aquellas pacientes que no han estado embarazadas presentaban valores medios mayores que las que sí han estado ( $p=0,01$ ).

## Número de hijos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida en función del número de hijos habido por las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

N° hijos	n	MG*	± DEG*
0	27	3,81	21,49
1	51	7,13	11,93
2	34	14,32	13,79
≥3	24	7,98	25,82

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

N° hijos	n	MG*	± DEG*
0	19	3,64	32,72
1	33	5,56	10,32
2	22	10,63	26,79
≥3	16	7,23	27,78

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción entre el tiempo y la variable número de hijos no fué significativa ( $p=0,98$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto de haber tenido un mayor o menor número de hijos sobre los valores medios de p,p' DDT tampoco lo fué ( $p=0,07$ ), lo que quiere decir que los valores medios de p,p' DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que han tenido más o menos hijos y aquellas que no han tenido ninguno.



## Número de ciclos reproductivos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida en función de los ciclos reproductivos de las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	36	7,24	24,10
≥ 353-396	34	7,51	16,13
≥ 396-432	35	7,73	19,73
≥ 432	31	8,21	11,70

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	25	7,57	20,57
≥ 353-396	22	4,21	18,93
≥ 396-432	22	6,49	23,84
≥ 432	21	7,20	19,45

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Nº de ciclos /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>206-353</b>					
0	11	6,54	48,07		
3	10	11,43	20,73	NS	
6	5	0,47	6,25	0,01*	0,01*
12	4	9,64	29,98	NS	NS
18	6	32,78	1,23	NS	NS
<b>≥ 353-396</b>					
0	12	21,69	5,92		
3	9	16,60	5,71	NS	
6	4	6,23	14,53	NS	NS
12	5	0,49	7,46	<0,001**	<0,001**
18	4	1,91	29,63	<0,05*	NS
<b>≥ 396-432</b>					
0	13	10,40	16,85		
3	6	6,46	45,27	NS	
6	6	23,46	1,50	NS	NS
12	8	3,22	90,45	NS	NS
18	2	2,29	383,53	NS	NS
<b>≥ 432</b>					
0	10	10,83	4,66		
3	8	5,23	64,26	NS	
6	4	8,95	31,82	NS	NS
12	4	1,58	17,35	NS	NS
18	5	33,80	1,05	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de número de ciclos**

En el caso de las pacientes con el menor número de ciclos (206-353), los valores medios de p,p'DDT a los 6 meses fueron significativamente inferiores a los valores medios en el instante 0 y 3 ( $p = 0,01$ ).

Las pacientes con un número de ciclos comprendidos entre 353 y 396 presentaron a los 12 y 18 meses de seguimiento valores significativamente inferiores con respecto al instante inicial ( $p < 0,05$ ). Con respecto a los 3 meses, las pacientes presentaron a los 12

meses de seguimiento valores significativamente menores que en el instante 3 ( $p < 0,001$ ). A los 18 meses los valores también fueron menores pero no significativamente.

Las pacientes con nº de ciclos mayor de 396 no presentaron diferencias significativas en los valores medios de p,p'DDT entre los distintos tiempos y el tiempo 0 y 3 ( $p = 0,06$ ).

### **Comparación entre categorías de número de ciclos para cada tiempo**

A los 6 meses de seguimiento las pacientes con nº de ciclos mayor a 353 presentaron valores medios de p,p'DDT significativamente mayores que las pacientes con menor nº de ciclos ( $p < 0,05$ ).

En el resto de tiempos no hubo diferencias significativas entre las pacientes que han tenido mayor y menor nº de ciclos ( $p = 0,05$ ).

### **Lactancia materna**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de lactancia en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	94	8,16	16,07
no	42	6,60	18,47

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	61	6,55	20,99
no	29	5,64	17,29

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción entre el tiempo y la variable lactancia no fué significativa ( $p = 0,33$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto de haber dado lactancia sobre los valores medios de p,p'DDT tampoco lo fué ( $p = 0,73$ ), lo que quiere decir que los valores medios de p,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han dado lactancia y las que sí lo han hecho.

## Número de meses de lactancia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida en función del número de meses de lactancia que han dado las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	42	6,60	18,47
2-13,5	51	8,55	20,17
≥13,5	43	7,72	13,05

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	29	5,64	17,29
2-13,5	34	7,42	21,85
≥13,5	27	5,59	21,92

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción entre el tiempo y la variable número de meses de lactancia no fué significativa ( $p=0,16$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto de haber dado lactancia un mayor o menor número de meses sobre los valores medios de p,p'DDT tampoco lo fué ( $p=0,81$ ), lo que quiere decir que los valores medios de p,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que han dado lactancia a sus hijos un mayor o menor número de meses y aquellas que no han lactado ningún mes.

## IMC en el momento de la intervención

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de IMC en el momento de la intervención en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	33	4,13	27,29
≥ 24,6-28,8	25	14,81	9,15
≥ 28,8-31,9	33	8,45	19,71
≥ 31,9	35	8,46	12,63

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	20	1,95	29,92
≥ 24,6-28,8	16	13,38	10,75
≥ 28,8-31,9	21	6,59	29,61
≥ 31,9	23	10,82	9,79

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )/ Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>19,8-24,6</b>					
0	13	13,08	9,47		
3	10	2,49	35,31	NS	
6	3	6,39	136,51	NS	NS
12	4	0,67	18,46	0,02*	NS
18	3	1,10	78,28	NS	NS
<b>≥ 24,6-28,8</b>					
0	9	17,73	8,67		
3	5	5,38	143,34	NS	
6	4	33,79	1,17	NS	NS
12	3	4,99	51,43	NS	NS
18	4	34,63	1,13	NS	NS
<b>≥ 28,8-31,9</b>					
0	12	13,06	10,49		
3	5	60,94	1,12	<0,05*	
6	4	0,55	7,95	<0,05*	<0,05*
12	7	3,80	54,13	NS	<0,05*
18	5	11,14	14,71	NS	NS
<b>≥ 31,9</b>					
0	12	5,29	22,01		
3	12	16,87	6,21	NS	
6	5	2,90	24,31	NS	NS
12	3	8,12	214,86	NS	NS
18	3	21,95	1,11	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de IMC en la intervención**

Las pacientes más delgadas en el momento de la intervención tenían valores medios de p,p'DDT menores a partir de los 3 meses de seguimiento con respecto al instante 0, pero tan sólo se alcanzó la significación a los 12 meses ( $p = 0,02$ ). En la comparación frente a 3 meses, los resultados fueron diferentes porque a los 0 meses el IMC es muy alto. No hubo diferencias significativas entre tiempos y el tiempo 3 ( $p = 0,17$ ).

Las pacientes con IMC en la intervención de 28,8 a 31,9 presentaron valores medios de p,p'DDT significativamente superiores a los de la intervención a los 3 meses de seguimiento y significativamente inferiores a los 6 (p=0,03). Frente a 3 meses, las pacientes tenían valores significativamente inferiores a los de los 3 meses, a los 6 y 12 meses de seguimiento (p=0,01).

Las pacientes con IMC en la intervención de 24,6 a 28,8 y mayor a 31,9 no presentaron diferencias significativas entre tiempos y el tiempo 0 y 3 (p=0,06).

### **Comparación entre categorías de IMC en la intervención para cada tiempo**

Las diferencias radican en que a los 3 meses de seguimiento, los valores medios de p,p'DDT fueron más altos en las pacientes de IMC en la intervención de 28,8 a 31,9 que en aquellas de IMC en la intervención menor a 19,8 (p<0,001).

## **IMC**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de IMC en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
< 26,2	32	4,54	26,07
≥ 26.2-29.4	29	14,36	10,23
≥ 29.4-32.8	31	11,52	15,34
≥ 32.8	34	5,49	15,28

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
< 26,2	18	2,51	31,79
≥ 26.2-29.4	19	8,91	17,92
≥ 29.4-32.8	18	15,03	19,01
≥ 32.8	25	5,43	13,91

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )/ Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>&lt;26,2</b>					
0	14	9,70	14,87		
3	10	2,49	35,31	NS	
6	2	36,08	2,31	NS	<0,05*
12	3	1,00	48,78	NS	NS
18	3	1,10	78,28	NS	NS
<b>≥ 26,2-29,4</b>					
0	10	35,57	2,15		
3	5	5,38	143,34	NS	
6	5	12,11	15,62	NS	NS
12	4	2,23	50,44	NS	NS
18	5	32,77	1,10	NS	NS
<b>≥ 29,4-32,8</b>					
0	13	7,96	12,52		
3	8	63,05	1,07	<0,05*	
6	4	0,55	7,95	<0,01**	<0,05*
12	3	50,84	1,16	<0,05*	NS
18	3	7,92	163,72	NS	NS
<b>≥ 32,8</b>					
0	9	5,66	28,47		
3	9	10,67	7,65	NS	
6	5	2,90	24,31	NS	NS
12	7	1,73	46,32	NS	NS
18	4	19,31	1,11	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de IMC**

En las pacientes que en algún instante presentan valores de IMC de 29,4 a 32,8 se observó un aumento significativo de los valores medios de p,p'DDT a los 3 y 12 meses de seguimiento con respecto al momento de la intervención ( $p < 0,05$ ). En esta categoría de IMC los valores fueron significativamente más bajos a los 6 meses de seguimiento que en el momento de la intervención ( $p < 0,01$ ).



En la comparación frente a 3 meses, las pacientes que en algún instante presentan los valores de IMC más bajos y de 29,4 a 32,8, tenían, a los 6 meses de seguimiento, valores medios de p,p'DDT significativamente mayores y menores, respectivamente, que a los 3 meses ( $p < 0,05$ ).

### **Comparación entre categorías de IMC para cada tiempo**

Las pacientes que en algún instante presentan valores de IMC de 29,4 a 32,8 presentaron, a los 3 y 12 meses del seguimiento, valores medios de p,p'DDT significativamente más altos que las pacientes con IMC menor a 26,2, ( $p < 0,01$ ). A los 6 meses, las pacientes que presentan valores de IMC superiores a 29,4 presentaron valores medios de p,p'DDT significativamente menores que aquellas pacientes de IMC menor a 26,2 ( $p < 0,05$ ). Por último, a los 18 meses de seguimiento, las pacientes de IMC de 26,2 a 29,4 y mayor a 32,8 tenían valores medios de p,p'DDT significativamente mayores que aquellas de IMC menor a 26,2 ( $p < 0,05$ ).

### **Diagnóstico anatomopatológico**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de diagnóstico anatomopatológico en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

<b>Diagnóstico anatomo-patológico</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>Estadio I + II</b>	106	7,65	15,42
<b>Estadio III</b>	31	7,72	20,95

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

<b>Diagnóstico anatomo-patológico</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>Estadio I + II</b>	69	6,15	17,92
<b>Estadio III</b>	21	6,53	27,65

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción entre el tiempo y la variable diagnóstico anatomopatológico no fué significativa ( $p = 0,63$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto de presentar un mayor o menor estadio tumoral sobre los valores medios de p,p'DDT tampoco lo fué ( $p = 0,59$ ), es

decir, los valores medios de p,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que presentan un mayor o menor estadio tumoral.

### Quimioterapia preoperatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de quimioterapia pre-operatoria en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	19	3,09	25,42
no	118	8,88	14,29

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	12	2,48	35,73
no	78	7,18	16,85

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT pre/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	7	4,47	20,58		
3	6	0,94	21,11	NS	
6	3	6,64	102,18	NS	NS
12	2	2,65	795,28	NS	NS
18	1	39,99		<0,05*	<0,05*
<b>no</b>					
0	40	13,40	9,68		
3	27	15,77	9,33	NS	
6	16	4,94	14,69	NS	NS
12	19	2,17	32,06	<0,01*	<0,01*
18	16	11,51	8,36	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.  
<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT previa**

En el caso de las pacientes que han recibido QT previa se alcanzó la significación a los 18 meses de seguimiento, en el sentido de que los valores medios de p,p'DDT fueron mayores a los del instante inicial y 3 meses ( $p = 0,02$ ).

En el caso de las pacientes que no han recibido QT previa los valores disminuyeron a partir de los 6 meses siendo a los 12 meses de seguimiento cuando los valores medios de p,p'DDT fueron significativamente inferiores a los valores en el instante inicial y 3 meses ( $p = 0,009$ ).

### **Comparación entre categorías de QT previa para cada tiempo**

A los 3 meses las pacientes que no han recibido QT previa tenían valores medios de p,p'DDT significativamente superiores que las pacientes que sí la han recibido ( $p = 0,008$ ), mientras que a los 18 meses fueron las pacientes que sí son tratadas las que tenían valores más altos ( $p = 0,02$ ).

## Quimioterapia post-operatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de quimioterapia post-operatoria en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	105	7,21	17,86
no	32	9,39	12,33

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	68	5,86	20,28
no	22	7,56	17,80

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT post/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	37	10,53	13,62		
3	28	8,17	25,95	NS	
6	14	2,73	17,98	<0,05*	NS
12	15	2,04	29,39	<0,05*	NS
18	11	28,25	1,13	<0,05*	<0,05*
<b>no</b>					
0	10	15,12	5,75		
3	5	21,17	2,13	NS	
6	5	31,26	1,33	NS	NS
12	6	2,73	75,49	NS	NS
18	6	2,73	63,52	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT post**

En el caso de las pacientes que han recibido QT post los valores medios de p,p'DDT fueron inferiores a los 6 y 12 meses de seguimiento con respecto al tiempo 0 y 3, alcanzando la significación frente a 0 ( $p=0,04$ ), mientras que a los 18 meses los valores medios fueron superiores a los del instante inicial y 3 meses ( $p=0,02$ ).

En el caso de las pacientes que no han recibido QT post-intervención no hubo diferencias significativas entre tiempos ( $p=0,14$ ).

### **Comparación entre categorías de QT post para cada tiempo**

A los 6 meses de seguimiento las pacientes que no han recibido QT post tenían valores medios superiores que las que sí ( $p=0,001$ ), mientras que a los 18 meses los valores fueron superiores en las pacientes que han recibido QT post ( $p=0,04$ ).

A los 18 meses, las pacientes que han recibido QT previa y QT post presentaron valores medios significativamente mayores que las que no.

## Radioterapia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de radioterapia en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	114	8,27	14,88
no	20	5,30	28,45

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	73	6,89	16,99
no	15	4,40	36,89

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Radioterapia/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	41	11,42	11,53		
3	29	7,65	21,62	NS	
6	16	5,35	16,88	NS	NS
12	16	3,29	29,92	NS	NS
18	12	20,13	3,13	NS	NS
<b>no</b>					
0	5	9,32	20,29		
3	4	43,16	1,67	NS	
6	3	4,38	37,05	NS	NS
12	4	0,83	55,73	NS	<0,01*
18	4	2,39	73,94	NS	<0,01*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### Comparación entre tiempos para cada categoría de RT

Tanto las pacientes que han recibido RT como las que no, no presentaron diferencias significativas entre tiempos y el tiempo 0 ( $p=0,05$ ).

En la comparación frente a 3 meses, las pacientes que han recibido RT no presentaron diferencias significativas en los valores medios de p,p'DDT entre los distintos tiempos y el tiempo 3 ( $p=0,16$ ). En el caso de las pacientes que no han recibido RT los valores medios de p,p'DDT a los 12 y 18 meses fueron significativamente inferiores a los del tiempo 3 ( $p=0,006$ ).

### Comparación entre categorías de RT para cada tiempo

Las diferencias significativas entre las pacientes según hayan recibido o no RT radican en que aquellas que no, tenían valores medios de p,p'DDT significativamente superiores a los 3 meses de seguimiento ( $p=0,009$ ).

### **Receptor de estrógenos (RE)**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de expresión de RE en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	54	7,07	13,11
<b>Moderada</b>	51	8,26	19,87
<b>Baja/ Negativa</b>	32	7,81	19,67

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	35	5,87	19,21
<b>Moderada</b>	35	6,79	24,20
<b>Baja/ Negativa</b>	20	6,01	16,84

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción entre el tiempo y la variable receptor estrogénico no fué significativa ( $p=0,77$ ). Además, controlando por el tiempo, el efecto de presentar una mayor o menor

intensidad de expresión de RE sobre los valores medios de p,p'DDT tampoco lo fué (p=0,82), es decir, los valores medios de p,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes en función de la expresión de RE.

### **Receptor de progesterona (RPg)**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada una de las categorías de expresión de RPg en las que se agruparon las pacientes, a lo largo de todo el seguimiento primero (0-18 meses) y a partir de los 3 meses del mismo después.

<b>Expresión de RPg</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>Intensa</b>	19	10,54	7,75
<b>Moderada</b>	45	7,39	19,01
<b>Baja</b>	32	9,19	16,67
<b>Negativa</b>	41	5,99	21,16

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

<b>Expresión de RPg</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>Intensa</b>	12	7,27	16,64
<b>Moderada</b>	28	6,19	21,51
<b>Baja</b>	22	5,63	18,86
<b>Negativa</b>	28	6,38	25,04

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría



En la tabla siguiente se muestran los valores medios de concentración del pesticida para cada uno de los tiempos de medida. La aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Expresión de RPg / Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>Intensa</b>					
0	7	19,89	1,85		
3	4	20,55	3,78	NS	
6	3	6,39	136,51	NS	NS
12	2	2,30	389,97	NS	NS
18	3	4,47	38,17	NS	NS
<b>Moderada</b>					
0	17	9,88	17,25		
3	12	4,46	51,91	NS	
6	5	2,97	21,96	NS	NS
12	6	4,65	23,07	NS	NS
18	5	40,01	1,11	<0,05*	<0,005*
<b>Baja</b>					
0	10	26,96	6,70		
3	7	37,57	1,56	NS	
6	5	19,42	1,29	NS	<0,05*
12	7	0,76	13,28	<0,05*	<0,05*
18	3	0,92	33,38	<0,05*	<0,05*
<b>Negativa</b>					
0	13	5,21	18,42		
3	10	6,46	30,58	NS	
6	6	2,47	50,41	NS	NS
12	6	3,63	164,89	NS	NS
18	6	28,42	1,15	<0,05*	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0;

<sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de RPg**

En las pacientes con intensidad moderada de expresión de RPg y en aquellas que no expresan el RPg, los valores medios de p,p'DDT fueron significativamente más altos a los 18 meses de seguimiento que en la intervención ( $p = 0,03$ ). En la comparación frente a 3 meses, las pacientes con intensidad moderada de expresión del RPg también tenían valores medios de p,p'DDT significativamente más altos a los 18 meses ( $p < 0,005$ ). Por el

contrario, aquellas que no expresan el RPg no presentaron diferencias significativas en los valores medios de p,p'DDT entre tiempos y el tiempo 3 ( $p=0,12$ ).

En las pacientes con intensidad baja de expresión de RPg los valores medios de p,p'DDT fueron inferiores a partir de los 6 meses de seguimiento, alcanzando la significación a partir de los 12 meses en la comparación frente a 0 ( $p<0,05$ ), y a partir de los 6 en la comparación frente a 3 ( $p<0,05$ ).

#### **Comparación entre categorías de RPg para cada tiempo**

No hay diferencias significativas, en los distintos tiempos de seguimiento, entre las pacientes que expresaron el RPg con mayor o menor intensidad y aquellas que más lo expresaron, ( $p=0,10$ ).

#### 4.4.3. Resultados estadísticos para el compuesto p,p'DDE en tejido adiposo

La tabla siguiente muestra las medias y desviaciones estándar geométricas de las concentraciones del pesticida en tejido adiposo y expresadas en ng de residuo por gramo de grasa para cada uno de los tiempos de muestreo: intervención (0), y a los 3, 6, 12 y 18 meses de ésta. Se incluye el resultado estadístico para las comparaciones de las concentraciones estimadas en cada tiempo respecto a la intervención quirúrgica (primera columna), y a la medida efectuada a los tres meses (segunda columna).

t (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
0	49	291,31	1,39		
3	38	244,54	1,35	0,19	
6	25	205,33	1,80	0,07	0,43
12	27	197,56	1,37	0,01*	0,23
18	23	136,10	1,97	0,002**	0,03*

\*Significación estadística p<0,05; \*\* Significación estadística p<0,01.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante 3 meses.

Los valores medios de p,p'DDE en grasa son inferiores a partir de los 3 meses de seguimiento con respecto al instante inicial, observándose una disminución de las concentraciones medias a lo largo del seguimiento. La significación se alcanza a partir de los 12 meses, mientras que a los 6 meses tan sólo se observan indicios de significación. Por otra parte, los valores medios de DDE en grasa son significativamente inferiores a los 18 meses de seguimiento con respecto a los 3 meses (p=0,03).

#### Edad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada rango de edad en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Edad (años)	n	MG*	± DEG*
33-47	38	119,84	1,53
≥ 47-57	53	219,24	1,54
≥ 57-65	43	295,48	1,33
≥ 65	28	346,07	1,29

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Edad (años)	n	MG*	± DE*
33-47	25	96,51	1,48
47-57	39	193,39	1,56
57-65	30	278,23	1,41
> 65	19	316,75	1,27

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Edad (años) /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>33-47</b>					
0	13	181,71	1,45		
3	13	178,00	1,27	NS	
6	6	52,38	1,31	<0,005**	NS
12	3	55,69	1,00	<0,005**	NS
18	3	40,01	1,02	<0,005**	NS
<b>≥ 47-57</b>					
0	14	310,94	1,43		
3	10	321,53	1,23	NS	
6	8	187,68	1,32	NS	<0,005**
12	11	205,99	1,17	NS	<0,005**
18	10	111,16	2,61	0,035*	<0,005**
<b>≥ 57-65</b>					
0	13	339,48	1,17		
3	10	300,52	1,49	NS	
6	6	417,74	1,36	NS	NS
12	9	248,41	1,45	NS	NS
18	5	179,57	1,20	0,005**	NS
<b>≥ 65</b>					
0	9	417,21	1,36		
3	5	213,90	1,40	NS	
6	5	520,92	1,01	NS	0,009**
12	4	271,86	1,30	NS	NS
18	5	322,29	1,29	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada rango de edad**

En las pacientes de menor edad (33-47 años) los valores medios de p,p'DDE son significativamente inferiores a los 6, 12 y 18 meses de seguimiento, con respecto al instante inicial ( $p < 0,005$ ). Con respecto al instante 3, además se observa esta tendencia en las pacientes de 47 a 57 años ( $p < 0,005$ ).

Las pacientes de edades comprendidas entre 47 y 65 años presentan una disminución significativa de sus valores medios de p,p'DDE a los 18 meses de seguimiento ( $p = 0,04$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas con respecto al instante inicial ( $p > 0,5$ ). Frente a 3 meses, en las pacientes de edades comprendidas entre 57 y 65 años no hay diferencias significativas en valores medios de p,p'DDE en grasa ( $p = 0,20$ ).

Las pacientes de mayor edad no presentan variación significativa en sus valores medios de p,p'DDE a lo largo del seguimiento ( $p = 0,09$ ), con respecto al instante inicial. Con respecto a los 3 meses, las pacientes mayores de 65 años tienen valores medios de p,p'DDE en grasa significativamente mayores a los 6 meses ( $p = 0,009$ ).

### **Comparación entre rangos de edad para cada tiempo**

A los 0 y 3 meses no hay diferencias significativas entre categorías de edad, tomando como referencia la categoría de menor edad ( $p = 0,09$ ).

A partir de los 6 meses de seguimiento, las pacientes mayores de 47 años tienen valores medios de p,p'DDE significativamente mayores que las pacientes menores de 47 años ( $p < 0,005$ ).

## **Ruralidad**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de ruralidad en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	63	206,04	1,44
≥50%	98	237,66	1,59

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	43	168,06	1,41
≥50%	70	219,76	1,67

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Ruralidad (% años medio rural)/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DE <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>&lt;50%</b>					
0	20	319,29	1,31		
3	18	244,26	1,30	NS	
6	7	110,83	1,46	<0,001**	<0,001**
12	11	161,96	1,31	<0,001**	NS
18	7	103,26	1,49	<0,001**	<0,001**
<b>≥50%</b>					
0	28	289,03	1,40		
3	20	244,80	1,41	NS	
6	18	260,98	1,80	NS	NS
12	16	226,47	1,41	NS	NS
18	16	153,58	2,25	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de ruralidad**

Las pacientes consideradas como urbanas (<50% de ruralidad) presentan una disminución significativa de los valores medios de p,p'DDE a partir a de los 6 meses de seguimiento ( $p < 0,001$ ). En cualquier caso, los valores medios a los 3 meses son también menores a los del momento de la intervención, pero no significativamente. Cuando la comparación es frente a 3 meses se da la misma situación salvo que a los 12 meses la disminución es no significativa.

Las pacientes consideradas como rurales (≥50%) no presentan variación significativa de los valores medios de p,p'DDE a lo largo del seguimiento en comparación con el momento inicial y los 3 meses ( $p > 0,20$ ).

### Comparación entre categorías de ruralidad para cada tiempo

La única diferencia significativa entre las pacientes rurales y urbanas es que a los 6 meses las pacientes rurales tienen valores medios de p,p'DDE significativamente mayores que las pacientes urbanas ( $p=0,04$ ). En los demás tiempos los valores también son mayores en las pacientes rurales pero sin alcanzar la significación ( $p=0,26$ ).

### Nivel de estudios

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de nivel de estudios en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nivel de estudios	n	MG*	$\pm$ DE*
Bajo	105	276,45	1,52
Medio/Alto	56	152,42	1,39

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nivel de estudios	n	MG*	$\pm$ DEG*
Bajo	76	244,56	1,62
Medio/Alto	37	129,18	1,30

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Nivel estudios/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>Bajo</b>					
0	29	381,18	1,21		
3	23	303,97	1,38	NS	
6	17	301,96	1,67	NS	NS
12	20	225,79	1,34	<0,005**	NS
18	16	158,01	2,36	<0,005**	NS
<b>Medio/Alto</b>					
0	19	210,38	1,47		
3	15	175,18	1,20	NS	
6	8	90,48	1,32	<0,05*	<0,05*
12	7	134,87	1,41	NS	NS
18	7	96,75	1,28	<0,05*	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de nivel de estudios**

Las pacientes con un nivel de estudios bajo presentan una disminución de los valores medios de p,p'DDE, a partir de los 12 meses de seguimiento ( $p < 0,005$ ). En el resto de tiempos se observa una disminución no significativa de los valores medios. Cuando la comparación es frente a 3 meses, las pacientes con nivel de estudios bajo no presentan diferencias significativas entre tiempos ( $p = 0,06$ ), aunque sí que se observa una disminución de los valores.

Las pacientes con un nivel de estudios medio/alto también presentan una disminución de los valores medios de p,p'DDE a lo largo del tiempo en comparación con el instante inicial y los 3 meses pero sin embargo sólo se alcanza la significación a los 6 y 18 meses del seguimiento ( $p = 0,03$ ).

### **Comparación entre categorías de nivel de estudios para cada tiempo**

A los 3 y 6 meses de seguimiento, las pacientes con nivel de estudios medio/alto presentan valores medios de p,p'DDE significativamente más bajos que las pacientes con nivel de estudios bajo ( $p = 0,009$ ). A partir de los 12 meses de seguimiento no se aprecian



diferencias significativas ( $p=0,13$ ) entre los dos grupos de pacientes, aunque cabe destacar que aquellas con mayor nivel de estudios presentan valores medios menores que las de menor nivel.

### Trabajo agrícola

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de trabajo agrícola en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	72	237,96	1,63
no	89	214,59	1,45

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	54	212,71	1,76
no	59	186,21	1,43

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable agricultura no es significativa ( $p>0,60$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de la agricultura sobre los valores medios de p,p'DDE, tampoco es significativo ( $p>0,50$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes que no han trabajado en la agricultura y las que sí.

## Aplicación de plaguicidas

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de utilización de plaguicidas en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Plaguicidas	n	MG*	± DEG*
si	14	264,64	1,35
no	147	221,27	1,55

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Plaguicidas	n	MG*	± DEG*
si	10	218,33	1,38
no	103	196,61	1,60

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Plaguicidas/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	4	428,12	1,13		
3	4	406,07	1,18	NS	
6	4	182,74	1,20	<0,05*	<0,05*
12	2	90,09	1,30	<0,05*	<0,05*
18	0				
<b>no</b>					
0	44	291,80	1,38		
3	34	230,38	1,35	NS	
6	21	209,95	1,97	NS	NS
12	25	210,36	1,36	<0,05*	NS
18	23	136,10	1,97	<0,05*	0,04*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.  
<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### Comparación entre tiempos para cada categoría de aplicación de plaguicidas

Las pacientes que han estado en contacto con plaguicidas presentan una disminución de los valores medios de p,p'DDE a partir de los 3 meses de seguimiento, siendo significativa esta disminución a los 6 y 12 meses ( $p=0,01$ ). No hay ninguna paciente de las que se dispongan valores medios de p,p'DDE a los 18 meses y por lo tanto, esto impide realizar la comparación. Se observan los mismos resultados cuando la comparación es frente a 3 meses.

En las pacientes que no han estado en contacto con plaguicidas se observa también una disminución de los valores medios en todos los tiempos con respecto al instante inicial, pero en este caso la significación se alcanza a partir de los 12 meses de seguimiento ( $p=0,03$ ). En la comparación frente a 3 meses la significación se alcanza a los 18 meses ( $p=0,04$ ).

### Comparación entre categorías de aplicación de plaguicidas para cada tiempo

Las diferencias significativas se alcanzan a los 12 meses de seguimiento, en el sentido de que aquellas pacientes que no han estado en contacto con plaguicidas presentan valores medios de p,p'DDE superiores que las que sí lo han estado ( $p=0,04$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre las pacientes según hayan utilizado o no plaguicidas ( $p>0,05$ ).

## **Embarazo**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de embarazo en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	136	212,53	1,54
no	25	304,60	1,41

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	94	187,60	1,59
no	19	261,99	1,47

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Embarazo/Tiempo(meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	42	280,98	1,38	
3	31	253,83	1,34	NS
6	21	184,05	1,85	<0,05*
12	24	187,16	1,37	<0,05*
18	18	114,33	1,90	<0,05*
<b>no</b>				
0	6	490,88	1,08	
3	7	207,35	1,41	<0,005**
6	4	364,77	1,42	NS
12	3	304,42	1,37	NS
18	5	254,90	2,00	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de embarazo**

Las pacientes que han estado embarazadas presentan una disminución de los valores medios de p,p'DDE en su tejido adiposo a partir de los 3 meses de seguimiento en comparación con el instante inicial, alcanzándose la significación a partir de los 6 meses ( $p < 0,05$ ).

Sin embargo, en las pacientes que no han estado embarazadas, los valores medios de p,p'DDE también disminuyen a lo largo del seguimiento con respecto al momento de la intervención, pero tan sólo se alcanza la significación a los 3 meses del mismo ( $p < 0,005$ ).

### **Comparación entre categorías de embarazo para cada tiempo**

Las pacientes que no han estado embarazadas presentan valores medios de p,p'DDE significativamente más altos que las que sí, en el momento de la intervención ( $p = 0,003$ ). En el resto de tiempos no se alcanza la significación ( $p > 0,5$ ) aunque se puede observar que salvo para los 3 meses de seguimiento, los valores medios son superiores en las pacientes que no han estado embarazadas.

Cuando la comparación es frente a 3 meses, la interacción tiempo y la variable embarazo no es significativa ( $p = 0,27$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de

haber estado embarazada sobre los valores medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p=0,27$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes que no han estado embarazadas y las que sí.

### Número de hijos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de hijos en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	32	230,66	1,67
1	60	248,37	1,48
2	41	228,09	1,50
≥3	28	172,33	1,54

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	24	198,17	1,78
1	41	229,27	1,54
2	28	201,49	1,45
≥3	20	144,70	1,58

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable nº de hijos no es significativa ( $p=0,98$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber tenido un mayor o menor nº de hijos sobre los niveles medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p=0,66$ ), es decir, los niveles medios de p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes que han tenido más o menos hijos y aquellas que no han tenido. Se observa que las pacientes que tienen 2 o más hijos presentan menores valores que aquellas con 1 hijo.

## Número de ciclos reproductivos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de ciclos en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	43	149,08	1,63
≥ 353-396	41	285,79	1,29
≥ 396-432	43	320,93	1,39
≥ 432	34	180,14	1,59

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	31	127,71	1,65
≥ 353-396	29	247,29	1,29
≥ 396-432	29	303,33	1,44
≥ 432	24	160,93	1,66

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nº de ciclos no es significativa ( $p=0,56$ ). Sin embargo, controlando por el tiempo el efecto de haber tenido un mayor o menor nº de ciclos reproductivos sobre los niveles medios de p,p'DDE sí es significativo ( $p<0,05$ ), en el sentido de que aquellas pacientes con nº de ciclos de 353 a 432 a lo largo de su vida fértil presentan valores medios significativamente más altos que aquellas con menor nº de ciclos. En las demás categorías también se observan mayores valores medios que en la categoría de referencia, aunque no se alcanza la significación.

## Lactancia materna

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de lactancia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	110	193,99	1,56
no	51	308,69	1,38

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	76	3,80	2,62
no	37	3,16	2,01

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Lactancia/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	34	247,96	1,36		
3	26	249,03	1,31	NS	
6	17	171,43	2,04	NS	NS
12	18	174,41	1,37	NS	NS
18	15	94,29	1,87	<0,005**	<0,005**
<b>no</b>					
0	14	483,48	1,18		
3	12	235,10	1,46	<0,05*	
6	8	301,32	1,31	<0,05*	NS
12	9	253,47	1,37	<0,05*	NS
18	8	270,85	1,59	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### Comparación entre tiempos para cada categoría de lactancia

Las pacientes que han dado lactancia tienen valores medios de p,p'DDE significativamente inferiores a los 18 meses de seguimiento, con respecto al instante inicial ( $p=0,002$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas, aunque los valores medios son inferiores a los del momento de la intervención. Igual ocurre cuando la comparación es frente a 3 meses.

Por el contrario, las pacientes que no han dado lactancia presentan valores medios de p,p'DDE inferiores desde los 3 meses de seguimiento ( $p=0,03$ ), pero se pierde dicha significación a los 18 meses ( $p=0,07$ ). Cuando la comparación es frente a 3 meses, también se observa esta disminución, aunque no es significativa ( $p=0,8$ )

### Comparación entre categorías de embarazo para cada tiempo

Salvo en los 3 meses de seguimiento, en el resto de tiempos los valores medios de p,p'DDE son más altos en las pacientes que no han dado lactancia que en las que sí, alcanzándose la significación en el momento de la intervención y a los 18 meses ( $p=0,02$ ).

### **Número de meses de lactancia**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de meses de lactancia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	51	308,69	1,38
2-13,5	60	178,50	1,50
≥13,5	50	214,36	1,63

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	37	260,50	1,39
2-13,5	43	155,06	1,56
≥13,5	33	201,71	1,72

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.



La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Meses lactancia /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>0</b>				
0	14	483,48	1,18	
3	12	235,10	1,46	<0,05*
6	8	301,32	1,31	<0,05*
12	9	253,47	1,37	<0,05*
18	8	270,85	1,59	NS
<b>2-13,5</b>				
0	17	254,86	1,26	
3	15	245,16	1,24	NS
6	10	140,59	2,33	NS
12	9	130,79	1,40	<0,001**
18	9	95,51	1,38	NS
<b>≥13,5 meses</b>				
0	17	241,24	1,48	
3	11	254,40	1,46	NS
6	7	227,56	1,73	NS
12	9	232,58	1,26	NS
18	6	92,48	3,47	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de número de meses de lactancia**

Como ya se ha comentado anteriormente, las pacientes que no han dado lactancia presentan valores medios de p,p'DDE inferiores desde los 3 meses de seguimiento ( $p = 0,03$ ), pero se pierde dicha significación a los 18 meses ( $p = 0,07$ ).

Las pacientes que han dado lactancia de 2-13,5 meses también presentan una disminución de los valores medios de p,p'DDE a lo largo del seguimiento en comparación con el instante inicial, pero sólo se llega a alcanzar la significación a partir de los 12 meses ( $p < 0,001$ ).

Las pacientes que han dado lactancia el mayor número de meses no varían significativamente sus valores medios a lo largo del seguimiento ( $p = 0,49$ ). Cabe destacar que salvo para los 3 meses, existe una disminución de los valores medios a lo largo del seguimiento.

La tendencia es que en las tres categorías de lactancia se observa una disminución de los valores medios a lo largo del seguimiento.

### **Comparación entre categorías de número de meses de lactancia para cada tiempo**

En el momento de la intervención, las pacientes que han dado lactancia presentan valores medios significativamente inferiores que las que no ( $p=0,007$ ).

A los 18 meses, las pacientes que han dado lactancia 2-13,5 meses tienen valores medios de p,p'DDE significativamente más bajos que las que no han dado lactancia ( $p=0,01$ ).

En el resto de tiempos no hay diferencias en los valores medios entre categorías ( $p>0,20$ ).

Salvo para los 3 meses, se observa una disminución de los valores en las pacientes que sí han dado lactancia con respecto a las que no.

Cuando la comparación es frente a 3 meses, la interacción tiempo y la variable nº de meses de lactancia no es significativa ( $p=0,35$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia un mayor o menor nº de meses de lactancia sobre los valores medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p=0,18$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes han dado más o menos meses de lactancia y las que no han dado.

### **IMC en el momento de la intervención**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en la intervención en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	41	188,08	1,41
≥ 24,6-28,8	30	180,23	1,48
≥ 28,8-31,9	38	191,14	1,85
≥ 31,9	39	346,05	1,34

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	27	171,49	1,47
≥ 24,6-28,8	20	156,53	1,42
≥ 28,8-31,9	26	144,69	1,92
≥ 31,9	27	318,61	1,34

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable IMC en la intervención no es significativa ( $p=0,43$ ). Sin embargo, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor IMC en el momento de la intervención sobre los valores medios de p,p'DDE sí es significativo ( $p=0,01$ ), en el sentido de que las pacientes que presentan un  $IMC \geq 31,9$  tienen valores medios de p,p'DDE significativamente superiores que aquellas de menor IMC en la intervención.

## IMC

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	39	183,74	1,43
≥ 26,2-29,4	34	193,00	1,44
≥ 29,4-32,8	38	226,65	1,51
≥ 32,8	37	290,29	1,80

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	24	170,52	1,50
≥ 26,2-29,4	23	158,25	1,40
≥ 29,4-32,8	25	199,97	1,56
≥ 32,8	28	233,34	1,89

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable IMC no es significativa ( $p=0,48$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor IMC sobre los niveles medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p=0,24$ ), es decir, los valores medios de

p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes que tienen un mayor o menor IMC, aunque sí se observa un aumento de los valores medios de p,p'DDE conforme aumenta el IMC. Cuando la comparación es frente a 3 meses, el aumento de los valores medios se observa a partir del IMC 29,5.

### Diagnóstico anatomopatológico

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de estadio tumoral en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Diagnóstico anatomo-patológico	n	MG*	± DEG*
Estadio I + II	127	235,46	1,54
Estadio III	35	182,59	1,51

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Diagnóstico anatomo-patológico	n	MG*	± DEG*
Estadio I + II	88	210,63	1,57
Estadio III	25	160,88	1,57

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable diagnóstico anatomopatológico no es significativa ( $p=0,70$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor estadio tumoral sobre los valores medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p=0,41$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes que presentan peor o mejor diagnóstico anatomopatológico.

## Quimioterapia preoperatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia pre-operatoria en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	21	131,94	1,53
no	141	240,97	1,50

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	14	106,49	1,67
no	99	216,70	1,52

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT pre/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	7	202,55	1,17		
3	7	237,74	1,22		
6	3	45,82	1,53	<0,005**	<0,005**
12	2	56,97	1,00	<0,005**	<0,005**
18	2	42,40	1,03	<0,005**	<0,005**
<b>no</b>					
0	42	309,50	1,42		
3	31	246,11	1,38	NS	
6	22	251,93	1,57	NS	NS
12	25	218,22	1,31	<0,05*	NS
18	21	152,08	1,95	<0,05*	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT previa**

Las pacientes que han recibido QT previa a la intervención presentan, a partir de los 6 meses de seguimiento, valores medios de p,p'DDE significativamente menores a los del momento de la intervención y 3 meses ( $p < 0,005$ ).

Aquellas pacientes que no han recibido QT previa a la intervención presentan una disminución de los valores medios de p,p'DDE a lo largo del seguimiento, pero sólo se alcanza la significación a partir de los 12 meses ( $p = 0,03$ ). Cuando la comparación es frente a los 3 meses, se observa una disminución no significativa a partir de los 12 meses de seguimiento.

### **Comparación entre categorías de QT previa para cada tiempo**

A partir de los 6 meses, las pacientes que no han recibido QT previa presentan valores medios de p,p'DDE significativamente más altos que las pacientes que sí han sido tratadas ( $p < 0,001$ ). En la intervención y a los 3 meses, los valores también son mayores aunque no significativos.

## **Quimioterapia post-operatoria**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia post-operatoria en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

<b>QT post</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	124	195,81	1,59
<b>no</b>	38	340,05	1,23

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

<b>QT post</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	85	169,96	1,62
<b>no</b>	28	317,56	1,25

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT post/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	39	266,57	1,43		
3	31	245,51	1,36	NS	
6	18	149,56	1,82	<0,05*	NS
12	20	173,90	1,39	<0,05*	NS
18	16	93,53	1,95	<0,05*	0,02*
<b>no</b>					
0	10	411,84	1,17		
3	7	240,30	1,36	NS	
6	7	463,92	1,13	NS	0,02*
12	7	284,42	1,26	NS	NS
18	7	320,74	1,22	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT post**

Las pacientes que han recibido QT post-intervención presentan valores medios de p,p'DDE menores a lo largo del seguimiento, alcanzándose la significación a partir de los 6 meses del mismo ( $p = 0,02$ ). Cuando la comparación es frente a 3 meses, los valores también disminuyen pero no se alcanza la significación hasta los 18 meses ( $p = 0,002$ ).

Las pacientes que no han recibido QT post-intervención no presentan variación significativa en sus valores medios de p,p'DDE ( $p = 0,08$ ). Por el contrario, las pacientes que no han recibido QT post tienen valores medios significativamente más altos a los 6 meses de seguimiento que a los 3 ( $p = 0,02$ ).

### **Comparación entre categorías de QT post para cada tiempo**

En el momento de la intervención, 6 y 18 meses, los valores medios de p,p'DDE son significativamente superiores en las pacientes que no han recibido QT post que en las que sí ( $p < 0,05$ ), aunque en general, se observan mayores valores en las pacientes que no han recibido QT post que en las que sí.

## Radioterapia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de radioterapia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	134	224,21	1,52
no	25	233,13	1,68

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	92	200,22	1,54
no	19	199,73	1,85

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Radioterapia/Tiempo meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	42	287,29	1,43	
3	33	241,29	1,38	NS
6	21	193,80	1,88	NS
12	20	193,18	1,40	<0,05*
18	18	153,71	1,68	<0,05*
<b>no</b>				
0	6	380,43	1,08	
3	5	267,13	1,15	NS
6	4	278,19	1,53	NS
12	6	236,78	1,37	<0,05*
18	4	77,23	5,92	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g lípido, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g lípido, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.



### Comparación entre tiempos para cada categoría de RT

Todas las pacientes, tanto las que han recibido RT como las que no, presentan una disminución de los valores medios de p,p'DDE a lo largo del seguimiento, alcanzándose la significación a partir de los 12 meses del mismo ( $p < 0,05$ ).

### Comparación entre categorías de RT para cada tiempo

En ningún tiempo se observan diferencias significativas entre las pacientes que no han recibido RT y las que sí ( $p = 0,16$ ).

Cuando la comparación es frente a 3 meses, la interacción tiempo y la variable radioterapia ha dado significativa ( $p = 0,09$ ), pero no las comparaciones individuales entre categorías de RT y tiempos ( $p = 0,11$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber recibido radioterapia sobre los niveles medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p = 0,95$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido radioterapia y las que sí.

### **Receptor de estrógenos (RE)**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RE en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	65	258,62	1,37
<b>Moderada</b>	58	236,81	1,59
<b>Baja/ Negativa</b>	39	158,92	1,67

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	46	239,90	1,40
<b>Moderada</b>	40	211,51	1,63
<b>Baja/ Negativa</b>	27	130,67	1,68

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable receptor de estrógenos no es significativa ( $p = 0,25$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar una mayor o menor

expresión de RE sobre los valores medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p=0,14$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes en función de la expresión de RE.

### Receptor de progesterona (RPg)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RPg en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	23	186,05	1,30
<b>Moderada</b>	51	241,05	1,32
<b>Baja</b>	38	299,71	1,38
<b>Negativa</b>	50	178,50	2,01

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	15	147,52	1,16
<b>Moderada</b>	34	216,46	1,39
<b>Baja</b>	27	276,73	1,28
<b>Negativa</b>	37	162,08	2,19

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable receptor de progesterona no es significativa ( $p=0,50$ , Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar una mayor o menor expresión de RPg sobre los valores medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p=0,23$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes en función de la expresión de RPg.

#### 4.4.4. Resultados estadísticos para la $\Sigma$ DDT en tejido adiposo

La tabla siguiente muestra las medias y desviaciones estándar geométricas de las concentraciones del pesticida en tejido adiposo y expresadas en ng de residuo por gramo de grasa para cada uno de los tiempos de muestreo: intervención (0), y a los 3, 6, 12 y 18 meses de ésta. Se incluye el resultado estadístico para las comparaciones de las concentraciones estimadas en cada tiempo respecto a la intervención quirúrgica (primera columna), y a la medida efectuada a los tres meses (segunda columna).

t (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
0	49	409,60	1,31		
3	38	312,82	1,32	0,05	
6	25	259,65	1,69	0,02*	0,39
12	28	198,19	1,74	<0,001**	0,03*
18	23	181,89	1,61	<0,001**	0,03*

\*Significación estadística p<0,05; \*\* Significación estadística p<0,01.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante 3 meses.

Cuando la comparación es frente al momento de la intervención, los valores medios de  $\Sigma$ DDT disminuyen a partir de los 3 meses de seguimiento, siendo esta caída de los valores significativa a partir de los 6 meses. A los 3 meses la disminución presenta indicios de significación.

Cuando la comparación es frente a los 3 meses de seguimiento, los valores medios de  $\Sigma$ DDT en grasa son significativamente inferiores a partir de los 12 meses de seguimiento. A los 6 meses se observa una disminución no significativa de las concentraciones medias.

## Edad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada rango de edad en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Edad (años)	n	MG*	± DEG*
33-47	39	153,28	1,73
≥ 47-57	53	289,60	1,40
≥ 57-65	43	359,91	1,37
≥ 65	28	434,20	1,27

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Edad (años)	n	MG*	± DE*
33-47	26	114,42	1,69
47-57	39	241,18	1,38
57-65	30	334,81	1,46
> 65	19	393,26	1,23

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Edad (años) /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>33-47</b>					
0	13	275,08	1,44		
3	13	232,12	1,20	NS	
6	6	76,42	1,24	<0,005**	<0,005**
12	4	34,74	2,30	<0,005**	NS
18	3	58,61	1,11	<0,005**	<0,005**
<b>≥ 47-57</b>					
0	14	482,10	1,23		
3	10	379,75	1,23	NS	
6	8	221,56	1,25	<0,005**	<0,005**
12	11	248,22	1,20	<0,005**	NS
18	10	158,82	1,77	<0,005**	<0,005**
<b>≥ 57-65</b>					
0	13	425,25	1,16		
3	10	382,90	1,57	NS	
6	6	517,50	1,44	NS	NS
12	9	263,75	1,45	NS	NS
18	5	233,22	1,27	0,003**	NS
<b>≥ 65</b>					
0	9	535,17	1,37		
3	5	307,77	1,41	NS	
6	5	634,76	1,02	NS	NS
12	4	320,05	1,21	NS	NS
18	5	367,09	1,22	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

#### *Comparación entre tiempos para cada rango de edad*

En las pacientes de edades comprendidas entre 33 y 57 años los valores medios de  $\Sigma$ DDT son significativamente inferiores a partir de los 6 meses con respecto al instante inicial ( $p < 0,005$ ). La comparación frente a 3 meses es igual salvo que la disminución es no significativa a los 12 meses.

En las mujeres de edades comprendidas entre 57 y 65 años los valores medios a los 18 meses son significativamente inferiores a los del instante 0 ( $p = 0,003$ ). En la comparación frente a 3 meses las diferencias han dado no significativas ( $p = 0,05$ ).

En la mujeres de edad mayor a 65 años no hay diferencias significativas entre tiempos, tanto si la comparación es frente a la intervención o frente a 3 meses ( $p=0,053$ ).

En general, se observa una disminución de los valores medios a lo largo del seguimiento.

#### *Comparación entre rangos de edad para cada tiempo*

En el tiempo 0 y a los 3 meses de seguimiento, la comparación entre rangos de edad no es significativa ( $p>0,20$ ).

A los 6, 12 y 18 meses los valores medios de  $\Sigma$ DDT son significativamente superiores en las pacientes de edad superior a 47 años que en aquellas pacientes de menor edad ( $p<0,05$ ).

La tendencia es que a mayor edad mayores valores medios de  $\Sigma$ DDT en el tejido adiposo de las pacientes en estudio.

### **Ruralidad**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de ruralidad en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	64	244,04	1,60
≥50%	98	315,11	1,47

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	44	190,23	1,61
≥50%	70	278,95	1,52

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable porcentaje de ruralidad no es significativa ( $p=0,19$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del porcentaje de ruralidad sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,11$ ), es decir, los valores medios de

ΣDDT no varían de forma significativa entre las pacientes rurales y urbanas. Cabe destacar que se observan mayores valores medios en las pacientes consideradas como rurales que en las urbanas.

### Nivel de estudios

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de nivel de estudios en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nivel de estudios	n	MG*	± DE*
Bajo	105	350,33	1,42
Medio/Alto	57	194,56	1,56

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nivel de estudios	n	MG*	± DEG*
Bajo	76	307,49	1,49
Medio/Alto	38	147,37	1,48

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, en la comparación frente al instante inicial, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Nivel estudios/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>Bajo</b>				
0	29	493,09	1,18	
3	23	390,67	1,38	NS
6	17	374,24	1,58	NS
12	20	257,09	1,34	<0,001**
18	16	221,26	1,67	<0,001**
<b>Medio/Alto</b>				
0	19	339,11	1,38	
3	15	222,49	1,14	<0,05*
6	8	119,41	1,27	<0,05*
12	8	103,41	2,78	<0,05*
18	7	116,23	1,35	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de nivel de estudios**

Las pacientes con un nivel de estudios bajo tienen valores medios de  $\Sigma$ DDT significativamente inferiores a los 12 y 18 meses de seguimiento con respecto al tiempo 0 ( $p < 0,001$ ). En el resto de tiempos la disminución no es significativa.

Las pacientes con un nivel medio/alto de estudios presentan una disminución significativa de los valores medios a partir de los 3 meses ( $p < 0,05$ ).

La tendencia observada es que tanto en las pacientes con menor nivel de estudios como en aquellas de nivel medio/alto los valores medios de  $\Sigma$ DDT disminuyen a lo largo del seguimiento.

### **Comparación entre categorías de nivel de estudios para cada tiempo**

Las pacientes con nivel de estudios medio/alto presentan, a los 3 y 6 meses de seguimiento, valores medios significativamente inferiores que aquellas con nivel bajo de estudios ( $p = 0,009$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre las pacientes de mayor y menor nivel de estudios.



La tendencia es que en todos los tiempos, las pacientes con nivel de estudios medio/alto tienen menores valores medios que aquellas con nivel bajo.

En la comparación frente a 3 meses, la interacción tiempo y la variable nivel de estudios no es significativa ( $p=0,24$ ). Sin embargo, controlando por el tiempo el efecto del nivel de estudios sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT sí es significativo ( $p=0,002$ ), en el sentido de que las pacientes con nivel de estudios medio/alto tienen valores medios de  $\Sigma$ DDT menores que las pacientes con nivel de estudios bajo.

### Trabajo agrícola

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de trabajo agrícola en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	72	306,39	1,52
no	90	268,71	1,53

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	54	271,19	1,60
no	60	216,09	1,55

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable agricultura no es significativa ( $p>0,80$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de la agricultura sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,29$ ), es decir, los valores medios de  $\Sigma$ DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han trabajado en la agricultura y las que sí.

### Aplicación de plaguicidas

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de utilización de plaguicidas en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Plaguicidas	n	MG*	± DEG*
si	14	300,61	1,44
no	148	283,40	1,54

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Plaguicidas	n	MG*	± DEG*
si	10	242,90	1,45
no	104	240,42	1,59

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable uso de plaguicidas no es significativa ( $p=0,17$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del uso de plaguicidas sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,68$ ), es decir, los valores medios de  $\Sigma$ DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han usado plaguicidas y las que sí.

## Embarazo

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de embarazo en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	137	274,48	1,55
no	25	349,02	1,37

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	95	231,43	1,61
no	19	292,48	1,39

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Embarazo/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	42	403,72	1,29		
3	31	335,13	1,31	NS	
6	21	240,26	1,74	<0,05*	NS
12	25	186,86	1,79	<0,05*	0,01**
18	18	157,59	1,58	<0,05*	0,01**
<b>no</b>					
0	6	610,86	1,07		
3	7	230,56	1,39	0,006**	
6	4	390,27	1,45	NS	NS
12	3	323,75	1,41	NS	NS
18	5	304,80	1,58	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de embarazo**

Las pacientes que han estado embarazadas presentan, a partir de los 6 meses de seguimiento, una disminución significativa de los valores medios de  $\Sigma$ DDT, con respecto al instante inicial ( $p < 0,05$ ). A los 3 meses la disminución no es significativa. Cuando la comparación es frente a los 3 meses, la significación se da a partir de los 12 meses ( $p = 0,01$ ).

**Por el contrario, las pacientes que no han estado embarazadas presentan esta disminución a los 3 meses ( $p = 0,006$ ), perdiéndose la significación a partir de los 6 meses de seguimiento con respecto al instante inicial. En cualquier caso, los valores son menores en todos los tiempos con respecto al instante inicial. Sin embargo cuando la comparación es frente a los 3 meses, no se observa una disminución sino un aumento no significativo de los valores medios a partir de los 6 meses de seguimiento ( $p = 0,62$ ).**

### Comparación entre categorías de embarazo para cada tiempo

La única diferencia entre las pacientes que han estado embarazadas y las que no es que en el momento de la intervención las pacientes que no han estado embarazadas tienen valores medios de  $\Sigma$ DDT significativamente más altos que las que sí ( $p=0,02$ ).

La tendencia observada es que, salvo en los 3 meses, se observan valores más altos en las pacientes que no han estado embarazadas que en las que sí.

### Número de hijos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de hijos en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	32	282,06	1,51
1	60	308,39	1,47
2	42	274,98	1,75
≥3	28	256,16	1,41

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	24	240,26	1,55
1	41	276,51	1,51
2	29	220,87	1,83
≥3	20	205,32	1,44

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable nº de hijos no es significativa ( $p=0,78$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber tenido un mayor o menor nº de hijos sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,84$ ), es decir, los valores medios de  $\Sigma$ DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que han tenido más o menos hijos y aquellas que no han tenido.

## Número de ciclos reproductivos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de ciclos en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	43	222,04	1,53
≥ 353-396	42	308,46	1,61
≥ 396-432	43	400,97	1,33
≥ 432	34	229,54	1,51

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	31	179,47	1,53
≥ 353-396	30	246,76	1,65
≥ 396-432	29	367,54	1,41
≥ 432	24	204,16	1,55

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nº de ciclos no es significativa ( $p=0,24$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber tenido un mayor o menor nº de ciclos reproductivos sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,09$ ), es decir, los valores medios de  $\Sigma$ DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que han tenido, a lo largo de su vida fértil, un mayor o menor nº de ciclos.

La tendencia es que se observa un aumento de los valores medios de  $\Sigma$ DDT en todas las categorías con respecto a aquella de menor nº de ciclos.

## Lactancia materna

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de lactancia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	111	249,36	1,58
no	51	380,52	1,34

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	77	212,97	1,67
no	37	310,28	1,33

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Lactancia/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	34	356,42	1,28		
3	26	326,50	1,29	NS	
6	17	227,15	1,93	NS	NS
12	19	160,52	1,86	<0,01*	<0,01*
18	15	135,04	1,59	<0,01*	<0,01*
<b>no</b>					
0	14	652,53	1,11		
3	12	285,13	1,44	<0,05*	
6	8	344,98	1,25	<0,05*	NS
12	9	309,27	1,38	<0,05*	NS
18	8	317,97	1,35	<0,05*	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de lactancia**

En el caso de las pacientes que han dado lactancia las diferencias radican en que los valores medios de  $\Sigma$ DDT, a los 12 y 18 meses, son inferiores a los valores a los 0 y 3 meses ( $p=0,005$ ). Es decir, en las pacientes que si han lactado los valores medios de  $\Sigma$ DDT no disminuyen hasta los 12 meses de seguimiento.

En el caso de las pacientes que no han dado lactancia los valores medios de  $\Sigma$ DDT disminuyen a partir de los 3 meses ( $p<0,05$ ). Es decir, cuando la comparación es frente a la intervención, en las pacientes que no han lactado los valores medios de  $\Sigma$ DDT disminuyen a lo largo del seguimiento. Sin embargo, cuando la comparación es frente a los 3 meses, las diferencias son no significativas ( $p=0,96$ ) y en vez de observarse una disminución se observa un aumento de los valores medios.

### **Comparación entre categorías de lactancia para cada tiempo**

En el tiempo 0 y a los 18 meses, los valores medios de  $\Sigma$ DDT de las pacientes que no han dado lactancia son significativamente superiores a los valores medios de las pacientes que si lo han hecho ( $p=0,02$ ).

A los 3, 6 y 12 meses de seguimiento no hay diferencias significativas en los valores medios de  $\Sigma$ DDT entre las pacientes que no han dado lactancia y las que sí.

La tendencia, al igual que ocurría para el compuesto p,p'DDE, es que salvo para los 3 meses, las pacientes que no han dado lactancia tienen valores más altos que las que sí lo han hecho.

### **Número de meses de lactancia**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de meses de lactancia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	51	380,52	1,34
2-13,5	61	218,97	1,65
≥13,5	50	292,19	1,48

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	37	310,28	1,33
2-13,5	44	182,65	1,73
≥13,5	33	261,37	1,56

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la comparación frente a la intervención, la interacción tiempo y la variable nº de meses de lactancia no es significativa ( $p > 0,20$ ). Sin embargo, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia un mayor o menor nº de meses sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT sí es significativo ( $p < 0,05$ ), en el sentido de que las pacientes que han dado lactancia de 2 a 13,5 meses presentan valores medios de  $\Sigma$ DDT significativamente más bajos que las que no han lactado ( $p = 0,02$ ).

Al contrario de lo que sucede en la comparación frente a la intervención, cuando la comparación es frente a 3 meses, ni la interacción ( $p = 0,34$ ) ni el efecto principal de la variable ( $p = 0,15$ ) han dado significativos, aunque también se observan menores valores de  $\Sigma$ DDT en las pacientes que han dado lactancia que en aquellas que no lo han hecho.

### IMC en el momento de la intervención

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en la intervención en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	42	234,07	1,67
≥ 24,6-28,8	30	246,39	1,42
≥ 28,8-31,9	38	244,61	1,59
≥ 31,9	39	421,23	1,33

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	28	190,44	1,84
≥ 24,6-28,8	20	199,08	1,38
≥ 28,8-31,9	26	187,47	1,58
≥ 31,9	27	382,46	1,30

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría



La interacción tiempo y la variable IMC en la intervención no es significativa ( $p=0,89$ ). Sin embargo, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor IMC en el momento de la intervención sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT sí es significativo ( $p<0,05$ ), en el sentido de que las pacientes que presentan un  $IMC \geq 31,9$  tienen valores medios de  $\Sigma$ DDT significativamente superiores que aquellas de menor IMC en la intervención ( $p=0,02$ ). Este mismo efecto se observa para el compuesto p,p'DDE.

## IMC

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	39	266,25	1,41
≥ 26.2-29.4	35	223,57	1,74
≥ 29.4-32.8	38	288,08	1,38
≥ 32.8	37	349,39	1,66

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	24	221,95	1,48
≥ 26.2-29.4	24	170,66	1,77
≥ 29.4-32.8	25	261,30	1,40
≥ 32.8	28	275,64	1,64

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable IMC no es significativa ( $p=0,598$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor IMC sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,28$ ), es decir, los valores medios de  $\Sigma$ DDT no varían de forma significativa entre las pacientes según tengan un mayor o menor IMC.

## Diagnóstico anatomopatológico

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de estadio tumoral en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Diagnóstico anatomo-patológico	n	MG*	± DEG*
Estadio I + II	128	297,15	1,54
Estadio III	35	234,26	1,49

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Diagnóstico anatomo-patológico	n	MG*	± DEG*
Estadio I + II	89	254,02	1,58
Estadio III	25	198,45	1,55

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable diagnóstico anatomopatológico no es significativa ( $p=0,80$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor estadio tumoral sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,46$ ), es decir, los valores medios de  $\Sigma$ DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que presentan peor o mejor diagnóstico anatomopatológico.

## Quimioterapia preoperatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia pre-operatoria en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	22	145,04	1,85
no	141	313,29	1,43

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	15	112,53	2,12
no	99	270,01	1,44

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT pre/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	7	249,85	1,16		
3	7	273,35	1,30	NS	
6	3	73,83	1,35	<0,05*	<0,05*
12	3	29,58	3,23	<0,05*	<0,05*
18	2	70,35	1,11	<0,05*	<0,05*
<b>no</b>					
0	42	444,77	1,31		
3	31	322,50	1,34	<0,05*	
6	22	308,23	1,55	NS	NS
12	25	249,01	1,32	<0,05*	NS
18	21	199,12	1,60	0,005**	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.  
<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT previa**

En las pacientes que han recibido QT previa a la intervención las diferencias significativas radican en que los valores medios a los 6, 12 y 18 meses son inferiores a los valores a los 0 y 3 meses ( $p = 0,02$ ). Es decir, en las pacientes que reciben QT pre-operatoria los valores medios de  $\Sigma$ DDT disminuyen con respecto al tiempo 0 y 3, a partir de los 6 meses de seguimiento. Esta misma tendencia se observa para el compuesto p,p'DDE.

En las pacientes que no reciben QT previa los valores medios a los 3, 12 y 18 meses son inferiores a los valores a los 0 meses ( $p < 0,05$ ). A los 6 meses la disminución de los valores medios no es significativa. Es decir, en todos los tiempos se observa una disminución significativa de los valores medios salvo para los 6 meses de seguimiento.

Cuando la comparación es frente a los 3 meses, la disminución de los valores medios a partir de los 6 meses no es significativa ( $p = 0,06$ ).

### Comparación entre categorías de QT previa para cada tiempo

En el momento de la intervención, a los 6, 12 y 18 meses de la misma, las pacientes que no han recibido QT previa tienen valores medios significativamente más altos que las que sí han sido tratadas, mientras que a los 3 meses la comparación no es significativa ( $p < 0,01$ ).

La tendencia observada es que las pacientes que no han recibido QT previa tienen valores mayores que aquellas que sí la han recibido. Este resultado también se obtiene para el compuesto p,p'DDE, salvo que para éste las diferencias no son significativas en la intervención.

### Quimioterapia post-operatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia post-operatoria en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	128	250,29	1,58
no	35	419,79	1,25

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	86	206,04	1,61
no	28	387,63	1,27

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT post/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	39	384,39	1,34		
3	31	308,27	1,31	NS	
6	18	188,57	1,59	<0,05*	<0,05*
12	21	169,71	1,90	<0,05*	<0,05*
18	16	134,51	1,60	<0,05*	<0,05*
<b>no</b>					
0	10	524,73	1,15		
3	7	333,80	1,44	NS	
6	7	591,05	1,25	NS	0,05*
12	7	315,65	1,21	0,02*	NS
18	7	362,55	1,19	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT post**

En el caso de las pacientes que reciben QT post-intervención se alcanza la significación a partir de los 6 meses, en el sentido de que los valores medios de  $\Sigma$ DDT son significativamente inferiores a los valores medios en el instante inicial y 3 meses ( $p=0,04$ ). En todos tiempos se observa una disminución de los valores medios.

En el caso de las pacientes que no reciben QT post-intervención los valores medios a los doce meses son inferiores a los valores medios a los 0 meses ( $p=0,02$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas. Cuando la comparación es frente a los 3 meses, la significación se da a los 6 meses, en el sentido de mayores valores en este tiempo ( $p=0,05$ ).

### **Comparación entre categorías de QT post para cada tiempo**

No hay diferencias significativas entre las pacientes que reciben QT post y las que no, a los 0, 3 y 12 meses de seguimiento, aunque sí que se observa que los valores medios son más altos en las pacientes que no reciben QT post. Las diferencias significativas radican a los 6 y 18 meses, donde los valores medios de  $\Sigma$ DDT son significativamente mayores en las pacientes que no reciben QT post que en las que sí ( $p < 0,005$ ).

La tendencia es que en todos los tiempos, las pacientes que no reciben QT post tienen mayores valores que aquellas que sí han sido tratadas.

## Radioterapia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de radioterapia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

<b>Radioterapia</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	135	283,26	1,55
<b>no</b>	25	300,12	1,50

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

<b>Radioterapia</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	93	238,18	1,58
<b>no</b>	19	266,20	1,62

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable radioterapia no es significativa ( $p=0,26$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber recibido radioterapia sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,20$ ), es decir, los valores medios de  $\Sigma$ DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido radioterapia y las que sí.

## Receptor de estrógenos (RE)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RE en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	65	326,63	1,35
<b>Moderada</b>	59	285,18	1,68
<b>Baja/ Negativa</b>	39	218,20	1,60

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	46	291,12	1,38
<b>Moderada</b>	41	240,70	1,76
<b>Baja/ Negativa</b>	27	173,88	1,58

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable receptor de estrógenos no es significativa ( $p=0,23$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar una mayor o menor intensidad de expresión de RE sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,20$ ), es decir, los valores medios de  $\Sigma$ DDT no varían de forma significativa entre las pacientes en función de la expresión de RE..

## Receptor de progesterona (RPg)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RPg en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	23	272,53	1,26
<b>Moderada</b>	52	271,74	1,51
<b>Baja</b>	38	388,44	1,39
<b>Negativa</b>	50	234,38	1,76

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	15	203,38	1,10
<b>Moderada</b>	35	233,16	1,68
<b>Baja</b>	27	336,03	1,33
<b>Negativa</b>	37	208,03	1,88

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable receptor de progesterona no es significativa ( $p=0,42$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar una mayor o menor intensidad de expresión de RPg sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,06$ ), es decir, los valores medios de  $\Sigma$ DDT no varían de forma significativa entre las pacientes en función de la expresión de RPg.



#### 4.4. 5. Resultados estadísticos para el compuesto lindano en tejido adiposo

La tabla siguiente muestra las medias y desviaciones estándar geométricas de las concentraciones del pesticida en tejido adiposo y expresadas en ng de residuo por gramo de grasa para cada uno de los tiempos de muestreo: intervención (0), y a los 3, 6, 12 y 18 meses de ésta. Se incluye el resultado estadístico para las comparaciones de las concentraciones estimadas en cada tiempo respecto a la intervención quirúrgica (primera columna), y a la medida efectuada a los tres meses (segunda columna).

t (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
0	47	14,80	2,02		
3	38	13,23	2,50	0,70	
6	25	18,91	1,83	0,33	0,27
12	27	18,65	1,19	0,18	0,20
18	23	11,57	1,19	0,23	0,61

\*Significación estadística p<0,05; \*\* Significación estadística p<0,01.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante 3 meses.

No existen diferencias significativas en los valores medios de lindano en tejido adiposo para cada uno de los instantes con respecto al tiempo 0 y 3.

#### Edad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada rango de edad en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Edad (años)	n	MG*	± DEG*
33-47	38	16,18	1,16
≥ 47-57	52	13,43	1,69
≥ 57-65	43	18,10	1,74
≥ 65	27	12,50	3,76

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Edad (años)	n	MG*	± DE*
33-47	26	14,90	1,18
47-57	38	16,46	1,20
57-65	30	16,49	1,74
> 65	19	11,36	5,67

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Edad (años) /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>33-47</b>				
0	12	19,34	1,11	
3	13	16,75	1,20	NS
6	6	15,62	1,15	NS
12	4	13,93	1,15	NS
18	3	8,91	1,10	0,004**
<b>≥ 47-57</b>				
0	14	7,73	3,73	
3	10	20,07	1,21	<0,05*
6	8	21,90	1,09	<0,05*
12	11	15,70	1,20	NS
18	9	10,86	1,17	NS
<b>≥ 57-65</b>				
0	13	22,44	1,74	
3	10	13,32	3,38	NS
6	6	27,80	1,27	NS
12	8	22,64	1,15	NS
18	6	9,15	1,10	0,006**
<b>≥ 65</b>				
0	8	15,67	1,52	
3	5	3,07	22,78	NS
6	5	11,84	15,01	NS
12	4	27,23	1,15	NS
18	5	20,08	1,24	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0,

### **Comparación entre tiempos para cada rango de edad**

En las pacientes de menor edad (33-47 años), los valores medios de lindano son significativamente inferiores a los 18 meses de seguimiento con respecto al instante inicial ( $p=0,004$ ). No hay diferencias significativas entre 0 y 3, 0 y 6 y 0 y 12 meses, aunque sí se observa una disminución de los valores medios a lo largo del seguimiento.

En las pacientes de edades comprendidas entre 47 y 57 años los valores medios de lindano son significativamente superiores a los 3 y 6 meses del seguimiento con respecto al instante inicial ( $p=0,03$ ). En el resto de tiempos los valores también son mayores a los de la intervención aunque no significativamente.

En las pacientes de 57 a 65 años las diferencias radican en que los valores medios de lindano a los 18 meses son inferiores a los valores medios a los 0 meses ( $p=0,006$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas con respecto al instante 0.

En las pacientes de mayor edad no hay diferencias significativas entre tiempos ( $p=0,117$ ).

### **Comparación entre rangos de edad para cada tiempo**

No hay diferencias significativas en los distintos tiempos entre las pacientes de distinta categoría de edad ( $p=0,08$ ).

La tendencia observada es que a los 12 y 18 meses, las pacientes de más de 47 años tienen valores medios de lindano mayores que aquellas de menor edad.

Cuando la comparación es frente a 3 meses, la interacción tiempo y la variable edad no es significativa ( $p=0,33$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de pertenecer a una menor o mayor categoría de edad sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p=0,81$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes según el rango de edad.

## Ruralidad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de ruralidad en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	64	14,52	1,55
≥50%	96	15,37	1,96

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	44	14,50	1,45
≥50%	69	15,54	1,89

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Ruralidad (% años medio rural)/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DE <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>&lt;50%</b>					
0	20	14,58	1,86		
3	18	16,63	2,13	NS	
6	7	17,84	1,05	NS	NS
12	12	12,39	1,14	NS	NS
18	7	10,84	1,09	NS	NS
<b>≥50%</b>					
0	27	14,96	2,21	NS	
3	20	10,77	2,89	NS	
6	18	19,34	2,31	NS	NS
12	15	25,88	1,09	<0,05*	<0,05*
18	16	11,90	1,25	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### Comparación entre tiempos para cada categoría de ruralidad

Las pacientes consideradas como urbanas no presentan diferencias significativas en los valores medios de lindano entre los distintos tiempos y los tiempos 0 y 3 meses ( $p=0,17$ ), mientras que en las pacientes consideradas como rurales los valores medios a los 12 meses son significativamente más altos a los valores medios en el momento de la intervención y a los 3 meses ( $p=0,029$ ).

### Comparación entre categorías de ruralidad para cada tiempo

La única diferencia entre las pacientes urbanas y rurales es que estas últimas presentan valores medios de lindano significativamente más altos a los 12 meses de seguimiento ( $p=0,0001$ ).

La tendencia observada es que a partir de los 6 meses se observan mayores valores en las pacientes rurales que en las urbanas.

### **Nivel de estudios**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de nivel de estudios en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nivel de estudios	n	MG*	± DE*
Bajo	104	14,82	2,07
Medio/Alto	56	15,42	1,35

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nivel de estudios	n	MG*	± DEG*
Bajo	75	14,91	2,07
Medio/Alto	38	15,55	1,16

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Nivel estudios/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>Bajo</b>					
0	29	14,59	2,14		
3	23	10,96	4,04	NS	
6	17	18,66	2,31	NS	NS
12	19	21,98	1,19	0,03*	NS
18	16	11,55	1,23	NS	NS
<b>Medio/Alto</b>					
0	18	15,14	1,93		
3	15	17,67	1,17	NS	
6	8	19,45	1,17	NS	NS
12	8	12,63	1,08	NS	NS
18	7	11,62	1,13	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de nivel de estudios**

En las pacientes de nivel de estudios bajo los valores medios de lindano son significativamente superiores a los 12 meses con respecto al tiempo 0 ( $p = 0,034$ ). A los 6 meses los valores son también mayores. Con respecto al tiempo 3, no hay diferencias significativas en ninguno de los tiempos ( $p = 0,08$ ), aunque se observa un aumento de los valores medios a partir de los 6 meses.

En las pacientes de nivel de estudios medio/alto no hay diferencias significativas entre tiempos ( $p = 0,24$ ).

### **Comparación entre categorías de nivel de estudios para cada tiempo**

A los 12 meses las pacientes con nivel de estudios medio/alto presentan valores medios de lindano menores que las pacientes con nivel de estudios bajo ( $p = 0,004$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre las pacientes según su nivel de estudios.

## Trabajo agrícola

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de trabajo agrícola en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	72	15,45	1,64
no	88	14,69	1,91

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	54	14,18	1,63
no	59	16,05	1,76

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable agricultura no es significativa ( $p=0,26$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de la agricultura sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p>0,20$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes que no han trabajado en la agricultura y las que sí.

## Aplicación de plaguicidas

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de utilización de plaguicidas en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Plaguicidas	n	MG*	± DEG*
si	14	18,83	1,09
no	146	14,71	1,86

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Plaguicidas	n	MG*	± DEG*
si	10	18,57	1,09
no	103	14,83	1,77

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable uso de plaguicidas no es significativa ( $p=0,43$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del uso de plaguicidas sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p>0,20$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes que no han utilizado plaguicidas y las que sí.

## Embarazo

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de embarazo en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	135	14,82	1,79
no	25	16,23	1,75

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	94	15,09	1,65
no	19	15,28	2,04

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable embarazo no es significativa ( $p=0,30$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber estado embarazada sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p>0,50$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes que no han estado embarazadas y las que sí.



## Número de hijos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de hijos en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	32	16,10	1,58
1	60	18,08	1,30
2	41	13,12	1,90
≥3	27	11,29	3,65

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	24	15,32	1,78
1	41	16,99	1,19
2	29	14,12	1,78
≥3	19	12,86	3,46

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable nº de hijos no es significativa ( $p=0,61$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber tenido un mayor o menor nº de hijos sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p=0,23$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes que han tenido más o menos hijos y aquellas que no han tenido.

## Número de ciclos reproductivos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de ciclos en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	42	15,12	1,82
≥ 353-396	41	13,78	2,12
≥ 396-432	44	16,61	1,69
≥ 432	33	14,55	1,55

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	30	16,18	1,65
≥ 353-396	29	14,55	1,96
≥ 396-432	30	16,22	1,54
≥ 432	24	13,34	1,75

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nº de ciclos reproductivos no es significativa ( $p > 0,60$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber tenido un mayor o menor nº de ciclos durante la vida de la paciente sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p = 0,89$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes que han tenido más o menos ciclos reproductivos.

## Lactancia materna

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de lactancia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	109	15,43	1,82
no	51	14,21	1,71

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	76	15,17	1,78
no	37	15,02	1,55

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable lactancia no es significativa ( $p=0,41$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia o no sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p=0,29$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes que no han dado lactancia y las que sí.

### Número de meses de lactancia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de meses de lactancia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	51	14,21	1,71
2-13,5	61	14,18	1,91
≥13,5	48	17,17	1,71

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	37	15,02	1,55
2-13,5	44	13,57	2,26
≥13,5	32	17,69	1,28

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nº de meses de lactancia no es significativa ( $p=0,17$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado un mayor o menor nº de meses de lactancia sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p=0,45$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes que han dado más o menos meses de lactancia y aquellas que no han lactado.

## IMC en el momento de la intervención

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en la intervención en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	42	16,67	1,50
≥ 24,6-28,8	29	13,90	1,89
≥ 28,8-31,9	36	16,93	1,55
≥ 31,9	39	11,82	2,77

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	28	15,60	1,76
≥ 24,6-28,8	20	18,14	1,34
≥ 28,8-31,9	25	15,76	1,82
≥ 31,9	27	11,14	2,23

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable IMC en la intervención no es significativa ( $p=0,30$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor IMC en el momento de la intervención sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p=0,29$ ), es decir, no hay diferencias significativas en los valores medios de lindano entre las pacientes de mayor y de menor IMC en la intervención.

## IMC

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	39	14,38	1,91
≥ 26.2-29.4	34	16,95	1,37
≥ 29.4-32.8	37	14,49	1,97
≥ 32.8	36	13,44	2,37

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	24	14,59	1,83
≥ 26.2-29.4	24	18,16	1,35
≥ 29.4-32.8	25	13,39	2,63
≥ 32.8	27	13,44	1,63

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la comparación frente a la intervención, la interacción tiempo y la variable IMC no es significativa ( $p=0,20$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor IMC sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p=0,76$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes que tienen un mayor o menor IMC, aunque sí se observa un aumento de los valores medios de lindano conforme aumenta el IMC.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, en comparación con el instante 3 meses, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )/ Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>&lt;26,2</b>				
3	12	17,25	1,16	
6	4	5,04	12,51	NS
12	4	21,23	1,25	NS
18	4	17,53	1,52	NS
<b>≥ 26,2-29,4</b>				
3	5	25,56	1,04	
6	6	33,01	1,29	NS
12	7	16,06	1,35	NS
18	6	8,66	1,14	<0,001**
<b>≥ 29,4-32,8</b>				
3	11	9,08	7,45	
6	6	23,39	1,15	NS
12	4	17,72	1,16	NS
18	4	12,77	1,03	NS
<b>≥ 32,8</b>				
3	9	9,69	3,17	
6	6	19,56	1,04	NS
12	7	19,50	1,18	NS
18	5	9,15	1,14	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de IMC**

En las pacientes que en algún instante presentan valores de IMC de 26,2 a 29,4 se observa una disminución significativa de los valores medios de lindano a los 18 meses de seguimiento con respecto al instante 3 meses ( $p < 0,001$ ).

### **Comparación entre categorías de IMC para cada tiempo**

Las pacientes que en algún instante presentan valores de IMC de 26,2 a 29,4 tienen, a los 3 meses del seguimiento, valores medios de lindano significativamente más altos que las pacientes de IMC menor a 26,2 ( $p < 0,05$ ).

## Diagnóstico anatomopatológico

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de estadio tumoral en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Diagnóstico anatómo-patológico	n	MG*	± DEG*
Estadio I + II	124	13,26	1,87
Estadio III	36	23,11	1,34

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Diagnóstico anatómo-patológico	n	MG*	± DEG*
Estadio I + II	87	13,62	1,86
Estadio III	26	21,48	1,17

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable diagnóstico anatomopatológico no es significativa ( $p=0,36$ ). Sin embargo, controlando por el tiempo el efecto de pertenecer a un mayor o menor estadio tumoral sobre los valores medios de lindano sí es significativo ( $p=0,005$ ), en el sentido de que los valores medios de lindano son significativamente más altos en las pacientes con mayor estadio tumoral que en aquellas de estadio tumoral menor ( $p<0,001$ ).

## Quimioterapia preoperatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia pre-operatoria en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	22	17,06	1,15
no	138	14,73	1,91

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	15	17,05	1,19
no	98	14,85	1,79

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT pre/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	7	17,10	1,11		
3	7	23,40	1,12	0,03*	
6	3	16,86	1,05	NS	<0,05*
12	3	14,56	1,23	NS	NS
18	2	7,25	1,07	0,008**	<0,05*
<b>no</b>					
0	40	14,43	2,25		
3	31	11,63	2,89	NS	
6	22	19,21	1,99	NS	NS
12	24	19,24	1,19	NS	NS
18	21	12,10	1,19	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT previa**

En el caso de las pacientes que si han recibido QT previa se alcanza significación a los 3 y 18 meses, en el sentido de que las pacientes que reciben QT previa a la intervención presentan valores medios de lindano significativamente superiores a los 3 meses con respecto al instante 0 ( $p=0,03$ ) y significativamente inferiores a los 18 meses con respecto al instante 0 ( $p= 0,008$ ).

En el caso de la comparación frente a 3 meses, en las pacientes que han recibido QT previa se alcanza la significación a los 6 y 18 meses, en el sentido de menores valores medios de lindano con respecto al instante 3 ( $p=0,048$ ). En general se observa que a partir de los 6 meses se da una disminución de los valores medios, con respecto a la intervención y a los 3 meses.



En el caso de las pacientes que no han recibido QT post no hay diferencias significativas entre tiempos ( $p=0,13$ ).

### **Comparación entre categorías de QT previa para cada tiempo**

A los 3 meses los valores medios de lindano son significativamente inferiores en las pacientes que no han recibido QT previa que en las que sí ( $p=0,028$ ), mientras que a los 18 meses los valores medios son superiores ( $p=0,026$ ).

La tendencia observada es que hasta los 3 meses los valores medios de lindano son menores en las pacientes que no han recibido QT previa que en aquellas que sí; a partir de los 6 meses los valores son menores en las pacientes que sí la han recibido.

### **Quimioterapia post-operatoria**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia post-operatoria en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	122	15,42	1,57
no	38	13,83	2,68

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	85	15,95	1,36
no	28	12,86	3,40

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable QT post no es significativa ( $p=0,15$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber recibido QT post-operatoria o no sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p=0,48$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido QT post y las que sí.

## Radioterapia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de radioterapia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	133	14,68	1,82
no	24	17,22	1,69

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	93	15,05	1,67
no	18	15,76	1,99

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable RT no es significativa ( $p=0,58$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber recibido RT post-operatoria o no sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p=0,60$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido RT y las que sí.

## Receptor de estrógenos (RE)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RE en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
Intensa	65	15,53	1,73
Moderada	58	13,80	1,97
Baja/ Negativa	37	16,21	1,61

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	46	15,14	1,48
<b>Moderada</b>	41	14,34	2,00
<b>Baja/ Negativa</b>	26	16,41	1,73

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable expresión de RE no es significativa ( $p=0,61$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de una mayor o menor intensidad de expresión de RE sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p=0,74$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes que presentan una mayor o menor intensidad de expresión de RE.

### Receptor de progesterona (RPg)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RPg en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	23	11,85	1,90
<b>Moderada</b>	52	16,63	1,47
<b>Baja</b>	37	13,76	1,98
<b>Negativa</b>	48	16,15	1,98

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	15	10,77	2,21
<b>Moderada</b>	35	15,92	1,68
<b>Baja</b>	27	15,26	1,75
<b>Negativa</b>	36	16,46	1,53

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Expresión de RPg / Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>Intensa</b>				
0	8	14,17	1,48	
3	5	16,45	1,07	NS
6	4	4,44	10,09	NS
12	3	10,24	1,17	NS
18	3	18,25	1,78	NS
<b>Moderada</b>				
0	17	18,19	1,12	
3	14	15,87	2,66	NS
6	6	21,91	1,13	NS
12	8	20,23	1,22	NS
18	7	9,26	1,24	0,009**
<b>Baja</b>				
0	10	10,41	2,86	
3	8	8,05	3,56	NS
6	6	26,60	1,28	NS
12	8	19,27	1,26	0,03*
18	5	15,04	1,00	NS
<b>Negativa</b>				
0	12	15,25	4,86	
3	11	13,65	2,91	NS
6	9	26,00	1,09	NS
12	8	20,85	1,07	NS
18	8	10,06	1,10	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de RPg**

Las diferencias entre tiempos radican en que las pacientes con intensidad de expresión de RPg moderada tienen valores medios de lindano menores a los 18 meses que a los 0 meses ( $p = 0,009$ ), mientras que las pacientes con intensidad de expresión baja de RPg presentan valores medios superiores a los 12 meses que a los 0 meses ( $p = 0,031$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas ( $p = 0,105$ ).

### **Comparación entre categorías de RPg para cada tiempo**

No hay diferencias significativas, para ninguno de los tiempos, en los valores medios de lindano entre las pacientes, en función de la intensidad de expresión del receptor de progesterona ( $p=0,23$ ).

En el caso de la comparación frente a 3 meses, la interacción tiempo y la variable receptor de progesterona es significativa ( $p=0,02$ ), sin embargo las comparaciones individuales entre tiempos y entre categorías de pacientes en función del RPg no ( $p=0,09$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar una mayor o menor expresión de RPg sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p=0,71$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes, en función de la intensidad de expresión del receptor de progesterona.

#### 4.4. 6. Resultados estadísticos para el compuesto HCB en tejido adiposo

La tabla siguiente muestra las medias y desviaciones estándar geométricas de las concentraciones del pesticida en tejido adiposo y expresadas en ng de residuo por gramo de grasa para cada uno de los tiempos de muestreo: intervención (0), y a los 3, 6, 12 y 18 meses de ésta. Se incluye el resultado estadístico para las comparaciones de las concentraciones estimadas en cada tiempo respecto a la intervención quirúrgica (primera columna), y a la medida efectuada a los tres meses (segunda columna).

t (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
0	49	96,52	2,04		
3	38	97,33	1,71	0,96	
6	25	118,47	1,46	0,11	0,35
12	28	84,91	1,43	0,52	0,54
18	23	90,76	1,39	0,76	0,77

\*Significación estadística p<0,05; \*\* Significación estadística p<0,01.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante 3 meses.

Las pacientes no presentan diferencias significativas en los valores medios de HCB en grasa para cada uno de los instantes con respecto al momento de la intervención y los 3 meses de seguimiento.

#### Edad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada rango de edad en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Edad (años)	n	MG*	± DEG*
33-47	39	58,66	2,57
≥ 47-57	52	84,96	1,23
≥ 57-65	44	113,46	1,32
≥ 65	28	192,81	1,46

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Edad (años)	n	MG*	± DE*
33-47	26	66,06	1,94
47-57	38	83,97	1,21
57-65	31	109,07	1,40
> 65	19	179,60	1,45

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Edad (años) /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>33-47</b>					
0	13	46,25	4,77		
3	13	70,93	2,57	NS	
6	6	63,90	1,89	NS	NS
12	4	70,98	1,53	NS	NS
18	3	47,14	1,32	NS	NS
<b>≥ 47-57</b>					
0	14	87,72	1,30		
3	10	105,13	1,12	NS	
6	8	101,37	1,16	NS	NS
12	11	62,32	1,30	NS	0,04*
18	9	79,65	1,20	NS	NS
<b>≥ 57-65</b>					
0	13	124,65	1,14		
3	10	124,46	1,45	NS	
6	6	126,09	1,25	NS	NS
12	9	115,73	1,55	NS	NS
18	6	69,29	1,32	0,007**	NS
<b>≥ 65</b>					
0	9	223,98	1,52		
3	5	116,16	2,19	NS	
6	5	295,96	1,11	NS	NS
12	4	118,41	1,35	NS	NS
18	5	235,17	1,16	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada rango de edad**

Cuando la comparación es frente al instante inicial, se observa una disminución significativa de los valores medios de HCB en las pacientes con edades comprendidas entre 57 y 65 años a los 18 meses de seguimiento ( $p=0,007$ ). En el resto de categorías y tiempos no hay diferencias significativas ( $p=0,11$ ).

En el caso de la comparación frente a 3 meses, en las mujeres de menor edad (33-47 años) así como en aquellas de más de 57 años tampoco hay diferencias significativas entre los distintos tiempos ( $p=0,09$ ). Sin embargo, en las pacientes de edades comprendidas entre 47 y 57 años, los valores medios de HCB son significativamente inferiores a los 12 meses de seguimiento con respecto a los valores medios en el instante 3 ( $p=0,04$ ).

### **Comparación entre rangos de edad para cada tiempo**

En el momento de la intervención, a los 6 y 18 meses de seguimiento, las pacientes de más de 65 años tienen valores medios de HCB significativamente superiores que las pacientes de menor edad ( $p=0,007$ ). A los 3 y 12 meses los valores también son mayores en las pacientes de más edad pero el aumento no es significativo.

## **Ruralidad**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de ruralidad en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

<b>Ruralidad (% años medio rural)</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<50%	64	88,13	1,26
≥50%	98	103,31	1,97

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

<b>Ruralidad (% años medio rural)</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<50%	44	87,52	1,28
≥50%	70	103,29	1,68

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría



La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Ruralidad (% años medio rural)/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DE <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>&lt;50%</b>					
0	20	89,49	1,23		
3	18	123,92	1,28	NS	
6	7	67,33	1,14	NS	<0,05*
12	12	68,67	1,25	NS	<0,05*
18	7	70,51	1,26	NS	<0,05*
<b>≥50%</b>					
0	28	103,35	3,06		
3	20	78,32	2,18	NS	
6	18	147,59	1,49	<0,05*	<0,05*
12	16	99,55	1,56	NS	NS
18	16	101,37	1,44	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de ruralidad**

Las pacientes consideradas como urbanas no presentan diferencias significativas en los valores medios de HCB en los distintos tiempos con respecto al momento de la intervención ( $p = 0,08$ ). Se observa un aumento de los valores a los 3 meses y una disminución a partir de los 6 meses.

Cuando la comparación es frente a los 3 meses, la disminución de los valores a partir de los 6 meses es significativa ( $p < 0,05$ ).

Por otra parte, las pacientes consideradas como rurales tienen valores medios significativamente más altos a los 6 meses de seguimiento que a los 0 y 3 meses ( $p = 0,04$ ).

### **Comparación entre categorías de ruralidad para cada tiempo**

Salvo a los 3 meses, las pacientes rurales tienen valores medios de HCB mayores que las pacientes urbanas, aunque sólo se alcanza la significación a los 6 meses ( $p = 0,006$ ).

## Nivel de estudios

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de nivel de estudios en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nivel de estudios	n	MG*	± DE*
Bajo	105	128,54	1,38
Medio/Alto	57	57,78	1,89

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nivel de estudios	n	MG*	± DEG*
Bajo	76	121,53	1,39
Medio/Alto	38	61,58	1,55

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable nivel de estudios no es significativa ( $p=0,64$ ). Sin embargo, controlando por el tiempo el efecto del nivel de estudios sobre los valores medios del HCB sí es significativo ( $p=0,001$ ), en el sentido de que las pacientes con nivel de estudios medio/alto tienen valores medios significativamente inferiores que aquellas con un nivel de estudios bajo ( $p=0,001$ ).

## Trabajo agrícola

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de trabajo agrícola en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	72	114,61	1,43
no	90	84,91	1,83

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	54	106,92	1,43
no	60	88,67	1,59

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable agricultura no es significativa ( $p>0,40$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de la agricultura sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,17$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes que no han trabajado en la agricultura y las que sí.

### Aplicación de plaguicidas

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de utilización de plaguicidas en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Plaguicidas	n	MG*	± DEG*
si	14	132,34	1,26
no	148	94,21	1,69

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Plaguicidas	n	MG*	± DEG*
si	10	110,88	1,25
no	104	95,64	1,54

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Plaguicidas/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	4	205,96	1,15		
3	4	168,36	1,08	NS	
6	4	96,09	1,07	<0,001**	<0,001**
12	2	64,04	2,41	NS	NS
18	0				
<b>no</b>					
0	44	90,92	2,13		
3	34	91,26	1,78	NS	
6	21	123,29	1,55	NS	NS
12	26	86,77	1,41	NS	NS
18	23	90,76	1,39	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de aplicación de plaguicidas**

En el caso de las pacientes que han utilizado plaguicidas tan sólo se alcanza significación a los 6 meses, en el sentido de que los valores medios de HCB son inferiores en este tiempo con respecto a los valores en el instante inicial y a los 3 meses ( $p < 0,001$ ). En todos los tiempos se observan menores valores a lo largo del seguimiento.

En el caso de las pacientes que no han utilizado plaguicidas no hay diferencias significativas entre los distintos tiempos y el tiempo 0 y 3 meses ( $p = 0,17$ ).

### **Comparación entre categorías de aplicación de plaguicidas para cada tiempo**

En el momento de la intervención y a los 3 meses de seguimiento, los valores medios de HCB son significativamente inferiores en las pacientes que no han estado en contacto con plaguicidas que en las que sí ( $p = 0,02$ ). A los 6 y 12 meses, los valores son mayores en las pacientes que no han utilizado plaguicidas que en las que sí, pero las diferencias no son significativas.

## Embarazo

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de embarazo en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	137	89,63	1,65
no	25	149,81	1,51

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	95	91,74	1,51
no	19	127,31	1,51

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable embarazo no es significativa ( $p > 0,20$ ). Sin embargo, controlando por el tiempo el efecto de haber estado embarazada o no sobre los valores medios de HCB, sí es significativo ( $p = 0,008$ ), en el sentido de que las pacientes que no han estado embarazadas presentan valores medios de HCB significativamente más altos que las que sí.

## Número de hijos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de hijos en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

N° hijos	n	MG*	± DEG*
0	32	154,71	1,40
1	61	95,07	1,33
2	42	63,80	2,37
≥3	27	112,16	1,48

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	24	135,62	1,42
1	42	97,30	1,35
2	29	68,32	1,78
≥3	19	107,00	1,47

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable nº hijos no es significativa ( $p > 0,20$ ). Sin embargo, controlando por el tiempo el efecto de haber tenido un mayor o menor nº de hijos a lo largo de su vida fértil sobre los valores medios de HCB, sí es significativo ( $p = 0,005$ ), en el sentido de que las pacientes que han tenido 1 o 2 hijos tienen valores medios significativamente inferiores que las que no han tenido hijos ( $p = 0,01$ ).

Cuando la comparación es frente a 3 meses, ni la interacción ( $p = 0,29$ ) ni el efecto principal ( $p = 0,11$ ) han dado significativos, de forma que los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes en función del nº de hijos.

### Número de ciclos reproductivos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de ciclos en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	42	69,70	2,26
≥ 353-396	42	95,91	1,41
≥ 396-432	44	122,86	1,39
≥ 432	34	109,10	1,61

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	30	79,82	1,61
≥ 353-396	30	88,97	1,48
≥ 396-432	30	125,18	1,35
≥ 432	24	99,71	1,63

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nº de ciclos reproductivos no es significativa ( $p > 0,60$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber tenido un mayor o menor nº de ciclos a lo largo de la vida fértil sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p = 0,43$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes que según hayan tenido más o menos ciclos en su vida fértil, aunque sí que se observa un aumento de los valores de HCB en las pacientes que han tenido más de 353 ciclos que en aquellas con número inferior.

### Lactancia materna

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de lactancia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	111	92,04	1,73
no	51	108,81	1,49

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	77	96,18	1,54
no	37	98,40	1,48

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Lactancia/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	34	83,33	2,29	
3	26	98,03	1,85	NS
6	17	112,02	1,60	NS
12	19	98,81	1,39	NS
18	15	75,64	1,25	NS
<b>no</b>				
0	14	141,92	1,51	
3	12	95,85	1,51	NS
6	8	133,44	1,24	NS
12	9	61,65	1,46	0,002**
18	8	127,73	1,61	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de lactancia**

Las pacientes que han dado lactancia no presentan diferencias significativas entre los distintos tiempos y el tiempo 0 ( $p = 0,08$ ), mientras que en las pacientes que no han dado lactancia los valores medios son menores a partir de los 3 meses de seguimiento, alcanzando la significación a los 12 meses ( $p = 0,002$ ).

### **Comparación entre categorías de embarazo para cada tiempo**

No hay diferencias significativas entre las pacientes que han dado lactancia y las que no en los distintos tiempos ( $p = 0,105$ ).

En el caso de la comparación frente a 3 meses, la interacción tiempo y la variable lactancia no es significativa ( $p = 0,23$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia o no sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p = 0,90$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes que no han dado lactancia y las que sí.



## Número de meses de lactancia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de meses de lactancia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	51	108,81	1,49
2-13,5	61	99,12	1,32
≥13,5	50	84,09	2,42

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	37	98,40	1,48
2-13,5	44	100,42	1,31
≥13,5	33	90,79	1,93

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable número de meses de lactancia no es significativa ( $p > 0,20$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia un mayor o menor nº de meses sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p = 0,73$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes que han dado lactancia a sus hijos un mayor o menor nº de meses y aquellas que no han lactado. Se observa que aquellas pacientes que han dado lactancia tienen menores valores que aquellas que no han dado.

## IMC en el momento de la intervención

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en la intervención en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	42	63,27	2,50
≥ 24,6-28,8	30	96,85	1,33
≥ 28,8-31,9	37	112,09	1,38
≥ 31,9	40	132,38	1,41

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	28	74,14	1,97
≥ 24,6-28,8	20	95,63	1,32
≥ 28,8-31,9	25	100,33	1,40
≥ 31,9	28	124,74	1,40

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable IMC en la intervención no es significativa ( $p=0,75$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de tener un mayor o menor IMC en el momento de la intervención sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,198$ ), es decir, no hay diferencias significativas en los valores medios de HCB entre las pacientes de mayor y menor IMC en la intervención. Se observan mayores valores de HCB a medida que aumenta el IMC de la intervención.

## IMC

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	39	59,42	2,51
≥ 26.2-29.4	35	102,60	1,42
≥ 29.4-32.8	38	114,61	1,32
≥ 32.8	37	129,22	1,43

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	24	69,98	2,00
≥ 26.2-29.4	24	91,61	1,41
≥ 29.4-32.8	25	116,37	1,39
≥ 32.8	28	114,85	1,38

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable IMC no es significativa ( $p=0,25$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de tener un mayor o menor IMC sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,16$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes que tienen un mayor o menor IMC, aunque sí se observa un aumento de los valores medios de HCB conforme aumenta el IMC.

## Diagnóstico anatomopatológico

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de estadio tumoral en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Diagnóstico anatómo-patológico	n	MG*	± DEG*
Estadio I + II	127	87,76	1,70
Estadio III	36	136,69	1,38

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Diagnóstico anatómo-patológico	n	MG*	± DEG*
Estadio I + II	88	86,26	1,52
Estadio III	26	143,59	1,35

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

En la comparación frente a la intervención, la interacción tiempo y la variable diagnóstico anatomopatológico no es significativa ( $p > 0,56$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de tener un mayor o menor estadio tumoral los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p = 0,07$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes que tienen un mayor o menor estadio tumoral. Sí que se observa un aumento de los valores en las pacientes de mayor estadio con respecto a aquellas de menor.

Sin embargo cuando la comparación es frente a 3 meses, aunque la interacción tampoco es significativa ( $p = 0,55$ ), el efecto principal sí ( $p = 0,02$ ), de modo que aquellas pacientes con mayor estadio tumoral tienen valores medios de HCB más altos que las pacientes de menor estadio.

## Quimioterapia preoperatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia pre-operatoria en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	22	83,47	1,36
no	141	99,04	1,70

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	15	83,16	1,43
no	99	99,16	1,53

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT pre/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	7	84,13	1,27		
3	7	97,33	1,29	NS	
6	3	114,19	1,58	NS	NS
12	3	68,03	1,89	NS	NS
18	2	40,29	1,61	NS	<0,05*
<b>no</b>					
0	42	98,75	2,22		
3	31	97,33	1,85	NS	
6	22	119,07	1,48	NS	NS
12	25	87,20	1,41	NS	NS
18	21	98,06	1,35	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT previa**

No hay diferencias significativas entre tiempos con respecto al momento de la intervención, tanto para las pacientes que han recibido QT previa como para las que no ( $p=0,06$ ).

Cuando la comparación es frente a 3 meses, la diferencia significativa es que a los 18 meses las pacientes que sí han recibido QT previa tienen menores valores de HCB ( $p<0,05$ ).

### **Comparación entre categorías de QT previa para cada tiempo**

Tampoco hay diferencias significativas entre las pacientes que han recibido QT previa y las que no para los distintos tiempos ( $p=0,09$ ), aunque se aprecia un ligero aumento en las que no han recibido frente a las que sí.

### **Quimioterapia post-operatoria**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia post-operatoria en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	125	82,67	1,63
no	38	162,53	1,45

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	86	85,67	1,48
no	28	141,41	1,48

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT post/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	39	76,41	2,02		
3	31	96,89	1,71	NS	
6	18	93,75	1,41	NS	NS
12	21	81,63	1,44	NS	NS
18	16	64,98	1,24	NS	NS
<b>no</b>					
0	10	240,01	1,29		
3	7	99,32	1,87	NS	
6	7	216,29	1,29	NS	NS
12	7	95,54	1,44	0,003**	NS
18	7	194,84	1,19	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT post**

En las pacientes que han recibido QT post no hay diferencias significativas entre tiempos ( $p = 0,11$ ).

Sin embargo, en las pacientes que no han recibido QT post los valores medios de HCB son significativamente más bajos a los 12 meses que a los 0 meses ( $p = 0,003$ ). En el resto de tiempos también se observan valores medios inferiores pero sin alcanzar la significación ( $p = 0,10$ ). Por el contrario, cuando la comparación es frente a los 3 meses no se obtienen los mismos resultados, no hay diferencias significativas para ninguno de los tiempos ( $p = 0,14$ ).

### **Comparación entre categorías de QT post para cada tiempo**

En el momento de la intervención, a los 6 y 18 meses las pacientes que no han recibido QT post presentan valores medios de HCB significativamente más altos que las que sí ( $p < 0,05$ ). En los demás tiempos, los valores también son mayores en las pacientes que no han recibido QT post, pero estas diferencias no son significativas.

La tendencia observada es que las pacientes que no han recibido QT post tienen mayores valores que las que sí.

## Radioterapia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de radioterapia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	136	94,32	1,74
no	24	121,13	1,24

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	94	96,11	1,56
no	18	109,15	1,30

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Radioterapia/Tiempo meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	42	90,43	2,24	
3	33	92,36	1,76	NS
6	21	123,38	1,54	0,03*
12	21	86,19	1,49	NS
18	19	88,12	1,38	NS
<b>no</b>				
0	6	165,54	1,03	
3	5	137,59	1,44	NS
6	4	95,74	1,15	0,006**
12	6	82,21	1,36	0,01*
18	3	155,77	1,20	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g lípido, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g lípido, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.



### Comparación entre tiempos para cada categoría de RT

En las pacientes que han recibido RT los valores medios de HCB en grasa son significativamente superiores a los 6 meses de seguimiento con respecto a los 0 meses ( $p=0,026$ ).

Las pacientes que no han recibido RT las diferencias radican en que los valores medios de HCB a los 6 y 12 meses son significativamente inferiores a los valores medios al tiempo 0 ( $p<0,05$ ). En todos los tiempos se observan menores valores que en el instante inicial.

### Comparación entre categorías de RT post para cada tiempo

La única diferencia que existe es que en el momento de la intervención los valores medios de HCB son significativamente superiores en las pacientes que no han recibido RT que en las que sí ( $p=0,008$ ). A los 3 y 18 meses también se observan mayores valores, aunque no significativos, en las pacientes que no han recibido RT.

Cuando la comparación es frente a los 3 meses, la interacción tiempo y la variable RT no es significativa ( $p=0,29$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber o no recibido RT sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,49$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido RT post y las que sí.

### **Receptor de estrógenos (RE)**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RE en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	66	110,09	1,28
<b>Moderada</b>	59	93,96	2,23
<b>Baja/ Negativa</b>	38	81,01	1,60

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	47	108,77	1,31
<b>Moderada</b>	41	97,11	1,71
<b>Baja/ Negativa</b>	26	78,34	1,61

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable receptor estrogénico no es significativa ( $p=0,86$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar una mayor o menor intensidad de expresión de RE sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,30$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes que presentan un mayor o menor intensidad de expresión de RE.

### Receptor de progesterona (RPg)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RPg en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	23	61,20	3,86
<b>Moderada</b>	52	93,50	1,30
<b>Baja</b>	38	95,52	1,47
<b>Negativa</b>	50	125,09	1,50

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	15	62,60	2,09
<b>Moderada</b>	35	95,05	1,32
<b>Baja</b>	27	91,49	1,49
<b>Negativa</b>	37	122,80	1,48

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable receptor de progesterona no es significativa ( $p=0,92$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar una mayor o menor intensidad de expresión de RPg sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,35$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes en función de la intensidad de expresión de RPg.

#### 4.4.7. Resultados estadísticos para el compuesto aldrín en tejido adiposo

La tabla siguiente muestra las medias y desviaciones estándar geométricas de las concentraciones del pesticida en tejido adiposo y expresadas en ng de residuo por gramo de grasa para cada uno de los tiempos de muestreo: intervención (0), y a los 3, 6, 12 y 18 meses de ésta. Se incluye el resultado estadístico para las comparaciones de las concentraciones estimadas en cada tiempo respecto a la intervención quirúrgica (primera columna), y a la medida efectuada a los tres meses (segunda columna).

t (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
0	46	1,58	9,15		
3	33	1,53	13,27	0,95	
6	23	2,70	4,41	0,23	0,21
12	21	4,07	4,65	<0,05*	0,14
18	17	1,13	6,64	0,56	0,63

\*Significación estadística p<0,05; \*\* Significación estadística p<0,01.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante 3 meses.

Los valores medios de aldrín en tejido adiposo son significativamente más altos a los 12 meses de seguimiento que en el instante inicial. A los 3, 6 y 18 meses, las diferencias entre los valores medios de aldrín y los valores a los 0 meses no son significativas.

En la comparación frente a 3 meses, no existen diferencias significativas en los valores medios de aldrín en grasa para cada uno de los instantes con respecto al tiempo 3, aunque sí que se observan indicios de significación a los 12 meses de seguimiento, en el sentido de valores más altos (p=0,14).

## Edad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada rango de edad en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Edad (años)	n	MG*	± DEG*
33-47	32	2,59	8,51
≥ 47-57	47	1,45	7,69
≥ 57-65	38	2,23	9,07
≥ 65	23	1,63	6,61

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Edad (años)	n	MG*	± DE*
33-47	20	3,45	7,30
47-57	33	2,06	7,34
57-65	25	1,73	9,67
> 65	16	1,47	5,92

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Edad (años) /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>33-47</b>					
0	12	1,61	11,06		
3	10	3,31	18,52	NS	
6	6	7,30	1,23	0,005**	NS
12	3	2,28	9,27	NS	NS
18	1	0,20		0,001**	<0,001**
<b>≥ 47-57</b>					
0	14	0,63	5,89		
3	10	1,86	16,08	NS	
6	8	3,93	3,03	0,006**	NS
12	8	2,24	7,62	NS	NS
18	7	1,05	9,39	NS	NS
<b>≥ 57-65</b>					
0	13	3,61	7,92		
3	8	0,59	7,25	<0,05*	
6	4	1,69	20,93	NS	NS
12	8	11,93	1,08	0,03*	<0,001**
18	5	0,46	5,67	<0,05*	NS
<b>≥ 65</b>					
0	7	2,08	11,38		
3	5	1,05	13,43	NS	
6	5	0,66	4,19	NS	NS
12	2	1,45	50,01	NS	NS
18	4	6,18	1,22	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada rango de edad**

En las pacientes de menor edad (33-47 años) los valores medios de aldrín son significativamente superiores a los 6 meses de seguimiento con respecto al instante inicial ( $p = 0,005$ ), mientras que a los 18 meses las mujeres más jóvenes presentan valores medios de aldrín significativamente inferiores a los valores medios en el instante 0 ( $p = 0,001$ ). En el caso de la comparación frente a 3 meses, los valores medios de aldrín también son significativamente inferiores a los 18 meses con respecto a los 3 meses ( $p < 0,001$ ). A los 6 meses los valores también son mayores aunque sin alcanzar la significación.

Las pacientes de edades comprendidas entre 47 y 57 años tan sólo presentan diferencias significativas en los valores medios de aldrín a los 6 meses con respecto al instante inicial, en el sentido de mayores valores a los 6 meses ( $p=0,006$ ). Con respecto a los 3 meses, las pacientes de edades comprendidas entre 47 y 57 años y aquellas mayores de 65 años no presentan diferencias significativas en los valores medios de aldrín en ninguno de los tiempos ( $p=0,08$ ).

En las pacientes de edades entre 57 y 65 años las diferencias significativas radican en que los valores medios de aldrín a los 3 y 18 meses son inferiores a los valores medios a los 0 meses ( $p=0,02$ ). Sin embargo, a los 12 meses, los valores medios son superiores a los valores en la intervención ( $p=0,03$ ). Con respecto a 3 meses, las diferencias radican en que los valores medios de aldrín a los 12 meses son superiores ( $p<0,001$ ).

En las pacientes de mayor edad no hay diferencias significativas entre tiempos ( $p=0,17$ ).

#### **Comparación entre rangos de edad para cada tiempo**

En el momento de la intervención, a los 3 y 12 meses de seguimiento no hay diferencias significativas entre las pacientes de mayor y menor edad en cuanto a los valores medios de aldrín ( $p=0,11$ ).

A los 6 meses, los valores medios de aldrín son significativamente más bajos en las pacientes mayores de 65 años que en aquellas de menor edad ( $p=0,002$ ).

A los 18 meses de seguimiento las pacientes de edades comprendidas entre 47 y 57 años y mayores de 65 años presentan valores medios significativamente más altos que las pacientes de menor edad ( $p=0,03$ ).

## Ruralidad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de ruralidad en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	54	2,48	8,55
≥50%	86	1,60	7,43

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	34	2,83	8,09
≥50%	60	1,74	7,03

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Ruralidad (% años medio rural)/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DE <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>&lt;50%</b>					
0	20	1,98	10,08		
3	16	3,45	13,71	NS	
6	6	7,71	1,22	0,003**	NS
12	9	1,78	8,81	NS	NS
18	3	0,53	4,09	NS	NS
<b>≥50%</b>					
0	26	1,33	8,96		
3	17	0,72	7,99	NS	
6	17	1,87	5,47	NS	NS
12	12	7,57	2,06	<0,001**	NS
18	14	1,33	7,63	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### Comparación entre tiempos para cada categoría de ruralidad

Las pacientes consideradas como urbanas tienen valores medios de aldrín significativamente más altos a los 6 meses que a los 0 meses ( $p=0,003$ ). En la comparación frente a 3 meses, los valores a los 3 meses también son mayores pero sin alcanzar la significación.

En las pacientes consideradas como rurales se observa un aumento significativo a los 12 meses con respecto a la intervención ( $p<0,001$ ).

### Comparación entre categorías de ruralidad para cada tiempo

A los 3 y 6 meses de seguimiento los valores medios de aldrín son significativamente inferiores en las pacientes rurales que en las urbanas ( $p=0,04$ ). En el resto de tiempos las diferencias no son significativas, aunque en las pacientes rurales se observa un aumento de los valores medios a los 12 y 18 meses ( $p=0,06$ ).

### **Nivel de estudios**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de nivel de estudios en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nivel de estudios	n	MG*	± DE*
Bajo	92	1,74	7,93
Medio/Alto	48	2,24	8,03

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nivel de estudios	n	MG*	± DEG*
Bajo	64	1,82	7,65
Medio/Alto	30	2,73	7,09

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable nivel de estudios no es significativa ( $p=0,36$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del nivel de estudios sobre los valores medios de aldrín tampoco es significativo ( $p=0,35$ ), es decir, los valores medios del aldrín no varían de forma significativa según el nivel de estudios.



## Trabajo agrícola

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de trabajo agrícola en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	63	1,96	7,01
no	77	1,85	8,96

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	46	2,30	6,72
no	48	1,88	8,46

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Agricultura/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>Si</b>					
0	17	1,26	7,73		
3	14	0,97	11,20	NS	
6	12	2,38	6,64	NS	
12	11	9,78	1,05	<0,001**	<0,001**
18	9	1,45	6,80	NS	
<b>No</b>					
0	29	1,80	10,65		
3	19	2,15	15,01	NS	
6	11	3,10	3,19	NS	NS
12	10	1,56	10,79	NS	NS
18	8	0,85	7,79	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### Comparación entre tiempos para cada categoría de trabajo agrícola

En el caso de las pacientes que han trabajado en la agricultura tan sólo se alcanza significación a los 12 meses, en el sentido de que los valores medios de aldrín son superiores a los valores medios en el instante inicial y a los 3 meses ( $p < 0,001$ ). En el caso

de las pacientes que no han trabajado en la agricultura los valores medios de aldrín no son significativamente diferentes en cada uno de los tiempos con respecto al tiempo 0 ( $p=0,66$ ).

### **Comparación entre categorías de trabajo agrícola para cada tiempo**

En los tiempos 0, 3, 6 y 18 meses la comparación entre pacientes según hayan trabajado o no en la agricultura no es significativa ( $p>0,30$ ), mientras que a los 12 meses los valores medios de aldrín son significativamente más bajos en las pacientes que no han trabajado en la agricultura que en las que sí ( $p=0,008$ ).

### **Aplicación de plaguicidas**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de utilización de plaguicidas en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

<b>Plaguicidas</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	12	2,02	8,32
<b>no</b>	128	1,88	8,00

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

<b>Plaguicidas</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	8	2,56	9,60
<b>no</b>	86	2,03	7,44

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable uso de plaguicidas no es significativa ( $p=0,57$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del uso de plaguicidas sobre los valores medios de aldrín tampoco es significativo ( $p=0,95$ ), es decir, los valores medios de aldrín no varían de forma significativa entre las pacientes que no han usado plaguicidas y las que sí.

## Embarazo

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de embarazo en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	117	1,83	8,50
no	23	2,27	5,79

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	77	1,96	8,15
no	17	2,71	5,20

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la comparación frente al momento de la intervención, la interacción tiempo y la variable embarazo no es significativa ( $p=0,17$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber estado embarazada o no sobre los valores medios de aldrín tampoco es significativo ( $p=0,54$ ), es decir, los valores medios de aldrín no varían de forma significativa entre las pacientes que no han estado embarazadas y las que sí.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, en comparación con el instante 3 meses, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Embarazo/Tiempo(meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
3	40	1,63	14,67	
6	26	2,76	4,64	NS
12	19	3,69	5,22	NS
18	19	0,67	6,34	NS
<b>no</b>				
3	7	1,22	12,94	
6	4	2,42	5,27	NS
12	2	10,46	1,00	0,01*
18	4	6,18	1,22	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de embarazo**

En el caso de las pacientes que sí han estado embarazadas no hay diferencias significativas en los valores medios de aldrín entre tiempos, con respecto a los 3 meses ( $p = 0,20$ ).

En el caso de las pacientes que no han estado embarazadas los valores medios del aldrín son significativamente más altos a los 12 meses que a los 3 ( $p = 0,01$ ). Se observa un aumento de los valores a partir de los 6 meses de seguimiento.

### **Comparación entre categorías de trabajo agrícola para cada tiempo**

A los 12 y 18 meses de seguimiento, las pacientes que no han estado embarazadas tienen valores medios de aldrín significativamente superiores que aquellas que sí lo han estado ( $p < 0,05$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre un grupo y otro de pacientes ( $p = 0,75$ ).

## Número de hijos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de hijos en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	30	2,18	6,13
1	53	1,99	8,76
2	34	1,92	8,83
≥3	23	1,38	9,07

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	22	2,56	5,62
1	34	1,82	8,40
2	23	2,33	8,53
≥3	15	1,72	9,68

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Nº de hijos /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>0</b>					
0	8	1,41	8,91		
3	9	1,38	14,17	NS	
6	5	2,95	3,83	NS	NS
12	3	9,17	1,03	0,007**	0,007**
18	5	3,11	3,77	NS	NS
<b>1</b>					
0	19	2,34	10,46		
3	11	1,04	13,68	NS	
6	8	1,57	5,40	NS	NS
12	9	5,08	5,71	NS	NS
18	6	1,34	9,90	NS	NS
<b>2</b>					
0	11	1,29	10,40		
3	9	2,54	18,61	NS	
6	5	8,22	1,37	<0,005**	NS
12	6	2,46	6,64	NS	NS
18	3	0,20	1,00	<0,005**	<0,005**
<b>3</b>					
0	8	0,91	9,39		
3	4	1,84	26,83	NS	
6	5	1,95	11,13	NS	NS
12	3	2,58	12,11	NS	NS
18	3	0,85	22,67	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de número de hijos**

Las pacientes que no han tenido ningún hijo tienen valores medios de aldrín significativamente superiores a los 12 meses con respecto a los 0 meses ( $p = 0,007$ ), mientras que las pacientes que han tenido 2 hijos los valores medios son mayores a los 6 meses de seguimiento y menores a los 18 meses de seguimiento ( $p < 0,005$ ). En el resto de tiempos y categorías no hay diferencias significativas. Cuando la comparación se hace frente a 3 meses, los resultados son los mismos a cuando se hace frente a la intervención,

salvo que las pacientes que tienen 2 hijos no presentan diferencias significativas a los 6 meses con respecto a los 3, aunque sí valores más altos.

### **Comparación entre categorías de número de hijos para cada tiempo**

A los 18 meses de seguimiento los valores medios de aldrín son significativamente más bajos en las pacientes que han tenido 2 hijos que en aquellas que no han tenido ninguno ( $p < 0,001$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre categorías ( $p = 0,07$ ).

La tendencia observada es que las pacientes con 3 o más hijos tienen en todos los tiempos, salvo a los 3 meses, valores menores que aquellas que no han tenido hijos.

### **Número de ciclos reproductivos**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de ciclos en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

<b>Nº ciclos reproductivos</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>206-353</b>	38	2,27	8,15
<b>≥ 353-396</b>	37	1,27	8,34
<b>≥ 396-432</b>	37	2,30	8,61
<b>≥ 432</b>	28	1,95	6,76

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

<b>Nº ciclos reproductivos</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>206-353</b>	26	2,33	8,25
<b>≥ 353-396</b>	25	1,35	8,42
<b>≥ 396-432</b>	24	2,51	8,00
<b>≥ 432</b>	19	2,45	5,83

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Nº de ciclos /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>206-353</b>					
0	12	2,16	9,57		
3	9	3,95	12,40	NS	
6	7	8,05	1,53	0,03*	NS
12	5	1,84	7,79	NS	NS
18	5	0,20	1,00	<0,001**	<0,001**
<b>≥ 353-396</b>					
0	12	1,11	9,79		
3	9	0,58	9,21	NS	
6	4	1,20	8,50	NS	NS
12	7	3,61	7,49	NS	NS
18	5	1,72	7,51	NS	NS
<b>≥ 396-432</b>					
0	13	1,96	11,59		
3	7	2,39	15,34	NS	
6	7	0,92	6,68	NS	NS
12	6	6,50	4,40	NS	NS
18	4	3,78	7,61	NS	NS
<b>≥ 432</b>					
0	9	1,21	9,90		
3	8	1,08	14,99	NS	
6	5	5,04	1,56	<0,05*	NS
12	3	8,01	1,03	<0,05*	<0,05*
18	3	2,03	10,89	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de número de ciclos**

En el caso de las pacientes con menor nº de ciclos (206-353) los valores medios de aldrín a los 6 meses son significativamente superiores a los valores medios en el instante 0 ( $p = 0,03$ ), mientras que a los 18 meses los valores medios son significativamente inferiores a los del instante 0 y 3 ( $p < 0,001$ ).

Las pacientes con nº de ciclos comprendidos entre 353 y 432 no presentan diferencias significativas entre los distintos tiempos y instante 0 y 3 ( $p > 0,20$ ).



Las pacientes con mayor nº de ciclos en su etapa reproductiva presentan diferencias significativas a los 6 y 12 meses de seguimiento, en el sentido de mayores valores medios de aldrín en esos tiempos con respecto al tiempo 0 ( $p=0,04$ ). Frente a 3 meses la comparación ha dado los mismos resultados, salvo que el aumento a los 6 meses no ha dado significativo.

### **Comparación entre categorías de número de ciclos para cada tiempo**

A los 0, 3 y 12 meses no hay diferencias significativas entre las pacientes en función del número de ciclos ( $p=0,25$ ).

A los 6 meses los valores medios de aldrín son significativamente más bajos en las pacientes con nº de ciclos de 396 a 432 que en aquellas con el menor nº de ciclos ( $p=0,007$ ).

A los 18 meses los valores medios de aldrín son significativamente superiores en las pacientes con nº de ciclos mayor a 353 con respecto a aquellas con menor nº de ciclos a 353 ( $p<0,05$ ).

A los 12 meses, los valores son mayores, aunque no significativamente, en aquellas pacientes que han tenido más de 353 ciclos.

### **Lactancia materna**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de lactancia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	93	1,91	8,95
no	47	1,88	6,46

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	61	1,83	9,06
no	33	2,62	5,24

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Lactancia/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	32	2,07	9,33		
3	21	2,15	14,91	NS	
6	15	2,37	6,24	NS	NS
12	15	3,73	5,57	NS	NS
18	10	0,30	2,38	<0,001**	NS
<b>no</b>					
0	14	0,85	7,71		
3	12	0,85	10,10	NS	
6	8	3,46	2,58	NS	<0,05*
12	6	5,09	3,66	<0,01**	NS
18	7	7,42	1,27	<0,01**	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de lactancia**

Las pacientes que han dado lactancia tienen, a los 18 meses, valores medios de aldrín significativamente más bajos que en el instante inicial ( $p < 0,001$ ). En el caso de las pacientes que no han dado lactancia los valores medios de aldrín son superiores a los valores medios en el instante 0, a partir de los 6 meses de seguimiento, aunque la significación se alcanza a partir de los 12 meses ( $p = 0,009$ ). En la comparación frente a 3 meses, los valores medios también son mayores a partir de los 6 meses, alcanzando la significación a los 6 y 18 meses ( $p = 0,04$ ).

### **Comparación entre categorías de lactancia para cada tiempo**

En los tiempos 0, 3, 6 y 12 meses no hay diferencias significativas entre las pacientes que no han dado lactancia y las que sí ( $p = 0,17$ ).

A los 18 meses las pacientes que no han dado lactancia tienen valores medios de aldrín significativamente más altos que aquellas que si han lactado ( $p < 0,001$ ).

La tendencia observada es que hasta los 3 meses los valores medios son menores en las pacientes que no han dado lactancia, mientras que a partir de los 6 meses la tendencia se invierte.

## Número de meses de lactancia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de meses de lactancia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	47	1,88	6,46
2-13,5	52	2,32	8,58
≥13,5	41	1,49	9,42

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	33	2,62	5,24
2-13,5	35	2,06	8,97
≥13,5	26	1,55	9,78

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Meses lactancia /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>0</b>					
0	14	0,85	7,71		
3	12	0,85	10,10	NS	
6	8	3,46	2,58	NS	<0,05*
12	6	5,09	3,66	<0,01**	NS
18	7	7,42	1,27	<0,01**	<0,05*
<b>2-13,5</b>					
0	17	2,94	8,53		
3	13	3,37	15,15	NS	
6	9	3,64	4,52	NS	NS
12	8	2,10	6,67	NS	NS
18	5	0,20	1,00	<0,001**	<0,001**
<b>≥13,5 meses</b>					
0	15	1,39	10,30		
3	8	1,03	12,98	NS	
6	6	1,24	9,91	NS	NS
12	7	7,20	3,74	0,02*	NS
18	5	0,46	5,67	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.  
<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de n° de meses de lactancia**

En las pacientes que no han dado ningún mes de lactancia los valores medios de aldrín son significativamente superiores a los del momento de la intervención a partir de los 12 meses de seguimiento ( $p = 0,009$ ). En la comparación frente a 3 meses, los valores son mayores a partir de los 6 meses, alcanzando la significación a los 6 y 18 meses ( $p = 0,04$ ).

En aquellas pacientes que han dado lactancia de 2 a 13,5 meses los valores medios son significativamente inferiores a los 18 meses de seguimiento ( $p < 0,001$ ).

En las pacientes que han lactado más de 13,5 meses los valores medios son significativamente mayores a los 12 meses de seguimiento con respecto al momento de la intervención ( $p = 0,02$ ). Frente a 3 meses no hay diferencias significativas ( $p = 0,06$ ).

### Comparación entre categorías de lactancia para cada tiempo

A los 18 meses los valores medios de aldrín son significativamente menores en las pacientes que han dado lactancia 2 o más meses que en las que no han lactado ( $p < 0,005$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre las pacientes en función del número de meses de lactancia ( $p = 0,23$ ).

### **IMC en el momento de la intervención**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en la intervención en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	37	1,99	8,52
≥ 24,6-28,8	24	1,71	11,49
≥ 28,8-31,9	31	2,12	6,78
≥ 31,9	38	1,38	7,90

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	23	2,27	8,01
≥ 24,6-28,8	16	1,65	11,41
≥ 28,8-31,9	20	1,93	6,96
≥ 31,9	26	1,78	7,56

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )/ Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>19,8-24,6</b>					
0	14	1,61	10,71		
3	10	1,23	15,90	NS	
6	5	3,57	4,76	NS	NS
12	5	4,40	4,46	NS	NS
18	3	2,74	13,08	NS	NS
<b>≥ 24,6-28,8</b>					
0	8	1,82	16,44		
3	5	3,31	26,78	NS	
6	4	3,89	7,45	NS	NS
12	4	1,44	14,14	NS	NS
18	3	0,20	1,00	<0,01**	<0,01**
<b>≥ 28,8-31,9</b>					
0	11	2,49	7,61		
3	5	0,49	7,68	NS	
6	5	7,71	1,62	NS	<0,05*
12	5	4,15	4,33	NS	<0,05*
18	5	0,88	8,33	NS	NS
<b>≥ 31,9</b>					
0	12	0,79	8,24		
3	13	2,09	13,22	NS	
6	6	1,60	4,59	NS	NS
12	3	3,23	21,32	NS	NS
18	4	0,79	3,58	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de IMC en la intervención**

Las pacientes con IMC en la intervención de 24,6 a 28,8 tienen valores medios de aldrín significativamente más bajos a los 18 meses que en el instante inicial y los 3 meses ( $p=0,008$ ).

Las pacientes con IMC en la intervención de 28,8 a 31,1 presentan valores medios de aldrín significativamente más altos a los 6 y 12 meses que a los 3 ( $p<0,05$ ).

### **Comparación entre categorías de IMC 0 para cada tiempo**

La única diferencia significativa entre las pacientes de mayor y menor IMC en la intervención es que a los 18 meses los valores medios de aldrín son más bajos en las pacientes con IMC en la intervención de 24,6 a 28,8 que en aquellas de menor IMC en la intervención ( $p=0,019$ ).

Se observan menores valores medios de aldrín en las pacientes de IMC mayor de 24,6 a partir de los 12 meses de seguimiento, con respecto a aquellas de IMC menor.

## **IMC**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
< 26,2	35	1,64	9,24
≥ 26.2-29.4	29	2,36	9,69
≥ 29.4-32.8	31	2,23	7,44
≥ 32.8	35	1,21	6,77

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
< 26,2	20	1,85	9,33
≥ 26.2-29.4	20	2,37	8,99
≥ 29.4-32.8	19	1,94	8,55
≥ 32.8	26	1,65	6,50

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable IMC no es significativa ( $p=0,54$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor IMC sobre los valores medios de aldrín tampoco es significativo ( $p=0,56$ ), es decir, los valores medios de aldrín no varían de forma significativa entre las pacientes que tienen un mayor o menor IMC.

### Diagnóstico anatomopatológico

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de estadio tumoral en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Diagnóstico anatomo-patológico	n	MG*	± DEG*
<b>Estadio I + II</b>	109	1,80	7,59
<b>Estadio III</b>	31	2,29	9,56

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Diagnóstico anatomo-patológico	n	MG*	± DEG*
<b>Estadio I + II</b>	73	2,05	7,15
<b>Estadio III</b>	21	2,15	9,48

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable diagnóstico anatomopatológico no es significativa ( $p=0,27$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor estadio tumoral sobre los valores medios de aldrín tampoco es significativo ( $p>0,20$ ), es decir, los valores medios de logaldrín no varían de forma significativa entre las pacientes que presentan un mayor o menor estadio tumoral.



## Quimioterapia preoperatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia pre-operatoria en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	19	2,26	10,24
no	121	1,85	7,72

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	12	3,28	9,43
no	82	1,94	7,25

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT pre/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	7	1,19	12,00		
3	6	4,59	19,06	NS	
6	3	8,35	1,09	0,006**	NS
12	2	1,19	23,86	NS	NS
18	1	0,20		0,03*	0,001**
<b>no</b>					
0	39	1,66	9,21		
3	27	1,20	11,54	NS	
6	20	2,28	4,92	NS	NS
12	19	4,64	4,21	0,03*	NS
18	16	1,26	6,78	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT previa**

En el caso de las pacientes que si han recibido QT previa se alcanza significación a los 6 y 18 meses de seguimiento en el sentido de valores medios de aldrín significativamente superiores a los 6 meses ( $p=0,006$ ) y significativamente inferiores a los 18 meses con respecto al instante 0 ( $p=0,03$ ). Frente a 3 meses, se alcanza la significación a los 18 meses, en el sentido de valores medios de aldrín significativamente inferiores a los 18 meses ( $p=0,001$ ).

En el caso de las pacientes que no reciben QT previa, los valores medios de aldrín son significativamente superiores a los 12 meses con respecto a los 0 meses ( $p=0,03$ ). Frente a 3 meses, los valores también son mayores a los 12 meses, pero no significativamente.

### **Comparación entre categorías de QT previa para cada tiempo**

Las diferencias significativas entre pacientes se dan a los 6 y 18 meses de seguimiento, en el sentido de que las pacientes que no reciben QT previa tienen valores medios de aldrín significativamente más altos a los 6 meses ( $p=0,005$ ) y significativamente más bajos a los 18 meses de seguimiento ( $p<0,001$ ) que aquellas que si reciben QT previa.

### **Quimioterapia post-operatoria**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia post-operatoria en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	109	2,00	8,35
no	31	1,58	6,81

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	73	2,34	7,66
no	21	1,37	6,58

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT post/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	36	1,45	9,78		
3	27	1,77	14,55	NS	
6	17	4,78	2,68	<0,05*	<0,05*
12	17	3,98	4,54	NS	NS
18	12	0,74	6,97	NS	NS
<b>no</b>					
0	10	2,15	8,42		
3	6	0,80	10,06	NS	
6	6	0,54	3,54	NS	NS
12	4	4,49	8,72	NS	NS
18	5	3,11	3,77	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT post**

En las pacientes que han recibido recibido QT post los valores medios del aldrín son significativamente más altos a los 6 meses que a los 0 y 3 meses ( $p = 0,04$ ). En el caso de las pacientes que no reciben QT post no hay diferencias significativas entre tiempos ( $p = 0,11$ ).

### **Comparación entre categorías de QT post para cada tiempo**

A los 6 meses de seguimiento las pacientes que no reciben QT post tienen valores medios de aldrín significativamente inferiores que aquellas que si la reciben ( $p = 0,003$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes ( $p = 0,10$ ).

La tendencia observada es que los valores medios son más altos, en la intervención, 12 y 18 meses, en las pacientes que no han recibido QT post que en las que sí.

## Radioterapia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de radioterapia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	116	1,71	7,93
no	21	2,58	8,60

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	77	1,91	7,26
no	15	2,50	10,22

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la comparación frente a la intervención, la interacción tiempo y la variable radioterapia no es significativa ( $p=0,15$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber recibido radioterapia o no sobre los valores medios de aldrín tampoco es significativo ( $p>0,5$ ), es decir, los valores medios de aldrín no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido radioterapia y las que sí.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, en comparación con el instante 3 meses, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Radioterapia/Tiempo meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
3	29	1,50	13,46	
6	20	3,13	3,38	NS
12	15	2,70	6,42	NS
18	13	1,04	6,30	NS
<b>no</b>				
3	4	1,84	26,83	
6	3	1,01	50,49	NS
12	5	11,69	1,06	NS
18	3	0,72	11,61	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g lípido, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g lípido, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de RT**

No hay diferencias significativas entre tiempos y el instante 3 meses para ninguno de los dos grupo de pacientes ( $p = 0,13$ ).

### **Comparación entre categorías de RT para cada tiempo**

A los 12 meses las pacientes que no han recibido RT tienen valores medios significativamente más altos que aquellas que sí la han recibido ( $p = 0,006$ ). En el resto de tiempos no se aprecian diferencias significativas ( $p = 0,41$ ).

## Receptor de estrógenos (RE)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RE en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	55	1,79	8,12
<b>Moderada</b>	54	1,74	7,63
<b>Baja/ Negativa</b>	31	2,44	8,82

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	37	1,77	8,59
<b>Moderada</b>	37	1,91	6,99
<b>Baja/ Negativa</b>	20	3,23	6,88

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable receptor estrogénico no es significativa ( $p=0,48$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de tener un mayor o menor intensidad de expresión de RE sobre los valores medios de aldrín tampoco es significativo ( $p=0,69$ ), es decir, los valores medios de aldrín no varían de forma significativa entre las pacientes que presentan un mayor o menor intensidad de expresión de RE, aunque sí se observa un aumento de los valores medios en aquellas pacientes en las que la intensidad de expresión de RE es baja/negativa, en comparación con los demás niveles de expresión.

## Receptor de progesterona (RPg)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RPg en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	21	1,79	7,65
<b>Moderada</b>	42	2,45	8,06
<b>Baja</b>	33	1,10	7,92
<b>Negativa</b>	44	2,30	7,70

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	13	2,01	7,42
<b>Moderada</b>	26	2,81	7,99
<b>Baja</b>	23	1,34	8,39
<b>Negativa</b>	32	2,24	7,01

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

En la comparación frente a la intervención, la interacción tiempo y la variable receptor de progesterona no es significativa ( $p=0,22$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar una mayor o menor intensidad de expresión de RPg sobre los valores medios de aldrín tampoco es significativo ( $p=0,19$ ), es decir, los valores medios de aldrín no varían de forma significativa entre las pacientes en función de la intensidad de expresión de RPg.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, en comparación con el instante 3 meses, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p<0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Expresión de RPg / Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>Intensa</b>				
3	4	1,83	26,91	
6	3	1,03	2,74	NS
12	3	2,93	14,95	NS
18	3	3,06	16,28	NS
<b>Moderada</b>				
3	13	3,28	14,32	
6	6	3,70	3,55	NS
12	4	1,33	10,99	NS
18	3	2,24	11,54	NS
<b>Baja</b>				
3	7	0,39	4,99	
6	5	0,81	6,96	NS
12	7	6,09	3,24	0,02*
18	4	1,54	16,39	NS
<b>Negativa</b>				
3	9	1,36	13,66	
6	9	5,90	2,88	0,03*
12	7	5,96	3,38	NS
18	7	0,46	2,84	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de RPg**

Las pacientes que expresan el RPg de forma baja tienen valores medios de aldrín significativamente más altos a los 12 meses que a los 3 ( $p=0,02$ ).

Las pacientes con una expresión negativa de RPg tienen valores medios de aldrín significativamente mayores a los 6 meses con respecto a los 3 ( $p=0,03$ ).

En el resto de categorías de RPg no hay diferencias significativas entre tiempos ( $p=0,7$ ).

### **Comparación entre categorías de RPg para cada tiempo**

No hay diferencias significativas en los distintos tiempos entre las pacientes que expresan el RPg de forma más o menos intensa y aquellas que más lo expresan ( $p=0,08$ ).



#### 4.5. Análisis estadístico bivalente de los compuestos identificados en suero tomando como referencia el momento de la intervención

##### 4.5.1. Resultados estadísticos para el compuesto p,p'DDT en suero

La tabla siguiente muestra las medias y desviaciones estándar geométricas de las concentraciones del pesticida en suero y expresadas en ng de residuo por gramo de grasa para cada uno de los tiempos de muestreo: intervención (0), y a los 3, 6, 12 y 18 meses de ésta. Se incluye el resultado estadístico para las comparaciones de las concentraciones estimadas en cada tiempo respecto a la intervención quirúrgica.

t (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
0	21	77,37	1,71	
3	20	109,60	1,53	0,22
6	20	147,68	1,41	0,03*
12	18	197,86	1,27	0,004**
18	16	62,97	1,74	0,57

\*Significación estadística p<0,05; \*\* Significación estadística p<0,01; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante inicial.

Los valores medios de p,p'DDT en suero son significativamente más altos a los 6 y 12 meses de seguimiento que en el instante inicial.

#### Ruralidad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de ruralidad en que se han agrupado las pacientes.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	30	105,16	1,49
≥50%	63	117,51	1,67

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Ruralidad (% años medio rural)/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DE <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>&lt;50%</b>				
0	7	74,99	1,54	
3	11	108,88	1,44	NS
6	7	86,89	1,79	0,04*
12	3	217,72	1,02	NS
18	2	185,67	1,25	NS
<b>≥50%</b>				
0	12	93,37	1,86	
3	9	110,49	1,74	NS
6	13	196,50	1,13	NS
12	15	194,11	1,33	0,002**
18	14	53,96	1,68	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de ruralidad**

Las pacientes consideradas como rurales tienen valores medios de p,p'DDT significativamente mayores a los 6 meses de seguimiento que en el instante inicial ( $p = 0,04$ ). En el resto de tiempos la disminución no es significativa ( $p = 0,09$ ).

Las pacientes consideradas como urbanas tienen valores medios de p,p'DDT significativamente mayores a los 12 meses de seguimiento con respecto al instante inicial ( $p = 0,002$ ).

### ***Comparación entre categorías de ruralidad para cada tiempo***

A los 18 meses los valores medios de p,p'DDT son significativamente menores en las pacientes rurales que en las urbanas ( $p = 0,007$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre pacientes ( $p = 0,05$ ).

## Nivel de estudios

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de nivel de estudios en que se han agrupado las pacientes.

Nivel de estudios	n	MG*	± DE*
Bajo	66	120,83	1,67
Medio/Alto	27	97,05	1,44

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nivel de estudios no es significativa ( $p=0,29$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del nivel de estudios sobre los valores medios de p,p'DDT tampoco es significativo ( $p=0,49$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDT no varían entre las pacientes de mayor y menor nivel de estudios.

## Trabajo agrícola

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de trabajo agrícola en que se han agrupado las pacientes.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	49	122,23	1,71
no	44	104,27	1,50

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable agricultura no es significativa ( $p=0,54$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de la agricultura sobre los valores medios de p,p'DDT tampoco es significativo ( $p=0,54$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han trabajado en la agricultura y las que sí.

## Embarazo

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de embarazo en que se han agrupado las pacientes.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	81	108,95	1,62
no	12	148,34	1,47

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Embarazo/Tiempo(meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	17	81,90	1,79	
3	18	117,70	1,48	NS
6	18	138,20	1,41	NS
12	15	187,45	1,27	0,02*
18	13	54,70	1,78	NS
<b>no</b>				
0	2	132,10	1,00	
3	2	57,69	2,56	NS
6	2	268,28	1,29	NS
12	3	259,28	1,30	NS
18	3	115,93	1,40	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### Comparación entre tiempos para cada categoría de embarazo

En el caso de las pacientes que han estado embarazadas los valores medios de p,p'DDT son significativamente superiores a los 12 meses con respecto al instante inicial ( $p = 0,02$ ).

En el caso de la pacientes que no han estado embarazadas los valores medios del p,p'DDT no son significativamente diferentes a lo largo del seguimiento con respecto al momento de la intervención (p=0,06).

### Comparación entre categorías de embarazo para cada tiempo

No hay diferencias significativas en los valores medios del p,p'DDT entre las pacientes que han estado embarazadas y las que no en cada uno de los tiempos del seguimiento (p=0,07).

### **Número de hijos**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de hijos en que se han agrupado las pacientes.

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	16	163,12	1,39
1	36	103,32	1,72
2	22	110,74	1,63
≥3	19	102,27	1,56

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable nº de hijos no es significativa (p=0,80). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber tenido un mayor o menor nº de hijos sobre los valores medios de p,p'DDT tampoco es significativo (p=0,40), es decir, los valores medios de p,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que han tenido más o menos hijos y aquellas que no han tenido.

## Número de ciclos reproductivos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de ciclos en que se han agrupado las pacientes.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	30	97,88	1,36
≥ 353-396	24	133,82	1,56
≥ 396-432	22	123,99	1,77
≥ 432	17	103,57	2,04

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Nº Ciclos/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DE <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>206-353</b>				
0 meses	7	90,84	1,34	
3 meses	7	87,18	1,31	NS
6 meses	7	95,96	1,39	NS
12 meses	4	170,78	1,04	NS
18 meses	5	84,15	1,93	NS
<b>353-396</b>				
0 meses	5	188,19	1,19	
3 meses	6	113,97	1,52	NS
6 meses	5	119,32	1,81	NS
12 meses	5	255,08	1,14	NS
18 meses	3	43,19	1,82	0,03*
<b>396-432</b>				
0 meses	3	37,22	1,38	
3 meses	3	117,36	3,04	NS
6 meses	7	245,10	1,06	<0,001**
12 meses	5	208,83	1,17	<0,001**
18 meses	4	50,37	2,02	NS
<b>≥ 432</b>				
0 meses	4	55,40	3,12	
3 meses	4	146,53	1,80	<0,05*
6 meses	1	252,98		<0,05*
12 meses	4	156,00	2,27	NS
18 meses	4	72,69	1,81	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de número de ciclos**

En el caso de las pacientes con menor nº de ciclos (206-353) los valores medios de p,p'DDT no presentan diferencias significativas entre los distintos tiempos y instante 0 ( $p = 0,07$ ).

Las pacientes con n° de ciclos comprendidos entre 353 y 396 presentan a los 18 meses de seguimiento valores significativamente inferiores con respecto al instante inicial (p=0,03).

Las pacientes con n° de ciclos comprendidos entre 396 y 432 presentan a los 6 y 12 meses de seguimiento valores significativamente superiores con respecto al instante inicial (p<0,001).

Las pacientes con mayor n° de ciclos en su etapa fértil tienen valores medios de p,p'DDT significativamente más altos a los 3 y 6 meses que a los 0 meses (p=0,02).

### **Comparación entre categorías de número de ciclos para cada tiempo**

A los 6 meses de seguimiento las pacientes con n° de ciclos 396-432 presentan valores medios de p,p'DDT significativamente mayores que las pacientes con menor n° de ciclos (p<0,05).

En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre las pacientes que han tenido mayor y menor n° de ciclos (p=0,05).

### **Lactancia materna**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de lactancia en que se han agrupado las pacientes.

<b>Lactancia</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	67	106,47	1,57
<b>no</b>	26	133,32	1,70

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría



La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Lactancia/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	14	89,31	1,48	
3	15	136,12	1,37	NS
6	15	123,03	1,45	NS
12	12	174,06	1,30	<0,05*
18	11	45,75	1,78	NS
<b>no</b>				
0	5	77,81	2,96	
3	5	57,21	1,75	NS
6	5	255,45	1,07	NS
12	6	255,67	1,19	NS
18	5	127,15	1,19	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de lactancia**

Las pacientes que han dado lactancia tienen valores medios de p,p'DDT significativamente más altos a los 12 meses de seguimiento que en el instante inicial ( $p < 0,05$ ).

Por el contrario, las pacientes que no han dado lactancia no presentan diferencias significativas en los valores medios de p,p'DDT a lo largo del seguimiento en comparación con el instante inicial ( $p = 0,06$ ).

### **Comparación entre categorías de embarazo para cada tiempo**

A los 6 y 18 meses los valores medios de p,p'DDT son significativamente más altos en las pacientes que no han dado lactancia que en las que sí ( $p = 0,01$ ).

## Número de meses de lactancia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de meses de lactancia en que se han agrupado las pacientes.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	26	133,32	1,70
2-13,5	33	114,33	1,41
≥13,5	34	99,36	1,75

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Meses lactancia /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>0</b>				
0	5	77,81	2,96	
3	5	57,21	1,75	NS
6	5	255,45	1,07	NS
12	6	255,67	1,19	NS
18	5	127,15	1,19	NS
<b>2-13,5</b>				
0	7	64,52	1,36	
3	8	126,07	1,33	NS
6	9	129,83	1,50	NS
12	5	210,29	1,07	<0,001**
18	4	89,73	1,61	NS
<b>≥13,5 meses</b>				
0	7	123,62	1,53	
3	7	148,59	1,49	NS
6	6	113,49	1,49	NS
12	7	152,07	1,50	NS
18	7	31,14	1,63	0,003**

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de número de meses de lactancia**

Como ya se ha comentado anteriormente, las pacientes que no han dado lactancia no presentan diferencias significativas en los valores medios de p,p'DDT a lo largo del seguimiento en comparación con el instante inicial ( $p=0,06$ ).

Las pacientes que han dado lactancia de 2-13.5 meses tienen valores medios de p,p'DDT significativamente superiores a los 12 meses de seguimiento, con respecto al instante inicial ( $p<0,001$ ).

Las pacientes que han dado lactancia el mayor número de meses tienen valores medios de p,p'DDT significativamente inferiores a los 18 meses de seguimiento, con respecto al instante inicial ( $p=0,003$ ).

### **Comparación entre categorías de número de meses de lactancia para cada tiempo**

A los 6 meses, las pacientes que han dado lactancia presentan valores medios significativamente inferiores que las que no ( $p=0,04$ ).

A los 18 meses, las pacientes que han dado lactancia más de 13.5 meses tienen valores medios de p,p'DDT significativamente inferiores que las que han dado 0 meses de lactancia ( $p=0,002$ ).

En el resto de tiempos no hay diferencias en los valores medios entre categorías ( $p>0,20$ ).

### **IMC en el momento de la intervención**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en la intervención en que se han agrupado las pacientes.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	22	122,14	1,31
≥ 24,6-28,8	19	96,86	1,92
≥ 28,8-31,9	20	92,01	1,58
≥ 31,9	23	115,18	1,65

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )/ Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>19,8-24,6</b>				
0	5	75,53	1,53	
3	5	135,85	1,55	NS
6	5	139,92	1,23	NS
12	5	169,44	1,05	NS
18	2	97,80	1,19	NS
<b>≥ 24,6-28,8</b>				
0	4	45,36	2,71	
3	6	131,36	1,19	NS
6	4	177,13	1,41	NS
12	1	455,90		<0,001**
18	4	48,63	2,35	NS
<b>≥ 28,8-31,9</b>				
0	3	94,40	1,09	
3	4	97,08	1,94	NS
6	4	88,36	1,45	NS
12	6	144,83	1,51	NS
18	3	35,57	1,99	NS
<b>≥ 31,9</b>				
0	7	131,20	1,69	
3	5	78,40	2,10	NS
6	4	138,32	2,05	NS
12	3	180,71	1,04	NS
18	4	88,12	1,80	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0,

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de IMC en la intervención**

Las pacientes más delgadas y aquellas con IMC mayor de 28,8 en el momento de la intervención, no tienen diferencias significativas entre tiempos ( $p = 0,05$ ).

Las pacientes con IMC en la intervención de 24,6 a 28,8 tienen valores medios de p,p'DDT significativamente superiores a los de la intervención a los 12 meses de seguimiento ( $p < 0,001$ ).

### Comparación entre categorías de IMC 0 para cada tiempo

Las diferencias significativas radican en que a los 12 meses los valores medios de p,p'DDT son mayores en las pacientes de IMC en la intervención de 24,6-28,8 que en aquellas de IMC en la intervención menor a 19,8 ( $p < 0,001$ ).

## IMC

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en que se han agrupado las pacientes.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	21	119,17	1,31
≥ 26.2-29.4	20	95,68	2,00
≥ 29.4-32.8	19	93,38	1,74
≥ 32.8	24	117,56	1,45

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )/ Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>&lt;26,2</b>				
0	7	79,04	1,37	
3	5	135,85	1,55	NS
6	4	177,10	1,10	<0,05*
12	3	167,96	1,07	<0,05*
18	2	97,80	1,19	NS
<b>≥ 26,2-29,4</b>				
0	2	23,24	6,73	
3	5	158,50	1,09	NS
6	5	139,94	1,48	NS
12	3	237,74	1,20	NS
18	5	40,29	2,07	NS
<b>≥ 29,4-32,8</b>				
0	5	175,52	1,50	
3	7	60,15	1,72	NS
6	4	88,36	1,45	NS
12	2	233,52	1,00	NS
18	1	17,24		<0,001**
<b>≥ 32,8</b>				
0	5	80,49	1,30	
3	3	168,01	1,47	<0,05*
6	4	138,32	2,05	NS
12	7	138,92	1,39	NS
18	5	96,32	1,58	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0,

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de IMC**

Las pacientes más delgadas presentan un aumento significativo de los valores medios de p,p'DDT en suero a los 6 y 12 meses de seguimiento con respecto al momento de la intervención ( $p < 0,05$ ).

En las pacientes de IMC de 29,4 a 32,8 se observa una disminución significativa de los valores medios a los 18 meses, con respecto al instante de la intervención ( $p < 0,001$ ).

Por último, en el grupo de pacientes más obesas, se observa un aumento significativo de los valores medios de p,p'DDT en suero a los 3 meses de seguimiento ( $p < 0,05$ ).

### **Comparación entre categorías de IMC para cada tiempo**

Las pacientes que en algún instante presentan valores de IMC de 29,4 a 32,8 tienen, a los 18 meses del seguimiento, valores medios de p,p'DDT en suero significativamente más bajos que las pacientes con IMC menor a 26,2 ( $p < 0,001$ ).

### **Diagnóstico anatomopatológico**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de estadio tumoral en que se han agrupado las pacientes.

<b>Diagnóstico anatomo-patológico</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>Estadio I + II</b>	79	108,16	1,65
<b>Estadio III</b>	16	120,10	1,53

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Estadio/Tiempo	n	MG*	± DEG*	p <sup>c</sup>
<b>Estadio I +II</b>				
0	18	86,60	1,77	
3	18	104,57	1,59	NS
6	16	141,03	1,44	NS
12	14	197,50	1,34	0,03*
18	13	58,15	1,66	NS
<b>Estadio III</b>				
0	3	39,35	1,11	
3	2	167,20	1,02	<0,001**
6	4	177,57	1,39	<0,001**
12	4	199,15	1,08	<0,001**
18	3	88,93	2,69	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0,

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de diagnóstico anatomopatológico**

En las pacientes de estadio I y II los valores medios son significativamente menores a los 12 meses que a los 0 ( $p = 0,03$ ).

En las pacientes de estadio III los valores medios son mayores a los del instante 0 a partir de los 3 meses de seguimiento ( $p < 0,001$ ), aunque la significación se pierde a los 18 meses ( $p = 0,22$ ).

### **Comparación entre categorías de estadio tumoral para cada tiempo**

En el momento de la intervención las pacientes de estadio III tienen valores medios significativamente más bajos que las pacientes de menor estadio ( $p = 0,02$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes ( $p = 0,06$ ).



## Quimioterapia pre-operatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia pre-operatoria en que se han agrupado las pacientes.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	11	133,30	1,54
no	83	108,89	1,63

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable QT preoperatoria no es significativa ( $p=0,46$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber recibido o no QT preoperatoria sobre los valores medios de p,p'DDT tampoco es significativo ( $p=0,42$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido QT preoperatoria y las que sí.

## Quimioterapia post-operatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia post-operatoria en que se han agrupado las pacientes.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	73	114,86	1,51
no	21	100,57	2,08

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable QT post-operatoria no es significativa ( $p=0,54$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber recibido o no QT post-operatoria sobre los valores medios de p,p'DDT tampoco es significativo ( $p=0,49$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido QT post-operatoria y las que sí.

## Radioterapia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de radioterapia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	74	113,17	1,55
no	18	115,63	1,93

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable radioterapia no es significativa ( $p=0,18$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber recibido radioterapia o no sobre los valores medios de p,p'DDT tampoco es significativo ( $p=0,95$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido radioterapia y las que sí.

## Receptor de estrógenos (RE)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RE en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
Intensa	45	85,91	1,66
Moderada	30	134,18	1,71
Baja/ Negativa	19	154,32	1,24

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Expresión de RE /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>Intensa</b>				
0	10	85,14	1,39	
3	9	103,89	1,79	NS
6	8	106,78	1,71	NS
12	9	146,76	1,35	NS
18	9	34,62	1,45	0,04*
<b>Moderada</b>				
0	7	53,01	2,38	
3	6	130,53	1,37	<0,05*
6	7	165,38	1,24	<0,05*
12	6	325,04	1,08	<0,05*
18	4	130,69	1,71	NS
<b>Baja/ Negativa</b>				
0	3	180,22	1,30	
3	5	97,84	1,52	NS
6	5	211,76	1,18	NS
12	3	179,67	1,05	NS
18	3	143,15	1,00	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de RE**

Las pacientes con intensidad de expresión de RE alta tienen valores medios de p,p'DDT significativamente más bajos a los 18 meses de seguimiento que a los 0 meses ( $p = 0,04$ ).

Las pacientes con intensidad de expresión de RE moderada presentan valores medios de p,p'DDT más altos a partir de los 3 meses de seguimiento ( $p < 0,05$ ), perdiendo la significación a los 18 meses ( $p = 0,23$ ).

Las pacientes con intensidad de expresión de RE baja o negativa no presentan diferencias significativas en cuanto a los valores de p,p'DDT en los distintos tiempos del seguimiento y el tiempo 0 ( $p = 0,25$ ).

### Comparación entre categorías de RE para cada tiempo

A los 12 meses de seguimiento las pacientes con expresión moderada de RE tienen valores medios de p,p'DDT significativamente superiores a las pacientes con expresión alta de RE ( $p=0,009$ ).

A los 18 meses las pacientes con expresión moderada y baja/negativa de RE tienen valores medios de p,p'DDT significativamente superiores a las pacientes con expresión alta de RE ( $p=0,01$ ).

### **Receptor de progesterona (RPg)**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RPg en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	13	77,22	1,47
<b>Moderada</b>	25	103,14	1,57
<b>Baja</b>	24	130,08	1,97
<b>Negativa</b>	32	122,55	1,48

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable receptor de progesterona no es significativa ( $p=0,80$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar una mayor o menor intensidad de expresión de RPg sobre los valores medios de p,p'DDT tampoco es significativo ( $p=0,21$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDT no varían de forma significativa entre las pacientes en función de la intensidad de expresión de RPg.

#### 4.5.2. Resultados estadísticos para el compuesto p,p'DDE en suero

La tabla siguiente muestra las medias y desviaciones estándar geométricas de las concentraciones del pesticida en tejido adiposo y expresadas en ng de residuo por gramo de grasa para cada uno de los tiempos de muestreo: intervención (0), y a los 3, 6, 12 y 18 meses de ésta. Se incluye el resultado estadístico para las comparaciones de las concentraciones estimadas en cada tiempo respecto a la intervención quirúrgica.

t (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
0	23	90,34	2,05	
3	29	104,79	1,48	0,63
6	24	68,67	1,54	0,43
12	26	66,83	1,76	0,35
18	20	45,18	1,95	0,08

\*Significación estadística p<0,05; \*\* Significación estadística p<0,01; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante inicial.

Los valores medios de p,p'DDE en suero son inferiores a partir de los 6 meses de seguimiento con respecto al instante inicial. A los 18 meses, se observan indicios de significación. En ningún tiempo se alcanzan diferencias significativas.

#### Edad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada rango de edad en que se han agrupado las pacientes.

Edad (años)	n	MG*	± DEG*
33-47	24	96,71	1,49
≥ 47-57	43	67,63	1,77
≥ 57-65	35	65,85	1,90
≥ 65	20	81,38	1,88

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Edad (años) /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>33-47</b>				
0	5	84,71	1,04	
3	10	108,90	1,47	NS
6	4	93,26	1,22	NS
12	4	162,49	1,50	NS
18	1	8,30		<0,001**
<b>≥ 47-57</b>				
0	8	79,45	3,44	
3	8	104,46	1,83	NS
6	8	45,96	1,83	NS
12	10	73,32	1,09	NS
18	9	51,30	1,72	NS
<b>≥ 57-65</b>				
0	8	90,12	2,36	
3	7	162,97	1,03	NS
6	6	60,24	1,86	NS
12	8	33,16	1,42	NS
18	6	41,06	2,33	NS
<b>≥ 65</b>				
0	2	179,22	1,54	
3	4	44,22	1,35	0,02*
6	6	109,02	1,10	NS
12	4	88,53	7,34	NS
18	4	59,83	2,23	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada rango de edad**

En las pacientes de menor edad (33-47 años) los valores medios de p,p'DDE son significativamente inferiores a los 18 meses de seguimiento, con respecto al instante inicial ( $p < 0,001$ ).

Las pacientes de edades comprendidas entre 47 y 65 años (categoría 2 y 3) no presentan variación significativa en sus valores medios de p,p'DDE a lo largo del seguimiento ( $p = 0,08$ ).

Las pacientes de mayor edad presentan una disminución significativa de sus valores medios de p,p'DDE a los 3 meses de seguimiento ( $p = 0,02$ ).

La tendencia observada es que en todas las categorías de edad se observan menores valores medios a los 18 meses de seguimiento que en el instante inicial.

### **Comparación entre rangos de edad para cada tiempo**

A los 0 y 6 meses no hay diferencias significativas entre categorías de edad, tomando como referencia la categoría de menor edad ( $p = 0,16$ ).

A los 3 meses las pacientes de mayor edad tienen valores medios de p,p'DDE significativamente menores que las pacientes de menor edad ( $p = 0,04$ ).

A los 12 meses de seguimiento las pacientes de edades comprendidas entre 57 y 65 años tienen valores medios de p,p'DDE significativamente menores que las pacientes de menor edad ( $p < 0,001$ ).

A los 18 meses las pacientes mayores de 47 años presentan valores medios de p,p'DDE significativamente mayores que las pacientes de menor edad ( $p < 0,001$ ).

## **Ruralidad**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de ruralidad en que se han agrupado las pacientes.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	44	75,22	1,72
≥50%	76	72,02	1,79

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable porcentaje de ruralidad no es significativa ( $p=0,95$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del porcentaje de ruralidad sobre los valores medios del p,p'DDE tampoco es significativo ( $p=0,78$ ), es decir, los valores medios del p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes rurales y urbanas.

### Nivel de estudios

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de nivel de estudios en que se han agrupado las pacientes.

Nivel de estudios	n	MG*	± DE*
Bajo	82	71,69	1,89
Medio/Alto	38	76,50	1,52

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nivel de estudios no es significativa ( $p=0,64$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del nivel de estudios sobre los valores medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p=0,99$ ), es decir, las pacientes no presentan variación de los valores medios de p,p'DDE en función del nivel de estudios.

### Trabajo agrícola

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de trabajo agrícola en que se han agrupado las pacientes.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	57	67,18	1,81
no	63	79,06	1,72

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable agricultura no es significativa ( $p=0,82$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de la agricultura sobre los valores medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p=0,70$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes que no han trabajado en la agricultura y las que sí.



## Embarazo

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de embarazo en que se han agrupado las pacientes.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	105	71,59	1,74
no	15	85,33	1,94

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Embarazo/Tiempo(meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	19	84,27	2,27	
3	26	112,61	1,43	NS
6	21	62,77	1,58	NS
12	23	57,16	1,65	NS
18	16	46,40	1,78	NS
<b>no</b>				
0	2	90,93	1,10	
3	3	56,16	2,00	NS
6	3	128,86	1,07	NS
12	3	221,60	1,41	0,009**
18	4	40,60	3,79	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### Comparación entre tiempos para cada categoría de embarazo

En el caso de las pacientes que han estado embarazadas no hay diferencias significativas en los valores medios de p.p'DDE entre los distintos tiempos y el tiempo 0 ( $p = 0,17$ ).

En el caso de la pacientes que no han estado embarazadas los valores medios del p,p'DDE a los 12 meses son significativamente superiores a los del momento de la intervención ( $p=0,009$ ).

### **Comparación entre categorías de embarazo para cada tiempo**

A los 6 y 12 meses de seguimiento las pacientes que no han estado embarazadas tienen valores medios de p,p'DDE significativamente mayores que aquellas que sí lo han estado ( $p=0,01$ ).

La tendencia observada es que salvo a los 3 y 18 meses de seguimiento, las pacientes que han tenido hijos tienen menores valores de p,p'DDE que aquellas que no.

### **Número de hijos**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de hijos en que se han agrupado las pacientes.

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	20	74,20	2,14
1	49	69,16	1,59
2	28	81,99	1,79
≥3	23	70,99	1,91

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Nº de hijos /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>0</b>				
0	3	78,48	1,08	
3	5	55,39	2,34	NS
6	3	128,86	1,07	NS
12	4	214,25	1,26	0,002**
18	5	29,55	3,50	NS
<b>1</b>				
0	10	70,70	1,58	
3	12	148,90	1,16	<0,05*
6	8	46,06	2,13	NS
12	11	45,54	1,33	NS
18	8	56,81	1,60	NS
<b>2</b>				
0	5	104,79	3,03	
3	7	134,99	1,01	NS
6	6	66,73	1,71	NS
12	7	76,34	1,78	NS
18	3	30,34	3,46	NS
<b>3</b>				
0	3	118,88	17,06	
3	5	59,84	2,17	NS
6	7	84,81	1,08	NS
12	4	47,43	3,04	NS
18	4	65,46	1,29	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de número de hijos**

Las pacientes que no han tenido ningún hijo tienen valores medios de p,p'DDE significativamente más altos a los 12 meses que a los 0 ( $p = 0,002$ ), mientras que en las pacientes que han tenido 1 hijo los valores medios son mayores a los 3 meses de seguimiento ( $p < 0,05$ ). En el resto de tiempos y categorías no hay diferencias significativas.

### Comparación entre categorías de número de hijos para cada tiempo

A los 12 meses de seguimiento los valores medios de p,p'DDE son significativamente inferiores en las pacientes que han tenido hijos que en aquellas que no ( $p < 0,001$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre categorías ( $p = 0,08$ ).

La tendencia observada es que en las pacientes que han tenido hijos se observan menores valores que en las que no.

### Número de ciclos reproductivos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de ciclos en que se han agrupado las pacientes.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	39	70,14	1,92
≥ 353-396	30	88,87	1,79
≥ 396-432	27	74,91	1,65
≥ 432	24	59,90	1,63

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nº de ciclos no es significativa ( $p = 0,51$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber tenido un mayor o menor nº de ciclos reproductivos sobre los valores medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p = 0,22$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes que han tenido a lo largo de su vida fértil un mayor nº de ciclos y aquellas que han tenido menos.

## Lactancia materna

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de lactancia en que se han agrupado las pacientes.

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	87	70,22	1,84
no	33	81,59	1,57

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable lactancia no es significativa ( $p=0,31$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia sobre los valores medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p=0,16$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes que no han dado lactancia y las que sí.

## Número de meses de lactancia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de meses de lactancia en que se han agrupado las pacientes.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	33	81,59	1,57
2-13,5	49	66,14	1,74
≥13,5	38	75,85	2,00

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nº de meses de lactancia no es significativa ( $p=0,22$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia un mayor o menor nº de meses sobre los valores medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p=0,26$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes que han dado lactancia a sus hijos un mayor o menor nº de meses y aquellas que no han lactado.

## IMC en el momento de la intervención

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en la intervención en que se han agrupado las pacientes.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	29	81,49	1,54
≥ 24,6-28,8	24	60,50	1,72
≥ 28,8-31,9	25	78,16	1,88
≥ 31,9	29	74,66	2,01

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )/ Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>19,8-24,6</b>				
0	5	50,91	1,46	
3	9	146,40	1,13	0,009**
6	5	83,88	1,14	NS
12	7	83,66	1,70	NS
18	3	27,59	2,73	NS
<b>≥ 24,6-28,8</b>				
0	6	34,35	1,48	
3	5	132,40	1,07	<0,05*
6	5	113,66	1,17	<0,05*
12	3	63,86	1,04	NS
18	5	28,10	3,17	NS
<b>≥ 28,8-31,9</b>				
0	3	208,20	1,78	
3	5	96,11	1,91	NS
6	6	49,00	1,78	NS
12	7	75,50	2,51	NS
18	4	61,98	1,29	NS
<b>≥ 31,9</b>				
0	8	165,07	1,80	
3	8	65,10	2,09	NS
6	5	61,99	1,63	NS
12	3	35,68	1,95	NS
18	5	48,99	2,14	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0,

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de IMC en la intervención**

Las pacientes más delgadas en el momento de la intervención tienen a los 3 meses de seguimiento valores medios de p,p'DDE significativamente superiores a los del instante 0 ( $p = 0,009$ ).

Las pacientes con IMC en la intervención de 24,6 a 28,8 tienen valores medios de p,p'DDE significativamente superiores a los de la intervención a los 3 y 6 meses de seguimiento ( $p < 0,05$ ).

Las pacientes con IMC en la intervención mayor de 28,8 no tienen diferencias significativas entre tiempos ( $p > 0,20$ ).

Se observa que a partir de los 3 meses se produce una disminución de los niveles medios de p,p'DDE en las pacientes de IMC 0 mayor de 28,8.

### **Comparación entre categorías de IMC 0 para cada tiempo**

Las diferencias significativas radican en que en la intervención los valores medios de p,p'DDE son más altos en las pacientes de IMC en la intervención mayor de 28,8 que en aquellas de IMC menor de 24,6 ( $p = 0,02$ ).

## **IMC**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en que se han agrupado las pacientes.

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
< 26,2	27	70,30	1,62
≥ 26.2-29.4	27	72,28	1,63
≥ 29.4-32.8	25	86,55	2,23
≥ 32.8	28	68,14	1,75

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.



La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )/ Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>&lt;26,2</b>				
0	7	40,97	1,65	
3	9	146,40	1,13	<0,005**
6	4	94,23	1,13	NS
12	4	52,24	1,40	NS
18	3	27,59	2,73	NS
<b>≥ 26,2-29,4</b>				
0	4	41,27	1,25	
3	5	132,40	1,07	<0,05*
6	6	99,98	1,19	<0,05*
12	6	100,06	1,44	<0,05*
18	6	33,12	2,73	NS
<b>≥ 29,4-32,8</b>				
0	5	299,35	1,61	
3	9	74,73	1,72	<0,01**
6	6	49,00	1,78	<0,01**
12	3	57,29	9,45	NS
18	2	77,13	1,62	NS
<b>≥ 32,8</b>				
0	6	112,89	1,53	
3	4	77,69	3,38	NS
6	5	61,99	1,63	NS
12	7	61,63	1,63	NS
18	6	45,85	1,87	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de IMC**

Las pacientes más delgadas presentan un aumento significativo de los valores medios de p,p'DDE en suero a los 3 meses de seguimiento con respecto al momento de la intervención ( $p < 0,005$ ).

En las pacientes de IMC 26,2 a 29,4 se observa un aumento significativo de los valores medios a los 3, 6 y 12 meses, con respecto al instante de la intervención ( $p < 0,05$ )

Por último, en las pacientes de 29,4 a 32,8 se observa una disminución significativa de los valores medios a los 3 y 6 meses, con respecto al instante de la intervención ( $p < 0,01$ ).

### **Comparación entre categorías de IMC para cada tiempo**

Las pacientes que en algún instante tienen valores de IMC mayores a 29,4 presentan, en el instante de la intervención, valores medios de p,p'DDE en suero significativamente más altos que las pacientes con IMC menor a 26,2 ( $p < 0,05$ ).

### **Diagnóstico anatomopatológico**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de estadio tumoral en que se han agrupado las pacientes.

Diagnóstico anatomo-patológico	n	MG*	± DEG*
<b>Estadio I + II</b>	100	73,99	1,80
<b>Estadio III</b>	22	75,30	1,63

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable diagnóstico anatomopatológico no es significativa ( $p = 0,78$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor estadio tumoral sobre los valores medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p = 0,64$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes que presentan peor y mejor diagnóstico anatomopatológico.

### **Quimioterapia preoperatoria**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia pre-operatoria en que se han agrupado las pacientes.

QT pre	n	MG*	± DEG*
<b>si</b>	16	102,86	1,60
<b>no</b>	105	69,59	1,77

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT pre/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	5	62,18	1,33	
3	6	109,14	1,88	NS
6	2	115,35	1,56	NS
12	3	195,83	1,65	<0,05*
18	0			
<b>no</b>				
0	17	93,18	2,31	
3	23	103,68	1,43	NS
6	22	65,51	1,55	NS
12	23	58,09	1,66	NS
18	20	45,18	1,95	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT previa**

Las pacientes que han recibido QT previa a la intervención presentan valores medios de p,p'DDE significativamente mayores a los del momento de la intervención a los 12 meses de seguimiento ( $p < 0,05$ ). Es general, se observan mayores valores medios a partir de los 3 meses de seguimiento con respecto a la intervención.

Aquellas pacientes que no han recibido QT previa a la intervención no presentan diferencias significativas entre tiempos tomando como referencia el tiempo 0 ( $p = 0,09$ ).

### **Comparación entre categorías de QT previa para cada tiempo**

A los 12 meses, las pacientes que no han recibido QT previa presentan valores medios de p,p'DDE significativamente menores que las pacientes que sí han recibido QT previa ( $p = 0,02$ ).

Cabe destacar que a partir de los 3 meses se observan mayores valores de p,p'DDE en aquellas pacientes que sí han recibido QT previa, en comparación con las que no han sido tratadas.

### Quimioterapia post-operatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia post-operatoria en que se han agrupado las pacientes.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	96	73,24	1,72
no	25	73,45	1,91

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable QT post-operatoria no es significativa ( $p=0,20$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber recibido o no QT post-operatoria sobre los valores medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p=0,56$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido QT post-operatoria y las que sí.

### Radioterapia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de radioterapia en que se han agrupado las pacientes.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	99	72,86	1,69
no	20	74,78	2,28

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Radioterapia/Tiempo meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	20	73,63	1,86	
3	25	101,49	1,51	NS
6	19	73,30	1,48	NS
12	20	67,65	1,58	NS
18	15	45,30	2,18	NS
<b>no</b>				
0	2	357,25	2,14	
3	4	127,98	1,38	NS
6	5	53,60	1,93	<0,05*
12	5	60,69	3,90	<0,05*
18	4	39,35	1,73	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g lípido, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g lípido, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de RT**

Las pacientes que han recibido RT no presentan diferencias significativas entre tiempos ( $p = 0,35$ ).

Las pacientes que no han recibido RT presentan una disminución de los valores medios de p,p'DDE a lo largo del seguimiento, alcanzándose la significación a partir de los 6 meses del mismo ( $p < 0,05$ ).

### **Comparación entre categorías de RT post para cada tiempo**

En el momento de la intervención, las pacientes que no han recibido RT tienen valores medios de p,p'DDE significativamente mayores que las que si han recibido ( $p = 0,02$ ).

## Receptor de estrógenos (RE)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RE en que se han agrupado las pacientes.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	54	54,91	1,90
<b>Moderada</b>	41	89,91	1,66
<b>Baja/ Negativa</b>	26	96,68	1,42

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable RE no es significativa ( $p=0,60$ ). Sin embargo, controlando por el tiempo el efecto de la intensidad de expresión de RE sobre los valores medios de p,p'DDE, las pacientes que expresan el RE con intensidad moderada y baja/negativa tienen valores medios significativamente mayores que aquellas que lo expresan de una forma intensa ( $p=0,005$ ,  $p=0,007$ , respectivamente).

## Receptor de progesterona (RPg)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RPg en que se han agrupado las pacientes.

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	14	89,47	1,56
<b>Moderada</b>	40	67,38	1,79
<b>Baja</b>	28	82,34	1,51
<b>Negativa</b>	39	68,39	2,04

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable receptor de progesterona no es significativa ( $p=0,41$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar una mayor o menor expresión de RPg sobre los valores medios de p,p'DDE tampoco es significativo ( $p=0,28$ ), es decir, los valores medios de p,p'DDE no varían de forma significativa entre las pacientes en función de la intensidad de expresión de RPg..

### 4.5.3. Resultados estadísticos para la $\Sigma$ DDT en suero

La tabla siguiente muestra las medias y desviaciones estándar geométricas de las concentraciones del pesticida en suero y expresadas en ng de residuo por gramo de grasa para cada uno de los tiempos de muestreo: intervención (0), y a los 3, 6, 12 y 18 meses de ésta. Se incluye el resultado estadístico para las comparaciones de las concentraciones estimadas en cada tiempo respecto a la intervención quirúrgica.

t (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
0	24	304,12	1,79	
3	30	152,74	3,17	0,04*
6	24	211,44	2,71	0,32
12	26	190,98	1,77	0,10
18	20	131,18	1,60	0,01*

\*Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante inicial.

Los valores medios de  $\Sigma$ DDT disminuyen a partir de los 3 meses de seguimiento, siendo esta caída de los valores significativa a los 3 meses y a los 18. A los 12 meses la disminución presenta indicios de significación.

#### Edad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada rango de edad en que se han agrupado las pacientes.

Edad (años)	n	MG*	± DEG*
33-47	24	89,27	4,61
≥ 47-57	43	240,28	1,66
≥ 57-65	37	220,65	1,76
≥ 65	20	215,65	1,93

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Edad (años) /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>33-47</b>				
0	5	269,13	1,10	
3	10	79,43	8,77	NS
6	4	34,88	10,53	<0,05*
12	4	119,30	1,69	NS
18	1	15,50		<0,05*
<b>≥ 47-57</b>				
0	8	337,82	2,21	
3	8	289,35	1,77	NS
6	8	342,04	1,82	NS
12	10	176,97	1,27	NS
18	9	154,42	1,44	NS
<b>≥ 57-65</b>				
0	9	330,37	2,29	
3	8	164,85	2,01	NS
6	6	236,17	1,65	NS
12	8	265,46	1,36	NS
18	6	129,72	1,51	NS
<b>≥ 65</b>				
0	2	186,78	1,63	
3	4	187,39	1,46	NS
6	6	331,46	1,25	NS
12	4	191,43	11,91	NS
18	4	157,62	1,65	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

#### *Comparación entre tiempos para cada rango de edad*

En las pacientes de menor edad los valores medios de  $\Sigma$ DDT son inferiores a partir de los 3 meses con respecto al instante inicial, alcanzando la significación a los 6 y 18 meses ( $p=0,04$ ).

Las pacientes mayores de 47 años no tienen diferencias significativas en los valores medios de  $\Sigma$ DDT a lo largo del seguimiento en comparación con el instante 0 ( $p=0,13$ ).



### Comparación entre rangos de edad para cada tiempo

A los 18 meses los valores medios de  $\Sigma$ DDT son significativamente más altos en las pacientes mayores de 47 años que en aquellas de menor edad ( $p < 0,001$ ).

### Ruralidad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de ruralidad en que se han agrupado las pacientes.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	45	138,85	2,84
≥50%	76	234,58	1,83

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Ruralidad (% años medio rural)/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DE <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<50%				
0	8	419,30	1,07	
3	15	142,49	3,28	<0,01**
6	8	69,87	4,76	<0,01**
12	9	123,32	2,40	<0,01**
18	5	81,41	2,32	<0,01**
≥50%				
0	13	321,31	2,04	
3	15	163,73	3,31	NS
6	16	367,84	1,36	NS
12	17	240,74	1,45	NS
18	15	153,79	1,41	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de ruralidad**

Las pacientes consideradas como urbanas (<50% de ruralidad) presentan una disminución significativa de los valores medios de  $\Sigma$ DDT a partir a de los 3 meses de seguimiento con respecto al instante inicial ( $p=0,008$ ).

Las pacientes consideradas como rurales ( $\geq 50\%$ ) no presentan variación significativa de los valores medios de  $\Sigma$ DDT a lo largo del seguimiento en comparación con el momento inicial ( $p=0,08$ ).

### **Comparación entre categorías de ruralidad para cada tiempo**

Salvo para los 6 meses de seguimiento en los que los valores medios de  $\Sigma$ DDT son significativamente mayores en las pacientes rurales que en las urbanas ( $p=0,01$ ), en el resto de tiempos no hay diferencias significativas ( $p=0,15$ ).

### **Nivel de estudios**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de nivel de estudios en que se han agrupado las pacientes.

Nivel de estudios	n	MG*	$\pm$ DE*
Bajo	83	242,39	1,65
Medio/Alto	38	117,35	3,60

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo-nivel de estudios no es significativa ( $p=0,35$ ). Sin embargo, controlando por el tiempo el efecto del nivel de estudios sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT sí es significativo ( $p=0,02$ ), en el sentido de que las pacientes con nivel de estudios medio/alto tienen valores medios de  $\Sigma$ DDT menores que las pacientes con nivel de estudios bajo.

## Trabajo agrícola

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de trabajo agrícola en que se han agrupado las pacientes.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	58	222,43	1,81
no	63	169,39	2,64

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo-agricultura no es significativa ( $p=0,74$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de la agricultura sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,24$ ), es decir, los valores medios de  $\Sigma$ DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han trabajado en la agricultura y las que sí.

## Aplicación de plagicidas

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de utilización de plagicidas en que se han agrupado las pacientes.

Plagicidas	n	MG*	± DEG*
si	7	269,36	1,49
no	114	189,10	2,26

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Plagicidas/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	1	421,91		
3	2	104,39	1,95	0,02*
6	3	344,16	1,22	NS
12	1	548,95		NS
18				
<b>no</b>				
0	20	352,58	1,62	
3	28	156,95	3,35	<0,05*
6	21	197,23	3,02	NS
12	25	183,08	1,77	<0,05*
18	20	131,18	1,60	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de aplicación de plagicidas**

Las pacientes que han estado en contacto con plagicidas presentan una disminución significativa de los valores medios de  $\Sigma$ DDT a los 3 meses de seguimiento ( $p = 0,02$ ). No hay ninguna paciente de las que se dispongan valores medios de  $\Sigma$ DDT a los 18 meses y por lo tanto, esto impide realizar la comparación.

En las pacientes que no han estado en contacto con plagicidas se observa una disminución de los valores medios en todos los tiempos con respecto al instante inicial, pero en este caso la significación se alcanza a los 3, 12 y 18 meses de seguimiento ( $p < 0,05$ ).

### **Comparación entre categorías de aplicación de plagicidas para cada tiempo**

Las diferencias significativas se alcanzan a los 12 meses de seguimiento, en el sentido de que aquellas pacientes que no han estado en contacto con plagicidas presentan valores medios de  $\Sigma$ DDT inferiores que las que sí ( $p < 0,001$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre las que sí y las que no han utilizado plagicidas ( $p = 0,21$ ).

## Embarazo

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de embarazo en que se han agrupado las pacientes.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	106	184,93	2,32
no	15	261,12	1,54

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Embarazo/Tiempo(meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	19	411,42	1,31	
3	27	143,80	3,51	<0,05*
6	21	193,97	2,97	<0,05*
12	23	169,41	1,75	<0,05*
18	16	116,57	1,71	<0,05*
<b>no</b>				
0	2	89,01	9,45	
3	3	262,97	1,19	NS
6	3	386,80	1,30	NS
12	3	478,65	1,31	NS
18	4	210,33	1,13	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de embarazo**

Las pacientes que han estado embarazadas presentan una disminución significativa de los valores medios de  $\Sigma$ DDT en suero a partir de los 3 meses de seguimiento en comparación con el instante inicial ( $p = 0,04$ ).

Sin embargo, en las pacientes que no han estado embarazadas los valores medios de  $\Sigma$ DDT no son significativamente diferentes entre los distintos tiempos y el tiempo 0 ( $p=0,08$ ).

### Comparación entre categorías de embarazo para cada tiempo

Las pacientes que no han estado embarazadas presentan valores medios de  $\Sigma$ DDT significativamente superiores a las que sí en el momento a los 12 meses de seguimiento ( $p=0,02$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre las pacientes que han estado embarazadas y las que no. Salvo en la intervención, los valores medios son mayores en aquellas pacientes que no han estado embarazadas que en las que sí.

### Número de hijos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de hijos en que se han agrupado las pacientes.

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	20	198,27	1,85
1	49	164,82	2,82
2	28	223,39	1,68
≥3	24	219,70	2,24

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable nº de hijos no es significativa ( $p=0,56$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber tenido un mayor o menor nº de hijos sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,80$ ), es decir, los valores medios de  $\Sigma$ DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que han tenido más o menos hijos y aquellas que no han tenido.

### Número de ciclos reproductivos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de ciclos en que se han agrupado las pacientes.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	39	164,75	3,21
≥ 353-396	31	243,42	1,69
≥ 396-432	27	223,00	2,30
≥ 432	24	157,26	1,64

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Nº Ciclos/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DE <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>206-353</b>				
0 meses	8	467,81	1,37	
3 meses	10	120,37	4,46	<0,05*
6 meses	8	154,60	7,67	NS
12 meses	7	114,48	2,67	<0,05*
18 meses	6	115,06	1,75	<0,05*
<b>353-396</b>				
0 meses	5	349,59	1,51	
3 meses	9	206,05	1,91	NS
6 meses	6	229,19	2,50	NS
12 meses	6	419,06	1,15	NS
18 meses	5	128,14	1,37	NS
<b>396-432</b>				
0 meses	3	536,38	1,27	
3 meses	5	158,59	20,12	NS
6 meses	7	258,69	1,70	NS
12 meses	8	205,63	1,49	<0,01**
18 meses	4	160,34	1,60	NS
<b>≥ 432</b>				
0 meses	5	182,26	2,23	
3 meses	6	140,51	1,53	NS
6 meses	3	259,10	1,14	NS
12 meses	5	135,27	1,56	NS
18 meses	5	133,83	2,33	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de número de ciclos**

Las pacientes con nº de ciclos menor a 353 presentan valores medios más bajos significativamente a los 3, 12 y 18 meses con respecto al momento de la intervención (p=0,02).

Las pacientes con nº de ciclos comprendido entre 353 - 396 y mayor a 432 no tienen diferencias significativas en los valores medios de  $\Sigma$ DDT en los distintos tiempos con respecto al instante inicial (p=0,11).

Las pacientes con nº de ciclos reproductivos comprendido entre 396 y 432 presentan valores medios más bajos significativamente a los 12 meses con respecto al momento de la intervención (p=0,008).

### **Comparación entre categorías de número de ciclos para cada tiempo**

La única diferencia significativa entre las pacientes que tienen un mayor y menor nº de ciclos reproductivos es que a los 12 meses de seguimiento aquellas pacientes con nº de ciclos de 353 a 396 tienen valores medios  $\Sigma$ DDT significativamente superiores que las que han tenido menos de 353 ciclos en su etapa reproductiva (p=0,02).

La tendencia observada es que aquellas pacientes con nº de ciclos mayor a 353 tienen, a partir de los 3 meses de seguimiento, valores más altos que aquellas de menor nº de ciclos.

### **Lactancia materna**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de lactancia en que se han agrupado las pacientes.

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	88	172,07	2,54
no	33	262,19	1,46

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable lactancia no es significativa (p=0,51). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo (p=0,09), es decir, los valores medios de  $\Sigma$ DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que han no han dado lactancia y las que sí.



## Número de meses de lactancia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de meses de lactancia en que se han agrupado las pacientes.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	33	262,19	1,46
2-13,5	49	147,42	2,62
≥13,5	39	208,97	2,41

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nº de meses de lactancia no es significativa ( $p=0,57$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia un mayor o menor nº de meses sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,18$ ), es decir, los valores medios de  $\Sigma$ DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que han dado lactancia a sus hijos un mayor o menor nº de meses y aquellas que no han lactado.

## IMC en el momento de la intervención

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en la intervención en que se han agrupado las pacientes.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	29	183,58	4,09
≥ 24,6-28,8	25	128,16	2,00
≥ 28,8-31,9	25	190,94	1,94
≥ 31,9	29	269,26	1,52

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable IMC en la intervención no es significativa ( $p=0,52$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor IMC en el momento de la intervención sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,12$ ), es decir, no hay diferencias significativas en los valores medios de  $\Sigma$ DDT en las pacientes de mayor y de menor IMC en la intervención.

## IMC

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en que se han agrupado las pacientes.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	27	148,97	4,38
≥ 26.2-29.4	27	172,03	1,98
≥ 29.4-32.8	26	209,87	2,07
≥ 32.8	28	235,91	1,52

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )/ Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>&lt;26,2</b>				
0	7	267,85	2,06	
3	9	81,49	11,80	NS
6	4	123,20	33,52	NS
12	4	206,20	1,19	NS
18	3	193,34	1,02	NS
<b>≥ 26,2-29,4</b>				
0	4	240,91	1,12	
3	5	190,76	2,03	NS
6	6	225,41	3,21	NS
12	6	219,09	1,49	NS
18	6	75,57	2,24	NS
<b>≥ 29,4-32,8</b>				
0	5	511,00	1,96	
3	10	209,98	1,51	NS
6	6	242,91	1,13	NS
12	3	110,59	16,65	NS
18	2	38,15	1,00	<0,001**
<b>≥ 32,8</b>				
0	6	402,45	1,32	
3	4	205,51	3,20	NS
6	5	244,72	2,01	NS
12	7	179,47	1,30	NS
18	6	202,32	1,19	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0,

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de IMC**

En las pacientes de 29,4 a 32,8 se observa una disminución significativa de los valores medios  $\Sigma$ DDT a los 18 meses, con respecto al instante de la intervención ( $p < 0,001$ ).

### Comparación entre categorías de IMC para cada tiempo

Las pacientes que en algún instante tienen valores de IMC de 29,4 a 32,8 presentan, a los 18 meses de seguimiento, valores medios de  $\Sigma$ DDT en suero significativamente más bajos que las pacientes con IMC menor a 26,2 ( $p < 0,001$ ).

### Diagnóstico anatomopatológico

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de estadio tumoral en que se han agrupado las pacientes.

Diagnóstico anatomo-patológico	n	MG*	± DEG*
Estadio I + II	101	201,00	2,06
Estadio III	23	148,60	3,09

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Estadio/Tiempo	n	MG*	± DEG*	p <sup>c</sup>
<b>Estadio I +II</b>				
0	20	346,32	1,62	
3	27	162,85	2,53	<0,05*
6	19	259,22	1,92	<0,05*
12	19	194,64	2,00	<0,05*
18	16	111,55	1,68	<0,05*
<b>Estadio III</b>				
0	4	158,82	2,96	
3	3	85,80	78,14	NS
6	5	97,50	10,32	NS
12	7	181,37	1,33	NS
18	4	250,84	1,06	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0,

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de diagnóstico anatomopatológico**

En las pacientes de estadio I y II, los valores medios son menores a los del tiempo 0 a partir de los 3 meses, alcanzando la significación a los 3 y 18 meses ( $p=0,02$ ).

En las pacientes de estadio III no hay diferencias significativas en los valores medios de  $\Sigma$ DDT entre los distintos tiempos y el tiempo 0 ( $p=0,69$ ).

### **Comparación entre categorías de estadio tumoral para cada tiempo**

A los 18 meses las pacientes de estadio III tienen valores medios significativamente mayores que las pacientes de menor estadio ( $p=0,007$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes ( $p=0,26$ ).

### **Quimioterapia pre-operatoria**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia pre-operatoria en que se han agrupado las pacientes.

QT pre	n	MG*	$\pm$ DEG*
si	16	232,73	1,71
no	107	183,21	2,32

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT pre/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	5	313,76	1,26	
3	6	429,40	1,04	NS
6	2	42,20	1,99	<0,005**
12	3	129,71	2,14	NS
18	0			
<b>no</b>				
0	18	297,98	2,08	
3	24	117,96	3,57	<0,05*
6	22	244,80	2,52	NS
12	23	200,86	1,76	NS
18	20	131,18	1,60	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT previa**

En las pacientes que han recibido QT previa a la intervención las diferencias radican en que los valores medios a los 6 meses son inferiores a los valores a los 0 meses ( $p = 0,004$ ).

En las pacientes que no reciben QT previa los valores medios a los 3 y 18 meses son inferiores a los valores a los 0 meses ( $p = 0,03$ ).

### **Comparación entre categorías de QT previa para cada tiempo**

A los 3 meses de seguimiento, las pacientes que no han recibido QT previa tienen valores medios significativamente más bajos que las que sí ( $p < 0,001$ ), mientras que a los 6 meses la significación es a la inversa ( $p = 0,01$ ).

## Quimioterapia post-operatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia post-operatoria en que se han agrupado las pacientes.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	96	186,11	2,22
no	27	199,65	2,32

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable QT post-operatoria no es significativa ( $p=0,79$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber recibido o no QT post-operatoria sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,69$ ), es decir, los valores medios de  $\Sigma$ DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido QT post-operatoria y las que sí.

## Radioterapia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de radioterapia en que se han agrupado las pacientes.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	99	189,77	2,16
no	22	184,18	2,88

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable radioterapia no es significativa ( $p=0,64$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber recibido radioterapia sobre los valores medios de  $\Sigma$ DDT tampoco es significativo ( $p=0,99$ ), es decir, los valores medios de  $\Sigma$ DDT no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido radioterapia y las que sí.

## Receptor de estrógenos (RE)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RE en que se han agrupado las pacientes.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	56	147,49	2,46
<b>Moderada</b>	41	287,77	1,42
<b>Baja/ Negativa</b>	26	166,14	3,11

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Expresión de RE /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>Intensa</b>				
0	10	218,09	2,74	
3	14	97,75	3,41	NS
6	9	241,46	2,29	NS
12	11	163,31	2,23	NS
18	12	108,28	1,76	NS
<b>Moderada</b>				
0	10	317,08	1,27	
3	10	378,03	1,05	NS
6	8	251,08	1,97	NS
12	8	297,26	1,64	NS
18	5	162,21	1,67	NS
<b>Baja/ Negativa</b>				
0	3	747,28	1,20	
3	6	95,57	8,93	<0,05*
6	7	146,49	6,15	<0,05*
12	7	147,30	1,31	<0,05*
18	3	198,34	1,06	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.



### **Comparación entre tiempos para cada categoría de RE**

Las pacientes con intensidad de expresión de RE baja o negativa tienen valores medios de  $\Sigma$ DDT significativamente inferiores a partir de los 3 meses de seguimiento con respecto al tiempo 0 ( $p=0,02$ ).

El resto de las pacientes no presentan diferencias significativas en cuanto a los valores de  $\Sigma$ DDT en los distintos tiempos del seguimiento y el tiempo 0 ( $p=0,23$ ).

### **Comparación entre categorías de RE para cada tiempo**

En el momento de la intervención las pacientes con expresión baja o negativa de RE tienen valores medios de  $\Sigma$ DDT significativamente superiores a las pacientes con expresión alta de RE ( $p=0,02$ ).

A los 3 meses de seguimiento las pacientes con expresión moderada de RE tienen valores medios de  $\Sigma$ DDT significativamente superiores a las pacientes con expresión alta de RE ( $p=0,002$ ).

En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre las pacientes que expresan más o menos el RE ( $p=0,22$ ).

### **Receptor de progesterona (RPg)**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RPg en que se han agrupado las pacientes.

Expresión de RPg	n	MG*	$\pm$ DEG*
<b>Intensa</b>	15	140,25	1,94
<b>Moderada</b>	41	164,51	2,43
<b>Baja</b>	28	249,47	1,75
<b>Negativa</b>	39	200,95	2,55

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Expresión de RPg / Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>Intensa</b>				
0	2	605,35	1,06	
3	3	43,07	1,06	<0,01**
6	4	178,60	1,91	<0,01**
12	2	201,86	1,01	<0,01**
18	4	107,11	2,31	<0,01**
<b>Moderada</b>				
0	9	180,47	2,56	
3	11	180,76	4,05	NS
6	6	180,76	2,21	NS
12	9	140,00	2,63	NS
18	6	139,67	1,49	NS
<b>Baja</b>				
0	5	400,01	1,33	
3	6	204,62	2,21	NS
6	6	299,54	1,76	NS
12	7	298,13	1,65	<0,05*
18	4	103,58	1,80	<0,05*
<b>Negativa</b>				
0	7	389,87	1,53	
3	10	155,69	4,03	NS
6	8	199,28	7,08	NS
12	8	180,89	1,39	<0,05*
18	6	165,08	1,60	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0,

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de RPg**

Las pacientes que tienen una expresión alta de RPg tienen valores medios de  $\Sigma$ DDT significativamente inferiores a partir de los 3 meses de seguimiento ( $p < 0,01$ ).

Las pacientes con expresión moderada de RPg no tienen diferencias significativas en los valores medios de  $\Sigma$ DDT entre los distintos tiempos y el tiempo 0 ( $p = 0,23$ ).

Las pacientes con expresión baja y negativa de RPg presentan valores medios de  $\Sigma$ DDT significativamente menores a los 12 y 18 meses, respectivamente, en comparación con el tiempo 0 ( $p=0,04$ ).

**Comparación entre categorías de RPg para cada tiempo**

A los 3 meses las pacientes con expresión moderada, baja y negativa de RPg tienen valores medios de  $\Sigma$ DDT significativamente más altos que las pacientes con expresión alta ( $p=0,02$ ).

En el resto de tiempos no hay diferencias significativas ( $p=0,08$ ).

#### 4.5.4. Resultados estadísticos para el compuesto lindano en suero

La tabla siguiente muestra las medias y desviaciones estándar geométricas de las concentraciones del pesticida en suero y expresadas en ng de residuo por gramo de grasa para cada uno de los tiempos de muestreo: intervención (0), y a los 3, 6, 12 y 18 meses de ésta. Se incluye el resultado estadístico para las comparaciones de las concentraciones estimadas en cada tiempo respecto a la intervención quirúrgica.

t (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
0	17	57,85	1,25	
3	17	48,49	1,23	0,311
6	12	42,91	1,71	0,379
12	14	35,34	1,56	0,120
18	10	29,91	1,37	0,035*

\*Significación estadística p<0,05; \*\* Significación estadística p<0,01; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante inicial.

Se observa una disminución progresiva de los valores medios de lindano a lo largo del seguimiento alcanzando la significación a los 18 meses del mismo. A los 12 tan sólo se observan indicios de significación.

#### Edad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada rango de edad en que se han agrupado los pacientes.

Edad (años)	n	MG*	± DEG*
33-47	10	38,23	1,09
≥ 47-57	29	43,16	1,60
≥ 57-65	21	45,91	1,43
≥ 65	10	44,62	1,22

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.

n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Edad (años) /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>33-47</b>				
0	2	31,65	1,04	
3	5	47,41	1,11	NS
6	1	28,28		NS
12	2	31,36	1,11	NS
18	0			NS
<b>≥ 47-57</b>				
0	8	74,72	1,30	
3	7	49,03	1,40	NS
6	4	60,02	1,73	NS
12	5	19,42	1,47	<0,05*
18	5	25,63	1,83	NS
<b>≥ 57-65</b>				
0	5	64,95	1,03	
3	4	57,96	1,18	NS
6	4	27,29	2,82	NS
12	5	48,87	1,78	NS
18	3	34,03	1,04	<0,001**
<b>≥ 65</b>				
0	2	28,42	1,52	
3	1	24,58		NS
6	3	57,60	1,16	NS
12	2	79,18	1,00	<0,05*
18	2	36,28	1,27	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada rango de edad**

En las pacientes de menor edad (33-47 años) no hay diferencias significativas entre tiempos ( $p=0,102$ ).

A los 12 meses de seguimiento, los valores medios de lindano son significativamente menores en las pacientes de edades comprendidas entre 47 y 57 años, y superiores en aquellas mayores de 65, con respecto al instante inicial ( $p=0,03$ ).

En las pacientes de 57 a 65 años las diferencias radican en que los valores medios de lindano a los 18 meses son significativamente inferiores a los valores medios a los 0 meses ( $p < 0,001$ ).

### **Comparación entre rangos de edad para cada tiempo**

En la intervención, las pacientes de 47 a 65 años tienen valores medios de lindano significativamente mas altos que las pacientes de menos de 47 años ( $p < 0,005$ ).

A los 6 y 12 meses los valores medios de lindano están significativamente más elevados en las pacientes de más de 65 años con respecto a las de menor edad ( $p < 0,005$ ), mientras que a los 3 meses la significación ocurre a la inversa ( $p = 0,001$ ).

### **Ruralidad**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de ruralidad en que se han agrupado las pacientes.

<b>Ruralidad (% años medio rural)</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<50%	22	40,84	1,57
≥50%	46	46,30	1,33

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable porcentaje de ruralidad no es significativa ( $p = 0,21$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del porcentaje de ruralidad sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p = 0,27$ ), es decir, los valores medios del lindano no varían de forma significativa entre las pacientes rurales y urbanas.

## Nivel de estudios

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de nivel de estudios en que se han agrupado las pacientes.

Nivel de estudios	n	MG*	± DE*
Bajo	49	41,94	1,44
Medio/Alto	19	51,66	1,29

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nivel de estudios no es significativa ( $p=0,30$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del nivel de estudios sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p=0,59$ ), es decir, las pacientes no presentan variación de los valores medios de lindano en función del nivel de estudios.

## Trabajo agrícola

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de trabajo agrícola en que se han agrupado las pacientes.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	37	41,65	1,48
no	31	48,04	1,32

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable agricultura no es significativa ( $p=0,30$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de la agricultura sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p=0,86$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes que no han trabajado en la agricultura y las que sí.

## Aplicación de plagicidas

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de utilización de plagicidas en que se han agrupado los pacientes.

Plagicidas	n	MG*	± DEG*
si	8	25,20	1,70
no	60	47,95	1,34

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Plagicidas/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	2	54,63	1,25	
3	2	22,39	1,61	<0,05*
6	3	15,99	2,87	NS
12	1	26,61		<0,05*
18	0			NS
<b>no</b>				
0	13	68,97	1,17	
3	15	53,75	1,16	NS
6	9	59,63	1,26	NS
12	13	36,12	1,61	NS
18	10	29,91	1,37	<0,01**

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### Comparación entre tiempos para cada categoría de aplicación de plagicidas

En el caso de las pacientes que sí han estado en contacto con plagicidas se alcanza la significación a los 3 y 12 meses, en el sentido de que los valores medios de lindano son inferiores a los valores medios en el instante inicial ( $p < 0,05$ ).

En el caso de las pacientes que no han utilizado plagicidas, los valores medios a los 18 meses son significativamente inferiores a los valores en el instante 0 ( $p < 0,01$ ).



**La tendencia observada es que tanto en las pacientes que han estado en contacto con plagicidas como en las que no, se observa una disminución de los valores medios de lindano a lo largo del seguimiento.**

**Comparación entre categorías de aplicación de plagicidas para cada tiempo**

No hay diferencias significativas en los valores medios de lindano entre las pacientes que han estado en contacto con plagicidas y las que no, en cada uno de los tiempos del seguimiento (p=0,08).

**Embarazo**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de embarazo en que se han agrupado las pacientes.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	59	44,07	1,45
no	9	47,05	1,13

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación (p<0,05) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Embarazo/Tiempo(meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	14	69,48	1,17	
3	15	49,45	1,23	NS
6	10	42,54	1,91	<0,05*
12	12	30,90	1,58	<0,05*
18	8	28,50	1,44	<0,05*
<b>no</b>				
0	1	39,00		
3	2	41,85	1,33	NS
6	2	44,78	1,12	NS
12	2	79,18	1,00	<0,001**
18	2	36,28	1,27	NS

\* Significación estadística p<0,05; \*\* Significación estadística p<0,01; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de embarazo**

En el caso de las pacientes que han estado embarazadas los valores medios de lindano son significativamente inferiores a partir de los 6 meses con respecto al instante inicial ( $p=0,02$ ). Se observa una disminución de los valores a lo largo del seguimiento.

En el caso de la pacientes que no han estado embarazadas los valores medios de lindano a los 12 meses son significativamente superiores a los del momento de la intervención ( $p<0,001$ ).

### **Comparación entre categorías de embarazo para cada tiempo**

En el momento de la intervención, las pacientes que no han estado embarazadas tienen valores medios de lindano significativamente menores que aquellas que sí lo han estado ( $p<0,001$ ), por el contrario a los 12 meses aquellas pacientes que no han estado embarazadas tienen valores medios mayores que las que sí han estado ( $p=0,001$ ).

### **Número de hijos**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de hijos en que se han agrupado las pacientes.

<b>N° hijos</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>0</b>	10	46,65	1,12
<b>1</b>	31	40,86	1,30
<b>2</b>	14	40,88	1,34
<b>≥3</b>	13	57,34	2,14

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

N° de hijos /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>0</b>				
0	1	39,00		
3	2	41,85	1,33	NS
6	2	44,78	1,12	NS
12	3	64,71	1,06	0,005**
18	2	36,28	1,27	NS
<b>1</b>				
0	7	50,44	1,02	
3	11	45,77	1,21	NS
6	4	45,07	1,22	NS
12	6	40,12	1,63	NS
18	3	14,99	1,70	NS
<b>2</b>				
0	4	78,46	1,01	
3	2	34,98	1,06	<0,01**
6	3	41,55	1,08	<0,01**
12	3	20,03	2,56	NS
18	2	36,90	1,06	<0,01**
<b>3</b>				
0	3	124,77	1,60	
3	2	106,91	1,26	NS
6	3	40,33	12,38	NS
12	2	22,87	1,06	<0,001**
18	3	45,63	1,25	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0,

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de número de hijos**

Las pacientes que no han tenido ningún hijo tienen valores medios de lindano significativamente más altos a los 12 meses que a los 0 ( $p = 0,005$ ), mientras que en las pacientes que han tenido 2 hijos los valores medios son menores a los 3, 6 y 18 meses de seguimiento ( $p = 0,006$ ). Aquellas que han tenido más de 3 hijos tienen valores medios significativamente menores a los 12 meses ( $p < 0,001$ ).

La tendencia observada es que en las pacientes que han tenido hijos se da una disminución de los valores medios a lo largo del seguimiento.

### Comparación entre categorías de número de hijos para cada tiempo

En la intervención los valores medios de lindano son significativamente superiores en las pacientes que han tenido hijos que en aquellas que no ( $p=0,02$ ).

A los 12 meses las pacientes con más de 3 hijos presentan valores medios de lindano significativamente más bajos que aquellas sin hijos ( $p<0,001$ ).

### Número de ciclos reproductivos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de ciclos en que se han agrupado las pacientes.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	20	50,99	1,44
≥ 353-396	16	51,68	1,56
≥ 396-432	18	38,59	1,33
≥ 432	14	36,91	1,28

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nº de ciclos reproductivos no es significativa ( $p=0,80$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber tenido un mayor o menor nº de ciclos durante la vida de la paciente sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p=0,62$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes en función del número de ciclos reproductivos.

### Lactancia materna

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de lactancia en que se han agrupado las pacientes.

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	48	43,27	1,53
no	20	47,44	1,13

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable lactancia no es significativa ( $p=0,89$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia o no sobre los valores medios

de lindano tampoco es significativo ( $p=0,41$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes que no han dado lactancia y las que sí.

### Número de meses de lactancia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de meses de lactancia en que se han agrupado las pacientes.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	20	47,44	1,13
2-13,5	24	37,28	1,24
≥13,5	24	50,22	1,89

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nº de meses de lactancia no es significativa ( $p=0,86$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado un mayor o menor nº de meses de lactancia sobre los valores medios de lindano tampoco es significativo ( $p=0,18$ ), es decir, los valores medios de lindano no varían de forma significativa entre las pacientes han dado más o menos meses de lactancia y aquellas que no han dado.

### IMC en el momento de la intervención

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en la intervención en que se han agrupado las pacientes.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	14	54,38	1,25
≥ 24,6-28,8	12	45,81	1,14
≥ 28,8-31,9	13	26,35	1,59
≥ 31,9	23	48,73	1,30

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )/ Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>19,8-24,6</b>				
0	2	54,41	1,12	
3	6	65,17	1,11	NS
6	2	106,23	1,67	NS
12	2	34,54	1,55	NS
18	2	25,44	1,02	<0,001**
<b>≥ 24,6-28,8</b>				
0	4	47,54	1,14	
3	0			NS
6	3	52,07	1,20	NS
12	3	29,73	1,06	NS
18	2	67,11	1,14	NS
<b>≥ 28,8-31,9</b>				
0	1	64,52		
3	3	43,26	1,10	NS
6	2	9,14	3,09	<0,05*
12	6	25,05	1,60	<0,05*
18	1	27,38		<0,05*
<b>≥ 31,9</b>				
0	9	73,52	1,25	
3	7	38,08	1,40	<0,05*
6	3	41,70	1,27	NS
12	1	28,54		<0,05*
18	3	35,22	1,11	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0,

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de IMC en la intervención**

Las pacientes con IMC en la intervención de 19,8 a 24,6 tienen valores medios de lindano significativamente más bajos a los 18 meses que en el instante inicial ( $p < 0,001$ ).

Las pacientes con IMC en la intervención de 28,8 a 31,9 tienen valores medios de lindano a partir de los 6 meses significativamente más bajos que en el momento de la intervención ( $p < 0,05$ ).

Por último las pacientes con el IMC más alto (>31.9) presentan a los 3, 12 y 18 meses de seguimiento valores medios significativamente menores que en el instante inicial (p<0,05).

**Comparación entre categorías de IMC en la intervención para cada tiempo**

La única diferencia significativa entre las pacientes de mayor y menor IMC en la intervención es que a los 18 meses los valores medios de lindano son superiores en las pacientes con IMC 0 24.6-28.8 con respecto a aquellas de menor IMC en la intervención (p=0,002).

**IMC**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en que se han agrupado las pacientes.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	14	48,32	1,16
≥ 26.2-29.4	12	52,58	1,26
≥ 29.4-32.8	12	33,38	2,07
≥ 32.8	24	42,20	1,23

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )/ Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>&lt;26,2</b>				
0	3	49,77	1,07	
3	6	65,17	1,11	NS
6	1	51,82		NS
12	2	34,54	1,55	NS
18	2	25,44	1,02	<0,001**
<b>≥ 26,2-29,4</b>				
0	3	49,69	1,21	
3	0			NS
6	4	74,46	1,46	NS
12	3	29,73	1,06	NS
18	2	67,11	1,14	NS
<b>≥ 29,4-32,8</b>				
0	3	93,78	1,51	
3	5	37,62	1,08	<0,05*
6	2	9,14	3,09	<0,05*
12	2	19,19	8,13	NS
18	0			NS
<b>≥ 32,8</b>				
0	7	65,01	1,15	
3	5	41,61	1,61	NS
6	3	41,70	1,27	NS
12	5	28,60	1,04	<0,01**
18	4	33,07	1,08	<0,01**

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0,

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de IMC**

Las pacientes más delgadas presentan una disminución significativa de los valores medios de lindano en suero a los 18 meses de seguimiento con respecto al momento de la intervención ( $p < 0,001$ ).

En las pacientes de IMC de 29,4 a 32,8 se observa una disminución significativa de los valores medios a los 3 y 6 meses de seguimiento, con respecto al instante de la intervención ( $p < 0,05$ ).



Por último, en las pacientes más obesas se observa una disminución de los valores medios de lindano a partir de los 12 meses, con respecto a la intervención ( $p < 0,01$ ).

### **Comparación entre categorías de IMC para cada tiempo**

No hay diferencias significativas en los valores de lindano en suero entre las pacientes de mayor y menor IMC para ninguno de los instantes de seguimiento ( $p > 0,20$ ).

### **Diagnóstico anatomopatológico**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de estadio tumoral en que se han agrupado las pacientes.

<b>Diagnóstico anatomo-patológico</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>Estadio I + II</b>	59	46,50	1,39
<b>Estadio III</b>	11	30,07	1,40

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable diagnóstico anatomopatológico no es significativa ( $p = 0,25$ ). Sin embargo, controlando por el tiempo el efecto de pertenecer a un mayor o menor estadio tumoral sobre los valores medios de lindano sí es significativo ( $p = 0,04$ ), en el sentido de que los valores medios de lindano son significativamente menores en las pacientes con mayor estadio tumoral que en aquellas de estadio tumoral menor.

### **Quimioterapia preoperatoria**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia pre-operatoria en que se han agrupado las pacientes.

<b>QT pre</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	9	38,81	1,08
<b>no</b>	60	44,96	1,45

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT pre/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	2	31,65	1,04	
3	4	51,74	1,07	0,03*
6	1	28,28		NS
12	2	31,36	1,11	NS
18	0			
<b>no</b>				
0	14	69,48	1,17	
3	13	47,53	1,29	<0,05*
6	11	44,56	1,79	NS
12	12	36,05	1,67	NS
18	10	29,91	1,37	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT previa**

En el caso de las pacientes que si han recibido QT previa se alcanza la significación a los 3 meses, en el sentido de que las pacientes que reciben QT previa a la intervención presentan valores medios de lindano significativamente superiores a los 3 meses con respecto al instante 0 ( $p=0,03$ ).

En el caso de las pacientes que no han recibido QT previa se alcanza significación a los 3 y 18 meses, presentando valores medios de lindano significativamente más bajos que en el instante inicial ( $p=0,02$ ).

### **Comparación entre categorías de QT previa para cada tiempo**

En el momento de la intervención, los valores medios de lindano son significativamente más altos en las pacientes que no han recibido QT previa que en las que sí ( $p < 0,001$ ).

La tendencia observada es que salvo a los 6 meses, las pacientes que no han recibido QT previa tienen valores más altos que aquellas que sí han sido tratadas.

## Quimioterapia post-operatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia post-operatoria en que se han agrupado las pacientes.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	55	45,03	1,27
no	14	40,65	2,10

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT post/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	16	62,98	1,19	
3	15	47,68	1,20	NS
6	7	51,77	1,37	NS
12	10	25,13	1,30	<0,05*
18	7	37,02	1,12	<0,05*
<b>no</b>				
0	0			
3	2	55,02	1,91	NS
6	5	32,99	2,55	NS
12				0,009*
	4	82,91	1,58	*
18	3	18,18	2,31	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### Comparación entre tiempos para cada categoría de QT post

En las pacientes que han recibido QT post los valores medios del lindano son significativamente menores a partir de los 12 meses de seguimiento con respecto a los 0 meses ( $p < 0,05$ ). En todos los tiempos se observan valores más bajos que en el instante inicial.

En el caso de las pacientes que no reciben QT post los valores medios a los 12 meses son significativamente menores que a los 0 ( $p = 0,009$ ).

### **Comparación entre categorías de QT post para cada tiempo**

A los 12 meses de seguimiento las pacientes que no reciben QT post tienen valores medios de lindano significativamente mayores que aquellas que si la reciben ( $p=0,02$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes ( $p=0,27$ ).

### **Radioterapia**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de radioterapia en que se han agrupado las pacientes.

<b>Radioterapia</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	56	43,07	1,29
<b>no</b>	12	52,67	2,05

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Radioterapia/Tiempo meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	15	57,23	1,11	
3	15	44,63	1,21	NS
6	9	52,54	1,31	NS
12	9	27,45	1,43	0,02*
18	8	31,39	1,49	NS
<b>no</b>				
0	1	264,38		
3	2	90,27	1,10	<0,05*
6	3	23,36	4,48	<0,05*
12	4	72,30	1,62	<0,05*
18	2	24,65	1,01	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g lípido, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g lípido, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de RT**

En las pacientes que han recibido RT los valores medios de lindano en grasa son significativamente menores a los 12 meses de seguimiento con respecto a los 0 meses ( $p = 0,02$ ), mientras que en las pacientes que no han recibido RT las diferencias radican en que los valores medios de lindano a partir de los 3 meses son significativamente inferiores a los valores medios al tiempo 0 ( $p = 0,013$ ).

En los dos grupos de pacientes, a lo largo de 1 seguimiento se observan menores valores que en el instante inicial.

### **Comparación entre categorías de RT post para cada tiempo**

La única diferencia significativa que existe es que en el momento de la intervención y a los 3 meses, los valores medios de lindano son significativamente superiores en las pacientes que no han recibido RT que en las que sí ( $p = 0,015$ ).

## Receptor de estrógenos (RE)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RE en que se han agrupado las pacientes.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	31	43,73	1,63
<b>Moderada</b>	25	44,48	1,21
<b>Baja/ Negativa</b>	13	44,28	1,31

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Expresión de RE /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>Intensa</b>				
0	8	55,56	1,15	
3	7	48,67	1,57	NS
6	5	35,56	3,39	NS
12	6	53,35	1,62	NS
18	5	24,85	1,81	NS
<b>Moderada</b>				
0	7	59,20	1,09	
3	5	47,13	1,04	NS
6	5	47,97	1,13	NS
12	5	28,03	1,81	NS
18	3	39,46	1,14	NS
<b>Baja/ Negativa</b>				
0	1	264,38		
3	5	49,62	1,11	NS
6	2	51,91	1,45	NS
12	3	22,83	1,03	<0,05*
18	2	31,38	1,02	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de RE**

La única diferencia significativa entre tiempos es que las pacientes con intensidad de expresión de RE baja o negativa tienen valores medios de lindano significativamente inferiores a partir de los 12 meses de seguimiento con respecto al tiempo 0 ( $p=0,02$ ).

### **Comparación entre categorías de RE para cada tiempo**

En el instante inicial las pacientes con expresión baja o negativa de RE tienen valores medios de lindano significativamente mayores que las pacientes con expresión alta de RE ( $p<0,001$ ).

En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre las pacientes que expresan más o menos el RE ( $p=0,11$ ).

#### 4.5.5. Resultados estadísticos para el compuesto HCB en suero

La tabla siguiente muestra las medias y desviaciones estándar geométricas de las concentraciones del pesticida en suero y expresadas en ng de residuo por gramo de grasa para cada uno de los tiempos de muestreo: intervención (0), y a los 3, 6, 12 y 18 meses de ésta. Se incluye el resultado estadístico para las comparaciones de las concentraciones estimadas en cada tiempo respecto a la intervención quirúrgica.

t (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
0	21	68,93	1,64	
3	21	72,80	1,64	0,84
6	18	31,30	1,78	0,02*
12	21	32,64	1,73	0,03*
18	17	38,08	1,37	0,03*

\*Significación estadística p<0,05; \*\* Significación estadística p<0,01; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante inicial.

Las pacientes presentan una disminución significativa de los valores medios de HCB en suero a partir de los 6 meses de seguimiento para cada uno de los instantes con respecto al momento de la intervención.

#### Edad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada rango de edad en que se han agrupado las pacientes.

Edad (años)	n	MG*	± DEG*
33-47	20	60,57	1,41
≥ 47-57	37	48,15	1,70
≥ 57-65	29	41,36	2,10
≥ 65	16	44,08	1,65

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.



La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Edad (años) /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>33-47</b>				
0	3	62,91	1,19	
3	10	92,66	1,31	NS
6	2	17,08	1,34	0,009**
12	4	41,63	1,22	NS
18	1	43,42		NS
<b>≥ 47-57</b>				
0	9	73,13	1,90	
3	8	65,16	1,77	NS
6	6	27,76	2,97	NS
12	7	33,21	1,08	<0,05*
18	7	46,28	1,28	NS
<b>≥ 57-65</b>				
0	8	67,75	1,86	
3	5	93,61	2,31	NS
6	4	23,39	1,90	NS
12	7	16,97	2,16	<0,05*
18	5	45,59	1,11	NS
<b>≥ 65</b>				
0	1	61,16		
3	3	28,80	1,55	NS
6	6	52,45	1,17	NS
12	2	186,72	1,03	<0,05*
18	4	20,92	2,06	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada rango de edad**

En el caso de las pacientes de menor edad tan sólo se observa una disminución significativa de los valores medios de HCB a los 6 meses de seguimiento ( $p = 0,009$ ).

Las pacientes de edades comprendidas entre 47 y 65 años presentan una disminución significativa de los valores medios a los 12 meses de seguimiento ( $p < 0,05$ ).

Las pacientes de mayor edad presentan diferencias significativas de los valores medios con respecto al instante inicial a los 12 y 18 meses, en el sentido de mayores valores a los 12 meses y menores a los 18 ( $p < 0,05$ ).

### Comparación entre rangos de edad para cada tiempo

A los 12 meses de seguimiento, las pacientes mayores de 65 años tienen valores medios de HCB más altos, significativamente, que las pacientes de menor edad ( $p < 0,005$ ).

### **Ruralidad**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de ruralidad en que se han agrupado las pacientes.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	35	52,11	1,69
≥50%	65	45,92	1,76

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la comparación frente a la intervención, la interacción tiempo y la variable porcentaje de ruralidad no es significativa ( $p=0,99$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del porcentaje de ruralidad sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,67$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes rurales y urbanas.

### **Nivel de estudios**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de nivel de estudios en que se han agrupado las pacientes.

Nivel de estudios	n	MG*	± DE*
Bajo	69	45,23	1,78
Medio/Alto	31	54,78	1,64

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nivel de estudios no es significativa ( $p=0,62$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del nivel de estudios sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,74$ ), es decir, las pacientes no presentan variación de los valores medios de HCB en función del nivel de estudios.

## Trabajo agrícola

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de trabajo agrícola en que se han agrupado las pacientes.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	73	44,75	1,74
no	27	51,63	1,74

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable agricultura no es significativa ( $p=0,98$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de la agricultura sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,35$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes que no han trabajado en la agricultura y las que sí.

## Aplicación de plaguicidas

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de utilización de plaguicidas en que se han agrupado las pacientes.

Plaguicidas	n	MG*	± DEG*
si	8	40,61	3,06
no	92	48,70	1,66

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Plaguicidas/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	2	114,97	1,74	
3	2	128,77	1,02	NS
6	3	8,91	2,00	<0,005**
12	1	47,66		NS
18	0			
<b>no</b>				
0	17	71,46	1,66	
3	24	69,42	1,69	NS
6	15	40,24	1,49	NS
12	19	32,00	1,77	<0,05*
18	17	38,08	1,37	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de aplicación de plaguicidas**

En el caso de las pacientes que han utilizado plaguicidas tan sólo se alcanza significación a los 6 meses, en el sentido de que los valores medios de HCB son inferiores en este tiempo con respecto a los valores en el instante inicial ( $p < 0,005$ ).

En el caso de las pacientes que no han utilizado plaguicidas los valores medios de HCB son significativamente menores a los 12 y 18 meses con respecto al tiempo 0 ( $p = 0,03$ ).

### **Comparación entre categorías de aplicación de plaguicidas para cada tiempo**

Las pacientes que no han utilizado plaguicidas tienen, a los 3 meses, menores valores que las que sí lo han hecho, y mayores a los 6 ( $p < 0,05$ ).

## Embarazo

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de embarazo en que se han agrupado las pacientes.

Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	86	48,35	1,80
no	14	45,90	1,41

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Embarazo/Tiempo(meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	17	79,16	1,63	
3	24	80,28	1,58	NS
6	15	28,74	1,96	<0,05*
12	17	27,18	1,54	<0,05*
18	13	38,52	1,50	<0,05*
<b>no</b>				
0	2	48,15	2,44	
3	2	22,50	1,58	NS
6	3	47,96	1,03	NS
12	3	92,17	2,14	NS
18	4	36,70	1,05	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### Comparación entre tiempos para cada categoría de embarazo

Las pacientes que han estado embarazadas presentan una disminución significativa de los valores medios de HCB en su tejido adiposo a partir de los 6 meses de seguimiento en comparación con el instante inicial ( $p = 0,03$ ).

Sin embargo, en las pacientes que no han estado embarazadas, los valores medios de HCB no varían significativamente a lo largo del seguimiento con respecto al momento de la intervención ( $p = 0,41$ ).

### Comparación entre categorías de embarazo para cada tiempo

Las pacientes que no han estado embarazadas presentan valores medios de HCB significativamente más bajos que las que sí, a los 3 meses de seguimiento ( $p=0,018$ ).

### **Número de hijos**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de hijos en que se han agrupado las pacientes.

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	19	53,10	1,41
1	42	43,67	1,92
2	20	43,47	1,66
≥3	19	59,36	1,84

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Nº de hijos /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>0</b>				
0	3	46,13	1,57	
3	4	59,33	2,40	NS
6	3	47,96	1,03	NS
12	4	86,73	1,67	NS
18	5	37,96	1,04	NS
<b>1</b>				
0	8	60,75	1,70	
3	13	101,12	1,35	NS
6	6	18,42	2,16	0,02*
12	9	19,89	1,93	NS
18	6	35,18	1,03	NS
<b>2</b>				
0	5	82,92	1,79	
3	5	35,81	1,99	NS
6	3	19,44	2,30	NS
12	5	37,48	1,13	NS
18	2	68,06	1,05	NS
<b>3</b>				
0	3	182,93	1,10	
3	4	74,54	1,60	<0,05*
6	6	54,55	1,45	<0,05*
12	2	30,44	1,02	<0,05*
18	4	32,22	4,12	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0,

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de número de hijos**

Las pacientes que no han tenido ningún hijo y aquellas que han tenido 2 no presentan diferencias significativas en los valores medios de HCB ( $p = 0,16$ ).

Aquellas pacientes que han tenido 1 hijo presentan valores medios de HCB significativamente menores a los 6 meses que a los 0 ( $p = 0,02$ ), mientras que en aquellas que han tenido 3 o más se observa una disminución significativa de los valores medios a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento ( $p = 0,02$ ).

### **Comparación entre categorías de número de hijos para cada tiempo**

En el momento de la intervención y a los 18 meses, las pacientes con 3 o más hijos y aquellas con 2, tienen, respectivamente, valores medios de HCB significativamente mayores que aquellas sin hijos ( $p=0,008$ ).

### **Número de ciclos reproductivos**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de ciclos en que se han agrupado las pacientes.

<b>Nº ciclos reproductivos</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>206-353</b>	32	46,88	1,52
<b>≥ 353-396</b>	22	60,93	2,08
<b>≥ 396-432</b>	23	44,45	1,89
<b>≥ 432</b>	23	42,64	1,65

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.



La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Nº Ciclos/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DE <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>206-353</b>				
0 meses	8	59,89	1,54	
3 meses	7	56,36	1,70	NS
6 meses	6	40,72	1,35	NS
12 meses	6	39,66	1,06	NS
18 meses	5	35,42	2,97	NS
<b>353-396</b>				
0 meses	4	178,80	1,18	
3 meses	8	59,37	2,14	<0,05*
6 meses	4	68,34	1,16	<0,05*
12 meses	3	19,08	8,20	<0,05*
18 meses	3	42,59	1,21	<0,05*
<b>396-432</b>				
0 meses	2	89,49	1,28	
3 meses	5	126,52	1,35	NS
6 meses	5	22,81	1,97	<0,01**
12 meses	7	31,88	2,25	NS
18 meses	4	34,88	1,04	<0,01**
<b>≥ 432</b>				
0 meses	5	50,31	2,12	
3 meses	6	81,26	1,35	NS
6 meses	3	11,06	2,55	NS
12 meses	4	38,00	1,15	NS
18 meses	5	41,07	1,03	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de número de ciclos**

En el caso de las pacientes que han tenido menos de 353 ciclos y más de 432, no se observan diferencias significativas entre los distintos tiempos y instante 0 ( $p = 0,11$ ).

Las pacientes con nº de ciclos comprendidos entre 353 y 396 presentan una disminución significativa de los valores medios de HCB en todos los tiempos con respecto a los 0 meses ( $p = 0,01$ ).

Por último, las pacientes con número de ciclos de 396 a 432 tienen valores medios significativamente menores a los 6 y 18 meses con respecto a la intervención ( $p=0,007$ ).

La tendencia observada es que las pacientes con menos de 396 ciclos presentan una disminución a partir de los 3 meses, mientras que en las pacientes con más de 396, la disminución es a partir de los 6 meses de seguimiento.

### **Comparación entre categorías de número de ciclos para cada tiempo**

La única diferencia significativa es que en el momento de la intervención, las pacientes con nº de ciclos comprendido entre 353 y 396 tienen valores medios de HCB significativamente mayores que aquellas pacientes con menor nº de ciclos ( $p=0,009$ ).

### **Lactancia materna**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de lactancia en que se han agrupado las pacientes.

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	73	46,99	1,72
no	27	50,85	1,80

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \*ng/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable lactancia no es significativa ( $p=0,38$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,35$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes que no han dado lactancia y las que sí.

## Número de meses de lactancia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de meses de lactancia en que se han agrupado las pacientes.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	27	50,85	1,80
2-13,5	42	43,89	1,62
≥13,5	31	51,53	1,88

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nº de meses de lactancia no es significativa ( $p=34$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia un mayor o menor nº de meses sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,18$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes que han dado lactancia a sus hijos un mayor o menor nº de meses y aquellas que no han lactado.

## IMC en el momento de la intervención

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en la intervención en que se han agrupado las pacientes.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	22	57,79	1,48
≥ 24,6-28,8	19	44,83	1,76
≥ 28,8-31,9	23	38,39	1,71
≥ 31,9	25	57,24	2,00

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )/ Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>19,8-24,6</b>				
0	3	61,32	2,17	
3	8	97,61	1,46	NS
6	4	57,95	1,40	NS
12	4	27,24	1,13	NS
18	3	36,58	1,07	NS
<b>≥ 24,6-28,8</b>				
0	6	49,09	1,80	
3	3	42,18	1,91	NS
6	3	17,63	4,48	NS
12	3	52,46	1,01	NS
18	4	73,33	1,42	NS
<b>≥ 28,8-31,9</b>				
0	2	66,34	2,87	
3	5	66,42	1,96	NS
6	6	23,91	1,33	NS
12	6	51,52	1,41	NS
18	4	19,26	1,90	NS
<b>≥ 31,9</b>				
0	9	104,30	1,34	
3	8	69,31	1,75	NS
6	3	27,85	3,51	NS
12	2	7,98	3,47	<0,005**
18	3	43,44	1,04	<0,005**

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0,

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de IMC en la intervención**

Tan sólo se observan diferencias significativas en las pacientes de mayor IMC en la intervención, en el sentido de que los valores medios de HCB son significativamente inferiores a los 12 y 18 meses con respecto a la intervención ( $p = 0,003$ ).

### **Comparación entre categorías de IMC en la intervención para cada tiempo**

La única diferencia significativa entre las pacientes de mayor y menor IMC en la intervención es que a los 12 meses los valores medios de HCB son significativamente

superiores en las pacientes con IMC en la intervención de 24,6 a 28,8 con respecto a aquellas de menor IMC en la intervención ( $p=0,007$ ).

## IMC

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en que se han agrupado las pacientes.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	21	59,48	1,44
≥ 26.2-29.4	21	42,77	1,75
≥ 29.4-32.8	22	42,72	1,95
≥ 32.8	25	53,12	1,85

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable IMC no es significativa ( $p=0,80$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor IMC sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,26$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes que tienen un mayor o menor IMC.

## Diagnóstico anatomopatológico

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de estadio tumoral en que se han agrupado las pacientes.

Diagnóstico anatómo-patológico	n	MG*	± DEG*
<b>Estadio I + II</b>	83	51,34	1,72
<b>Estadio III</b>	19	34,10	1,62

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable diagnóstico anatomopatológico no es significativa ( $p=0,09$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor estadio tumoral los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,86$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes que presentan un mayor o menor estadio tumoral.

## Quimioterapia preoperatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia pre-operatoria en que se han agrupado las pacientes.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	14	64,23	1,69
no	88	45,35	1,72

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g lípido.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT pre/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	4	43,63	1,47	
3	6	145,09	1,16	<0,05*
6	1	9,97		<0,05*
12	3	39,24	1,33	NS
18	0			
<b>no</b>				
0	17	76,76	1,67	
3	20	59,19	1,68	NS
6	17	33,48	1,77	<0,05*
12	17	31,60	1,84	<0,05*
18	17	38,08	1,37	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT previa**

Las pacientes que han recibido QT previa tienen valores medios de HCB significativamente superiores a los 3 meses e inferiores a los 6, con respecto al momento de la intervención ( $p=0,02$ ).

Las pacientes que no han recibido QT previa presentan valores medios de HCB significativamente menores a partir de los 6 meses de seguimiento ( $p=0,02$ ).

### **Comparación entre categorías de QT previa para cada tiempo**

A los 3 meses de seguimiento, las pacientes que no han recibido QT previa tienen valores significativamente menores que aquellas que sí la han recibido ( $p=0,005$ ), mientras que a los 6 meses los valores son significativamente menores en aquellas que sí ( $p<0,001$ ).

### **Quimioterapia post-operatoria**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia post-operatoria en que se han agrupado las pacientes.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	80	48,49	1,76
no	22	44,39	1,61

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT post/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	20	73,42	1,61	
3	23	73,83	1,54	NS
6	10	21,38	2,25	<0,01**
12	16	27,04	1,59	<0,01**
18	11	46,59	1,21	NS
<b>no</b>				
0	1	19,49		
3	3	65,33	4,14	NS
6	8	50,42	1,13	<0,05*
12	4	69,35	1,94	<0,05*
18	6	26,31	1,64	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> ng/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> ng/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

#### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT post**

En las pacientes que han recibido QT post los valores medios del HCB son significativamente más bajos a los 6 y 12 meses de seguimiento que en el momento de la intervención ( $p = 0,007$ ). Sin embargo, en las pacientes que no han recibido QT post los valores medios de HCB son significativamente más altos a los 6 y 12 meses que a los 0 meses ( $p = 0,02$ ).

#### **Comparación entre categorías de QT post para cada tiempo**

En el momento de la intervención, aquellas pacientes que no han recibido QT post presentan valores medios de HCB significativamente inferiores que las que sí ( $p < 0,001$ ). A los 6 meses los valores son significativamente menores en las pacientes que han recibido QT post-operatoria ( $p < 0,05$ ).



## Radioterapia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de radioterapia en que se han agrupado las pacientes.

<b>Radioterapia</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	81	50,12	1,75
<b>no</b>	19	41,03	1,68

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable radioterapia no es significativa ( $p=0,78$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber recibido radioterapia sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,29$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido radioterapia y las que sí.

## Receptor de estrógenos (RE)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RE en que se han agrupado las pacientes.

<b>Expresión de RE</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>Intensa</b>	48	45,17	1,82
<b>Moderada</b>	33	53,07	1,67
<b>Baja/ Negativa</b>	21	45,10	1,64

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable receptor estrogénico no es significativa ( $p=0,96$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor presencia de RE sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,69$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes que presentan un mayor o menor presencia de RE.

## Receptor de progesterona (RPg)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RPg en que se han agrupado las pacientes.

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	12	40,98	1,16
<b>Moderada</b>	32	43,68	1,75
<b>Baja</b>	24	49,96	1,92
<b>Negativa</b>	34	52,49	1,84

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \*ng/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable receptor de progesterona no es significativa ( $p=0,63$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar una mayor o menor intensidad de expresión de RPg sobre los valores medios de HCB tampoco es significativo ( $p=0,36$ ), es decir, los valores medios de HCB no varían de forma significativa entre las pacientes en función de la intensidad de expresión de RPg.

#### 4.6. Análisis estadístico bivalente de la CETE tomando como referencia el momento de la intervención y los 3 meses del seguimiento

##### 4.6.1. Resultados estadísticos para los valores de CETE $\alpha$ (pM Eeq/g de grasa)

La tabla siguiente muestra las medias y desviaciones estándar geométricas de los valores de estrogenidad de la fracción alfa y expresadas en picomoles de equivalentes de estradiol por gramo de grasa para cada uno de los tiempos de muestreo: intervención (0), y a los 3, 6, 12 y 18 meses de ésta. Se incluye el resultado estadístico para las comparaciones de las concentraciones estimadas en cada tiempo respecto a la intervención quirúrgica (primera columna), y a la medida efectuada a los tres meses (segunda columna).

t (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
0	39	13,07	24,40		
3	30	8,50	8,40	0,419	
6	23	148,88	19,74	0,001**	<0,001**
12	28	158,86	3,04	<0,001**	<0,001**
18	26	80,82	4,22	<0,001**	<0,001**

\*Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; <sup>a</sup> pM Eeq/g de grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eeq/g de grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante 3 meses.

Los valores medios del estrogenicidad de la fracción alfa son significativamente superiores a partir de los 6 meses con respecto al instante 0 y 3.

## Edad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada rango de edad en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Edad (años)	n	MG*	± DEG*
33-47	33	34,68	20,08
≥ 47-57	47	58,83	13,57
≥ 57-65	37	27,45	37,45
≥ 65	29	36,77	14,62

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g de grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Edad (años)	n	MG*	± DEG*
33-47	24	50,04	38,44
≥ 47-57	34	113,88	4,26
≥ 57-65	29	50,09	18,32
≥ 65	20	28,47	12,49

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g de grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Edad (años) /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>33-47</b>					
0	9	13,04	2,15		
3	10	5,75	31,84	NS	
6	5	397,23	2,86	<0,05*	<0,005**
12	5	238,16	1,19	<0,05*	<0,005**
18	4	119,57	7,68	<0,05*	<0,005**
<b>≥ 47-57</b>					
0	13	10,46	43,70		
3	7	16,55	4,28	NS	
6	6	364,66	3,14	<0,05*	<0,005**
12	11	156,61	3,92	<0,05*	<0,005**
18	10	153,95	1,20	<0,05*	<0,005**
<b>≥ 57-65</b>					
0	8	3,10	34,24		
3	8	6,24	4,87	NS	
6	6	306,45	11,44	<0,05*	<0,001**
12	8	96,41	4,80	<0,05*	<0,005**
18	7	54,21	20,94	<0,05*	<0,05*
<b>≥ 65</b>					
0	9	64,90	22,86		
3	5	12,00	6,96	NS	
6	6	13,03	47,77	NS	NS
12	4	270,36	2,46	NS	<0,001**
18	5	28,48	2,97	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> pM Eeq/g de grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eeq/g de grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### Comparación entre tiempos para cada rango de edad

Las pacientes de edades comprendidas entre 33 y 65 años presentan valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa significativamente superiores a partir de los 6 meses de seguimiento con respecto al instante inicial y 3 meses ( $p=0,03$ ).

Las pacientes de edad  $\geq$  a 65 años no presentan diferencias significativas entre los distintos tiempos y el tiempo 0 ( $p=0,09$ ). Sí que se observan mayores valores a los 12 meses. En la comparación frente a 3 meses sí se alcanza dicha significación ( $p<0,001$ ).

### Comparación entre rangos de edad para cada tiempo

Las diferencias entre categorías radican en que a los 6 meses las pacientes de mayor edad presentan valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa significativamente más bajos a los de las pacientes de menor edad ( $p=0,006$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre las pacientes de mayor y menor edad.

## Ruralidad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de ruralidad en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	$\pm$ DEG*
<50%	60	30,14	22,26
$\geq$ 50%	82	45,70	18,86

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g de grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	$\pm$ DEG*
<50%	73	52,32	15,25
$\geq$ 50%	34	62,88	12,65

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g de grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable porcentaje de ruralidad no es significativa ( $p=0,73$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de la agricultura sobre los niveles medios de estrogenicidad de la fracción alfa tampoco es significativo ( $p=0,77$ ), es decir, los

niveles medios de estrogenicidad de la fracción alfa no varían de forma significativa entre las pacientes rurales y urbanas.

### Nivel de estudios

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de nivel de estudios en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nivel de estudios	n	MG*	± DE*
<b>Bajo</b>	94	43,53	19,77
<b>Medio/Alto</b>	48	29,88	21,51

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g de grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nivel de estudios	n	MG*	± DEG*
<b>Bajo</b>	73	58,81	10,90
<b>Medio/Alto</b>	34	57,83	22,36

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g de grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable nivel de estudios no es significativa ( $p=0,31$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del nivel de estudios sobre los niveles medios de estrogenicidad de la fracción alfa tampoco es significativo ( $p=0,60$ ), es decir, los niveles medios de estrogenicidad de la fracción alfa no varían de forma significativa según el nivel de estudios.

## Trabajo agrícola

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de trabajo agrícola en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	63	38,66	24,97
no	79	38,06	17,78

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
si	51	64,75	14,25
no	56	53,33	13,03

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable agricultura no es significativa ( $p=0,64$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de la agricultura sobre los niveles medios del estrogenicidad de la fracción alfa tampoco es significativo ( $p=0,25$ ), es decir, los niveles medios del estrogenicidad de la fracción alfa no varían de forma significativa entre las pacientes que no han trabajado en la agricultura y las que sí.

## Aplicación de plagicidas

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de utilización de plagicidas en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Plagicidas	n	MG*	± DEG*
si	12	26,81	47,49
no	130	39,61	19,12

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.



Plagicidas	n	MG*	± DEG*
si	8	52,43	54,81
no	99	59,02	12,36

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Plagicidas/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	4	7,01	20,34		
3	3	5,71	30,71	NS	
6	3	758,52	3,42	<0,01**	<0,01*
12	2	26,47	1,19	NS	NS
18	0				
<b>no</b>					
0	31	11,09	29,21		
3	27	8,89	8,16	NS	
6	20	116,61	21,83	<0,005**	<0,005**
12	26	182,33	2,87	<0,005**	<0,005**
18	26	80,82	4,22	<0,005**	<0,005**

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> pM Eeq/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eeq/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de utilización de plagicidas**

**Las pacientes que han estado en contacto con plagicidas presentan valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa significativamente superiores a los 6 meses con respecto al momento de la intervención y a los 3 meses ( $p=0,006$ ).**

En las pacientes que no han estado en contacto con plagicidas los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa son significativamente mayores a los del momento de la intervención y de los 3 meses, a partir de los 6 meses de seguimiento ( $p=0,003$ ).

Tanto las pacientes que han utilizado plagicidas como las que no, tienen mayores valores a partir de los 6 meses de seguimiento.

### Comparación entre categorías de utilización de plagicidas para cada tiempo

A los 6 meses de seguimiento los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa son significativamente más bajos en las pacientes que no han estado en contacto con plagicidas que en las que sí ( $p < 0,05$ ), mientras que a los 12 meses, las pacientes que no han utilizado plagicidas tienen valores más altos que las que sí ( $p < 0,001$ ).

En definitiva, salvo a los 6 meses, los valores son mayores en las que no han utilizado plagicidas que en las que sí.

### **Embarazo**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de embarazo en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

<b>Embarazo</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	120	35,01	22,04
<b>no</b>	22	62,77	12,34

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

<b>Embarazo</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	89	59,30	14,73
<b>no</b>	18	54,71	9,21

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable embarazo no es significativa ( $p=0,30$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber estado embarazada sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa tampoco es significativo ( $p=0,17$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa no varían de forma significativa entre las pacientes que no han estado embarazadas y las que sí.

## Número de hijos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de hijos en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	29	54,45	16,08
1	50	25,68	21,03
2	38	53,63	19,95
≥3	25	34,09	25,91

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \* pM Eeq/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	25	48,21	13,43
1	34	53,09	15,59
2	29	80,25	9,61
≥3	19	55,42	22,55

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \* pM Eeq/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable nº de hijos no es significativa ( $p=0,16$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber tenido un mayor o menor nº de hijos sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa tampoco es significativo ( $p=0,39$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa no varían de forma significativa entre las pacientes que han tenido más o menos hijos y aquellas que no han tenido.

## Número de ciclos reproductivos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de ciclos en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	40	37,69	14,57
≥ 353-396	35	52,52	38,17
≥ 396-432	35	28,94	21,65
≥ 432	32	37,71	17,10

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	31	57,43	11,65
≥ 353-396	27	61,63	13,79
≥ 396-432	24	56,27	18,30
≥ 432	25	58,72	15,46

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nº de ciclos reproductivos no es significativa ( $p=0,32$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de tener un mayor o menor nº de ciclos a lo largo de la vida fértil sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa tampoco es significativo ( $p=0,76$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa no varían de forma significativa entre las pacientes que han tenido más o menos nº de ciclos en su vida fértil.

## Lactancia materna

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de lactancia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	97	35,14	17,34
no	45	46,21	29,50

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \* pM Eeq/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	73	58,54	13,81
no	34	58,41	13,34

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \* pM Eeq/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable lactancia no es significativa ( $p=0,30$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa tampoco es significativo ( $p=0,40$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa no varían de forma significativa entre las pacientes que no han dado lactancia y las que sí.

## Número de meses de lactancia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de meses de lactancia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	45	46,21	29,50
2-13,5	55	33,55	13,43
≥13,5	42	37,34	25,95

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	34	58,41	13,34
2-13,5	43	51,02	13,44
≥13,5	30	71,29	15,19

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nº de meses de lactancia no es significativa ( $p=0,38$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia materna un mayor o menor nº de meses sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa tampoco es significativo ( $p=0,67$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa no varían de forma significativa entre las pacientes que han dado más o menos meses de lactancia y aquellas que no han dado.

## IMC en el momento de la intervención

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en la intervención en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	34	37,12	13,38
≥ 24,6-28,8	29	40,29	23,99
≥ 28,8-31,9	37	37,51	21,57
≥ 31,9	32	25,37	29,15

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	25	45,71	12,27
≥ 24,6-28,8	21	70,56	22,78
≥ 28,8-31,9	27	46,98	24,30
≥ 31,9	22	55,13	6,29

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable IMC en la intervención no es significativa (p=0,49). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor IMC en el momento de la intervención sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa tampoco es significativo (p=0,69), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa no varían de forma significativa entre las pacientes que tienen un mayor o menor IMC en la intervención.

## IMC

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	30	28,22	12,27
≥ 26.2-29.4	34	39,17	22,78
≥ 29.4-32.8	37	34,84	24,30
≥ 32.8	31	36,33	6,29

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	21	32,15	13,13
≥ 26.2-29.4	25	69,23	31,55
≥ 29.4-32.8	26	50,78	12,77
≥ 32.8	23	65,45	7,24

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable IMC no es significativa ( $p=0,58$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor IMC sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa tampoco es significativo ( $p=0,88$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa no varían de forma significativa entre las pacientes que tienen un mayor o menor IMC. Sí se observan mayores valores a medida que aumenta el IMC.



## Diagnóstico anatomopatológico

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de estadio tumoral en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Diagnóstico anatomo-patológico	n	MG*	± DEG*
<b>Estadio I + II</b>	113	42,01	18,72
<b>Estadio III</b>	33	30,92	21,86

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Diagnóstico anatomo-patológico	n	MG*	± DEG*
<b>Estadio I + II</b>	83	64,46	13,59
<b>Estadio III</b>	24	41,82	12,90

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable diagnóstico anatomopatológico no es significativa ( $p=0,46$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor estadio tumoral sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa tampoco es significativo ( $p=0,28$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa no varían de forma significativa entre las pacientes que presentan peor diagnóstico anatomopatológico y aquellas que presentan un mejor diagnóstico anatomopatológico.

## Quimioterapia pre-operatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia pre-operatoria en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	18	26,74	51,97
no	127	40,74	17,07

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa. n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	13	36,81	124,38
no	94	62,37	10,10

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa. n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT pre/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	5	11,65	5,60		
3	6	2,02	3,22	0,03*	
6	2	1285,60	4,09	<0,005**	<0,005**
12	3	179,12	1,13	<0,005**	<0,005**
18	2	597,27	2,54	<0,005**	<0,005**
<b>no</b>					
0	33	12,11	30,75		
3	24	12,18	8,09	NS	
6	21	121,24	19,22	<0,005**	<0,005**
12	25	156,58	3,46	<0,005**	<0,005**
18	24	68,42	3,81	<0,005**	<0,005**

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> pM Eeq/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eeq/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial;

<sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT previa**

Tanto las pacientes que han recibido QT previa, como las que no ( $p < 0,005$ ) tienen valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa significativamente superiores a partir de los 6 meses de seguimiento con respecto a la intervención y al instante 3. En las pacientes que sí han recibido QT previa, a los 3 meses de seguimiento los valores medios son significativamente inferiores a los de la intervención ( $p = 0,03$ ).

### **Comparación entre categorías de QT previa para cada tiempo**

A los 3 meses de seguimiento las pacientes que no han recibido QT previa presentan valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa significativamente más altos que las pacientes que si han sido tratadas ( $p = 0,01$ ).

Por el contrario, a los 6 y 18 meses de seguimiento las pacientes que no han recibido QT previa a la intervención tienen niveles significativamente menores que las que sí ( $p = 0,02$ ).

A los 12 meses no hay diferencias significativas entre las pacientes que no han recibido QT previa y las que sí ( $p = 0,73$ ).

### **Quimioterapia post-operatoria**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia post-operatoria en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

<b>QT post</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	110	37,45	20,86
<b>no</b>	35	42,75	16,20

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

<b>QT post</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	79	63,86	14,95
<b>no</b>	28	45,68	10,08

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT post/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	31	9,61	14,50		
3	24	7,10	8,74	NS	
6	15	316,67	4,64	<0,001**	<0,001**
12	21	176,04	3,14	<0,001**	<0,001**
18	19	94,34	4,58	<0,001**	<0,001**
<b>no</b>					
0	7	32,80	207,15		
3	6	17,50	7,23	NS	
6	8	36,16	94,46	NS	NS
12	7	116,73	3,07	NS	NS
18	7	53,11	3,65	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> pM Eq/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eq/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT post**

Las pacientes que han recibido QT post-operatoria tienen valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa significativamente superiores a los del momento de la intervención y de los 3 meses, a partir de los 6 meses de seguimiento ( $p < 0,001$ ).

Por el contrario, las pacientes que no han recibido QT post-operatoria no presentan diferencias significativas en ninguno de los tiempos, con respecto al instante inicial y los 3 meses ( $p = 0,21$ ).

### **Comparación entre categorías de QT post para cada tiempo**

No hay diferencias significativas entre las pacientes que no han recibido QT post y las que sí en ninguno de los tiempos ( $p = 0,05$ ), aunque se observa que las que sí han sido tratadas tienen menores valores que las que no, en la intervención y a los 3 meses.

## Radioterapia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de radioterapia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	118	43,37	17,81
no	24	34,69	16,79

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Radioterapia	n	MG*	± DEG*
si	86	63,45	12,52
no	19	59,96	10,65

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable radioterapia no es significativa ( $p=0,22$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber recibido radioterapia sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa tampoco es significativo ( $p=0,26$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido radioterapia y las que sí.

## Receptor de estrógenos (RE)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RE en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
Intensa	57	38,57	28,18
Moderada	54	38,19	18,64
Baja/ Negativa	34	39,60	12,76

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Expresión de RE	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	44	52,80	18,97
<b>Moderada</b>	40	57,80	9,33
<b>Baja/ Negativa</b>	23	72,68	15,37

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

En la comparación frente a la intervención, la interacción tiempo y la variable receptor de estrógenos no es significativa ( $p=0,18$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar una mayor o menor intensidad de expresión de RE sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa tampoco es significativo ( $p=0,90$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa no varían de forma significativa entre las pacientes en función de la intensidad de expresión de RE.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, en la comparación frente al instante 3 meses, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p<0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Expresión de RE /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>Intensa</b>				
3	11	8,45	11,12	
6	8	119,11	66,57	<0,05*
12	11	166,93	5,33	<0,05*
18	14	56,64	8,55	<0,05*
<b>Moderada</b>				
3	14	6,36	2,10	
6	9	468,96	4,05	<0,05*
12	10	94,57	1,40	<0,05*
18	7	159,95	2,15	<0,05*
<b>Baja/ Negativa</b>				
3	5	19,39	617,80	
6	6	35,85	13,02	NS
12	7	308,26	3,41	NS
18	5	84,12	1,28	NS

\* Significación estadística  $p<0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p<0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> pM Eeq/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eeq/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### Comparación entre tiempos para cada categoría de RE

Las pacientes con intensidad de expresión de RE alta y moderada tienen valores medios de estrogénicidad de la fracción alfa significativamente superiores a partir de los 6 meses de seguimiento con respecto al tiempo 3 ( $p=0,03$ ).

El resto de las pacientes no presentan diferencias significativas en cuanto a los valores de estrogénicidad de la fracción alfa en los distintos tiempos del seguimiento y el tiempo 3 ( $p=0,07$ ), aunque en las pacientes que expresan el RE con intensidad baja/negativa también se observan mayores valores a partir de los 6 meses de seguimiento.

### Comparación entre categorías de RE para cada tiempo

No hay diferencias significativas entre las pacientes que expresan más o menos intensamente el RE ( $p=0,14$ ).

### **Receptor de progesterona (RPg)**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RPg en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	23	26,66	41,82
<b>Moderada</b>	45	30,98	18,03
<b>Baja</b>	33	42,81	29,07
<b>Negativa</b>	44	54,58	11,06

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	16	28,38	25,36
<b>Moderada</b>	32	57,70	14,13
<b>Baja</b>	24	63,67	15,87
<b>Negativa</b>	35	77,81	8,99

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, en la comparación frente al instante inicial, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Expresión de RPg / Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>Intensa</b>				
0	7	23,10	267,56	
3	4	4,29	13,90	NS
6	4	132,02	10,81	NS
12	4	72,77	9,86	NS
18	4	15,72	59,61	NS
<b>Moderada</b>				
0	13	6,70	7,23	
3	9	11,72	4,39	NS
6	7	76,03	1000,40	NS
12	8	113,81	1,27	<0,001**
18	8	138,03	4,52	NS
<b>Baja</b>				
0	9	14,85	106,09	
3	7	6,40	39,06	NS
6	4	566,19	2,96	<0,05*
12	8	108,90	3,06	NS
18	5	117,11	1,11	NS
<b>Negativa</b>				
0	9	13,74	9,42	
3	10	10,21	7,50	NS
6	8	145,96	3,41	<0,05*
12	8	477,86	2,56	<0,05*
18	9	84,62	2,10	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> pM Eeq/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eeq/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de RPg**

Las pacientes que expresan el receptor de progesterona con alta intensidad no presentan diferencias significativas en los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa para ninguno de los tiempos con respecto al momento de la intervención ( $p=0,24$ ).



Las pacientes con una intensidad de expresión de RPg moderada tienen valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa mayores a partir de los 3 meses, alcanzando la significación a los 12 meses de seguimiento ( $p < 0,001$ ).

Aquellas pacientes que tienen una expresión baja del receptor de progesterona tienen valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa mayores a partir de los 6 meses, siendo significativas estas diferencias a los 6 meses ( $p = 0,01$ ).

Por último, las pacientes que no expresan el receptor de progesterona tienen valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa significativamente superiores a partir de los 6 meses de seguimiento en comparación con el momento de la intervención ( $p = 0,04$ ).

Salvo en las pacientes con intensidad moderada de expresión, el menor valor se observa a los 3 meses.

### **Comparación entre categorías de RPg para cada tiempo**

No hay diferencias significativas en los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa entre las pacientes que expresan el receptor de progesterona de una forma más o menos intensa para ninguno de los tiempos ( $p = 0,05$ ).

En la comparación frente a 3 meses, la interacción tiempo y la variable receptor de progesterona no es significativa ( $p = 0,16$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar una mayor o menor expresión de RPg sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa tampoco es significativo ( $p = 0,41$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción alfa no varían de forma significativa entre las pacientes en función de la intensidad de expresión de RPg, aunque sí se observan mayores valores a medida que disminuye la intensidad de expresión.

#### 4.6.2. Resultados estadísticos para los valores de CETE $\beta$ (Eeq/g de grasa)

La tabla siguiente muestra las medias y desviaciones estándar geométricas de los valores de estrogenidad de la fracción beta y expresadas en picomoles de equivalentes de estradiol por gramo de grasa para cada uno de los tiempos de muestreo: intervención (0), y a los 3, 6, 12 y 18 meses de ésta. Se incluye el resultado estadístico para las comparaciones de las concentraciones estimadas en cada tiempo respecto a la intervención quirúrgica (primera columna), y a la medida efectuada a los tres meses (segunda columna).

t (meses)	n	MG <sup>a</sup>	$\pm$ DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
0	51	17,13	11,99		
3	38	26,93	6,63	0,244	
6	25	174,41	7,24	<0,001**	<0,001**
12	28	241,72	2,00	<0,001**	<0,001**
18	25	126,21	2,22	<0,001**	0,001**

\*Significación estadística p<0,05; \*\* Significación estadística p<0,01.

<sup>a</sup> pM Eeq/g de grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eeq/g de grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos frente al instante 3 meses.

Con respecto al momento de la intervención, los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta son superiores a partir de los 3 meses de seguimiento, sin embargo la significación se alcanza a partir de los 6 meses. Con respecto a 3 meses, la significación también se alcanza a partir de los 6 meses.

#### Edad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada rango de edad en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Edad (años)	n	MG*	$\pm$ DEG*
33-47	41	33,36	9,27
$\geq$ 47-57	54	83,11	8,34
$\geq$ 57-65	41	38,29	11,90
$\geq$ 65	31	96,68	7,92

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g de grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Edad (años)	n	MG*	± DEG*
33-47	27	63,29	7,04
≥ 47-57	39	142,55	6,01
≥ 57-65	30	77,73	5,08
≥ 65	20	103,38	5,18

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g de grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Edad (años) /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>33-47</b>					
0	14	9,70	5,47		
3	13	17,48	5,64	NS	
6	5	429,15	1,78	<0,005**	<0,005**
12	5	265,55	1,41	<0,005**	<0,005**
18	4	63,10	1,52	<0,005**	
<b>≥ 47-57</b>					
0	15	20,44	5,49		
3	10	33,91	12,91	NS	
6	8	122,15	12,77	NS	NS
12	11	336,48	1,58	<0,001**	<0,001**
18	10	263,62	2,04	<0,001**	<0,001**
<b>≥ 57-65</b>					
0	11	5,55	10,89		
3	10	17,27	2,45	NS	
6	6	221,77	6,46	<0,005**	<0,005**
12	8	143,64	4,79	<0,005**	<0,005**
18	6	147,41	1,34	<0,005**	
<b>≥ 65</b>					
0	11	85,57	21,54		
3	5	127,04	11,18	NS	
6	6	104,14	18,39	NS	NS
12	4	245,11	1,05	NS	NS
18	5	41,80	2,25	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> pM Eeq/g de grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eeq/g de grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada rango de edad**

En las pacientes de menor edad (33-47 años) y en aquellas de edad comprendida entre 57 y 65 años, los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta son significativamente superiores a partir de los 6 meses de seguimiento con respecto al instante inicial ( $p < 0,005$ ). No hay diferencias significativas entre 0 y 3 meses, aunque los valores medios también son superiores. La comparación frente a 3 meses ha dado similares resultados salvo que no hay diferencias significativas entre 3 y 18 meses.

En aquellas pacientes de 47-57 años, los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta son significativamente superiores a los 12 y 18 meses de seguimiento con respecto al instante inicial y a los 3 meses ( $p < 0,001$ ).

Las pacientes mayores de 65 años no presentan diferencias en sus valores medios de estrogenicidad de la fracción beta entre los distintos tiempos y el instante 0 y 3 meses ( $p = 0,14$ ).

En todas las categorías de pacientes se observan mayores valores a partir de los 3 meses de seguimiento en la comparación frente a 0, y mayores a partir de los 6 meses en la comparación frente a 3, con la salvedad de menores valores a los 18 meses en las pacientes mayores de 65 años.

### **Comparación entre rangos de edad para cada tiempo**

En el momento de la intervención las pacientes de mayor edad presentan valores medios de estrogenicidad de la fracción beta significativamente más altos que las pacientes de menor edad ( $p = 0,01$ ).

A los 18 meses las pacientes de edades comprendidas entre 47 y 57 años presentan valores medios de estrogenicidad de la fracción beta significativamente más altos que las pacientes de menor edad ( $p = 0,01$ ).

En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre las distintas categorías de edad.

## Ruralidad

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de ruralidad en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	67	46,43	7,41
≥50%	96	63,51	12,06

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g de grasa. n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Ruralidad (% años medio rural)	n	MG*	± DEG*
<50%	46	75,05	5,98
≥50%	70	111,76	5,76

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g de grasa. n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable ruralidad no es significativa ( $p=0,76$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de la agricultura sobre los valores medios del estrogenicidad de la fracción beta tampoco es significativo ( $p=0,42$ ), es decir, los valores medios del estrogenicidad de la fracción beta no varían de forma significativa entre las pacientes rurales y urbanas.

## Nivel de estudios

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de nivel de estudios en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nivel de estudios	n	MG*	± DE*
Bajo	107	62,90	10,04
Medio/Alto	56	44,48	9,51

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g de grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nivel de estudios	n	MG*	± DE*
<b>Bajo</b>	78	95,61	6,04
<b>Medio/Alto</b>	38	95,08	5,78

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g de grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nivel de estudios no es significativa ( $p=0,41$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del nivel de estudios sobre los valores medios del estrogenicidad de la fracción beta tampoco es significativo ( $p=0,58$ ), es decir, los valores medios del estrogenicidad de la fracción beta no varían de forma significativa según el nivel de estudios.

### Trabajo agrícola

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de trabajo agrícola en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
<b>si</b>	73	58,34	7,43
<b>no</b>	90	53,89	12,69

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Trabajo agrícola	n	MG*	± DEG*
<b>si</b>	56	82,85	6,86
<b>no</b>	60	108,91	5,13

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable agricultura no es significativa ( $p=0,77$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de la agricultura sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta tampoco es significativo ( $p=0,10$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta no varían de forma significativa entre las pacientes que no han trabajado en la agricultura y las que sí.

## Aplicación de plaguicidas

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de utilización de plaguicidas en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Plaguicidas	n	MG*	± DEG*
si	14	37,05	10,86
no	149	58,03	9,84

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Plaguicidas	n	MG*	± DEG*
si	10	37,64	24,47
no	106	104,19	5,04

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, en la comparación frente al instante inicial, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Plaguicidas/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	4	35,63	2,09	
3	4	13,59	5,82	NS
6	4	124,91	340,87	0,01*
12	2	26,20	2,50	NS
18	0			
<b>no</b>				
0	43	13,71	12,33	
3	34	29,18	6,88	NS
6	21	185,86	4,43	<0,001**
12	26	286,79	1,65	<0,001**
18	25	126,21	2,22	<0,001**

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> pM Eeq/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eeq/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de aplicación de plagicidas**

Las pacientes que han estado en contacto con plagicidas presentan valores medios de estrogenicidad de la fracción beta significativamente mayores a 6 meses del seguimiento con respecto al instante inicial ( $p=0,01$ ). A los 12 meses de seguimiento los valores son también mayores pero no significativamente.

Las pacientes que no han estado en contacto con plagicidas aumentan sus valores medios de estrogenicidad de la fracción beta a partir de los 3 meses de seguimiento, con respecto al momento de la intervención, alcanzando la significación a partir de los 6 meses ( $p<0,001$ ).

### **Comparación entre categorías de aplicación de plagicidas para cada tiempo**

La única diferencia entre categorías es que a los 12 meses los valores medios son significativamente superiores en las pacientes que no han estado en contacto con plagicidas que en las que sí ( $p=0,001$ ).

En la comparación frente a 3 meses, la interacción tiempo y la variable uso de plagicidas no es significativa ( $p=0,48$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto del uso de plagicidas sobre los niveles medios de estrogenicidad de la fracción beta tampoco es significativo ( $p=0,17$ ), es decir, los niveles medios de estrogenicidad de la fracción beta no varían de forma significativa entre las pacientes que no han usado plagicidas y las que sí.

## **Embarazo**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de embarazo en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

<b>Embarazo</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	138	48,61	9,82
<b>no</b>	25	120,01	7,69

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.



Embarazo	n	MG*	± DEG*
si	97	87,24	6,14
no	19	150,91	4,44

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa; n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Embarazo/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	41	12,19	7,96		
3	31	20,36	5,31	NS	
6	21	131,52	7,58	<0,001**	<0,001**
12	25	242,71	2,17	<0,001**	<0,001**
18	20	150,59	2,13	<0,001**	<0,001**
<b>no</b>					
0	6	58,09	55,20		
3	7	92,97	9,23	NS	
6	4	767,57	1,81	0,02*	0,02*
12	3	233,63	1,07	NS	NS
18	5	62,26	2,24	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> pM Eeq/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eeq/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de embarazo**

En las pacientes que han estado embarazadas los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta son mayores a partir de los 3 meses de seguimiento con respecto al tiempo 0 y 3 meses, aunque la significación se alcanza a partir de los 6 meses ( $p < 0,001$ ).

En las pacientes que no han estado embarazadas los valores medios también son superiores en todo el seguimiento con respecto al momento de la intervención y 3 meses, pero sólo se alcanza la significación a los 6 meses de seguimiento ( $p = 0,02$ ).

### **Comparación entre categorías de embarazo para cada tiempo**

La comparación entre las pacientes que han estado embarazadas y las que no tan sólo ha dado significativa a los 6 meses de seguimiento, en el sentido de que las que no

presentan valores medios de estrogenicidad de la fracción beta significativamente superiores que las que sí ( $p=0,008$ ). En el resto de tiempos no hay diferencias significativas entre tiempos ( $p=0,07$ ).

### Número de hijos

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de hijos en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	34	75,84	15,25
1	58	34,40	7,66
2	42	62,74	8,83
≥3	29	86,84	9,78

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \* pM Eeq/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Nº hijos	n	MG*	± DEG*
0	26	109,67	7,72
1	39	56,29	6,70
2	30	138,36	3,92
≥3	21	126,00	4,92

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \* pM Eeq/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Nº de hijos /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>0</b>					
0	8	22,87	87,55		
3	9	38,13	26,22	NS	
6	5	850,46	1,60	<0,05*	<0,05*
12	5	219,83	1,17	<0,05*	<0,05*
18	7	60,10	2,10	NS	NS
<b>1</b>					
0	19	12,51	5,10		
3	14	11,56	2,93	NS	
6	7	64,55	20,20	NS	NS
12	10	248,86	2,16	<0,005**	<0,005**
18	8	124,24	1,37	<0,005**	<0,005**
<b>2</b>					
0	12	8,69	4,61		
3	10	33,86	6,31	NS	
6	6	326,07	1,26	<0,005**	<0,005**
12	8	252,30	1,62	<0,005**	<0,005**
18	6	275,33	2,05	<0,005**	<0,005**
<b>3</b>					
0	8	32,69	45,45		
3	5	97,12	2,33	NS	
6	7	88,88	10,27	NS	NS
12	5	234,16	7,04	NS	NS
18	4	148,06	5,46	NS	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> pM Eeq/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eeq/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### Comparación entre tiempos para cada categoría de número de hijos

En el caso de las pacientes que no han tenido ningún hijo los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta son mayores a partir de los 3 meses, alcanzando la significación a los 6 y 12 meses con respecto al instante inicial y 3 meses ( $p < 0,05$ ).

Las pacientes que han tenido 1 hijo presentan valores medios de estrogenicidad de la fracción beta significativamente superiores a partir de los 12 meses de seguimiento con respecto a los del instante inicial y 3 meses ( $p < 0,005$ ).

Las pacientes con 2 hijos presentan valores medios de estrogenicidad de la fracción beta superiores a los del instante inicial a partir de los 3 meses de seguimiento. La significación se alcanza a partir de los 6 meses con respecto a 0 y 3 meses ( $p < 0,005$ ).

Las pacientes con 3 o más hijos no presentan diferencias significativas en sus valores medios de estrogenicidad de la fracción beta a lo largo del seguimiento con respecto al instante 0 y 3 ( $p = 0,70$ ), aunque se observan mayores valores a partir de los 3 meses.

### Comparación entre categorías de número de hijos para cada tiempo

En el momento de la intervención, a los 3, 12 y 18 meses la comparación de medias entre categorías de nº de hijos no es significativa ( $p = 0,14$ ). Por el contrario, a los 6 meses de seguimiento los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta son significativamente inferiores en las pacientes que tienen hijos que en aquellas que no ( $p < 0,05$ ).

### **Número de ciclos reproductivos**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de ciclos en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	45	62,23	8,43
≥ 353-396	41	58,12	14,06
≥ 396-432	41	51,16	12,65
≥ 432	36	51,48	7,19

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº ciclos reproductivos	n	MG*	± DEG*
206-353	33	111,12	4,33
≥ 353-396	29	94,53	4,38
≥ 396-432	28	81,83	14,21
≥ 432	26	93,85	5,55

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

Nº de ciclos /Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>206-353</b>					
0	12	12,64	10,74		
3	11	33,28	5,91	NS	
6	8	195,14	3,82	<0,05*	<0,05*
12	6	240,33	1,11	<0,05*	<0,05*
18	8	186,21	2,75	<0,05*	<0,05*
<b>≥ 353-396</b>					
0	12	17,94	119,94		
3	10	40,68	11,60	NS	
6	6	168,31	4,55	NS	NS
12	7	127,11	2,24	NS	NS
18	6	153,22	1,30	NS	NS
<b>≥ 396-432</b>					
0	13	18,61	5,35		
3	8	12,84	2,50	NS	
6	6	50,25	55,51	NS	NS
12	9	509,67	2,74	<0,001**	<0,001**
18	5	105,67	6,45	NS	NS
<b>≥ 432</b>					
0	10	10,80	2,81		
3	9	25,39	12,86	NS	
6	5	677,04	1,35	<0,005**	<0,05*
12	6	168,09	1,22	<0,005**	<0,05*
18	6	71,76	1,36	<0,005**	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> pM Eeq/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eeq/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de número de ciclos**

Las pacientes que han tenido entre 206 y 353 ciclos tienen valores medios de estrogenicidad de la fracción beta significativamente superiores a partir de los 6 meses de seguimiento en comparación con el instante inicial y 3 meses ( $p=0,03$ ).

Las pacientes con número de ciclos de 396 a 453, presentan a los 12 meses valores medios de estrogenicidad de la fracción beta significativamente mayores que a los 0 y 3 meses ( $p<0,001$ ).

Las pacientes con mayor nº de ciclos en su etapa reproductiva presentan diferencias significativas a los 6 y 12 meses de seguimiento, en el sentido de un mayor valor medio de estrogenicidad de la fracción beta en esos tiempos con respecto al tiempo 3 ( $p=0,01$ ). Con respecto al instante inicial la significación se alcanza a partir de los 6 meses de seguimiento ( $p<0,005$ ).

En el resto de categorías y comparaciones no hay diferencias significativas aunque sí destacar que dentro de cada categoría los valores medios aumentan a lo largo del seguimiento con respecto al instante inicial.

### **Comparación entre categorías de número de ciclos para cada tiempo**

No hay diferencias significativas entre categorías de número de ciclos entre los diferentes tiempos para los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta ( $p=0,05$ ).

### **Lactancia materna**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de lactancia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	112	48,84	11,04
no	51	74,95	7,51

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \* pM Eeq/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Lactancia	n	MG*	± DEG*
si	79	86,38	6,53
no	37	118,08	4,72

MG: media geométrica, DEG: desviación estándar geométrica, \* pM Eeq/g grasa  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable lactancia no es significativa ( $p=0,18$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta tampoco es significativo ( $p=0,33$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta no varían de forma significativa entre las pacientes que no han dado lactancia y las que sí.

### Número de meses de lactancia

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de número de meses de lactancia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	51	74,95	7,51
2-13,5	64	45,89	10,61
≥13,5	48	53,06	12,18

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

Nº de meses lactancia	n	MG*	± DEG*
0	37	118,08	4,72
2-13,5	46	74,57	7,82
≥13,5	33	106,03	5,17

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable nº de meses de lactancia no es significativa ( $p=0,26$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber dado lactancia materna un mayor o menor nº de meses sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta tampoco es significativo ( $p=0,41$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la

fracción beta no varían de forma significativa entre las pacientes en función del número de meses de lactancia.

### IMC en el momento de la intervención

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en la intervención en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	42	47,29	13,42
≥ 24,6-28,8	33	66,78	9,52
≥ 28,8-31,9	38	76,81	9,01
≥ 31,9	39	32,02	10,22

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

IMC (t=0, kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
19,8-24,6	28	100,74	4,41
≥ 24,6-28,8	22	104,06	5,92
≥ 28,8-31,9	26	109,72	7,16
≥ 31,9	27	54,74	9,28

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría



La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, en la comparación frente al instante inicial, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

IMC ( $t=0$ , $\text{kg/m}^2$ )/ Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	$\pm$ DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>19,8-24,6</b>				
0	14	10,42	26,09	
3	12	35,27	7,45	<0,05*
6	5	207,74	1,08	<0,05*
12	7	353,81	1,95	<0,05*
18	4	105,47	1,06	<0,05*
<b><math>\geq 24,6-28,8</math></b>				
0	11	27,50	16,90	
3	6	17,17	4,62	NS
6	4	142,86	10,26	NS
12	5	291,87	1,65	<0,005**
18	7	194,70	3,07	NS
<b><math>\geq 28,8-31,9</math></b>				
0	12	35,48	11,55	
3	6	35,12	24,11	NS
6	7	380,31	7,90	0,007**
12	8	129,30	2,33	NS
18	5	58,08	3,12	NS
<b><math>\geq 31,9</math></b>				
0	12	9,58	5,04	
3	13	23,68	6,72	NS
6	6	77,74	91,06	NS
12	3	228,05	1,26	<0,001**
18	5	134,83	1,66	<0,001**

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> pM Eeq/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eeq/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de IMC en la intervención**

Las pacientes de menor IMC en el momento de la intervención tienen un aumento significativo de sus valores medios de estrogenicidad de la fracción beta a partir de los 3 meses de seguimiento, en comparación con el instante inicial ( $p < 0,05$ ).

Las pacientes con IMC de 24,6-28,8, presentan a los 12 meses un aumento significativo de los valores medios en comparación con el instante inicial ( $p < 0,005$ ). Se observa un aumento de los valores medios a partir de los 3 meses.

En las pacientes con IMC en la intervención de 28,8 a 31,9, los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta son significativamente mayores a los 6 meses de seguimiento con respecto al momento de la intervención ( $p = 0,007$ ). Se observa un aumento de los valores medios a partir de los 6 meses.

Por último, en las pacientes de mayor IMC en la intervención los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta aumentan significativamente a partir de los 12 meses de seguimiento ( $p < 0,001$ ). A los 3 y 6 meses el aumento no es significativo ( $p > 0,05$ ).

### **Comparación entre categorías de IMC en la intervención para cada tiempo**

No hay diferencias significativas entre categorías de IMC en la intervención con respecto al instante inicial para ninguno de los tiempos ( $p > 0,05$ ).

En la comparación frente a 3 meses, la interacción tiempo y la variable IMC en la intervención no es significativa ( $p = 0,24$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor IMC en la intervención sobre los niveles medios de valores medios de estrogenicidad de la fracción beta tampoco es significativo ( $p = 0,76$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta no varían de forma significativa entre las pacientes que tienen un mayor o menor IMC en el momento de la intervención.

## IMC

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de IMC en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	39	35,98	21,38
≥ 26.2-29.4	36	79,88	5,24
≥ 29.4-32.8	39	63,10	10,47
≥ 32.8	38	41,63	10,14

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n	MG*	± DEG*
< 26,2	24	92,10	5,46
≥ 26.2-29.4	25	109,58	4,85
≥ 29.4-32.8	26	91,44	7,72
≥ 32.8	28	68,10	8,95

IMG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )/ Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>&lt;26,2</b>					
0	15	8,00	34,99		
3	12	35,27	7,45	<0,05*	
6	4	220,08	1,10	<0,05*	<0,05*
12	4	599,32	2,21	<0,05*	<0,05*
18	4	105,47	1,06	<0,05*	NS
<b>≥ 26,2-29,4</b>					
0	11	38,95	4,96		
3	5	10,34	2,58	NS	
6	5	147,02	5,74	NS	<0,01**
12	8	241,04	1,44	<0,05*	<0,01**
18	7	194,70	3,07	<0,05*	<0,01**
<b>≥ 29,4-32,8</b>					
0	13	30,05	15,36		
3	11	44,17	7,10	NS	
6	7	380,31	7,90	<0,05*	<0,05*
12	4	113,92	3,88	NS	NS
18	4	44,81	3,65	NS	NS
<b>≥ 32,8</b>					
0	10	10,49	4,56		
3	9	18,38	11,67	NS	
6	6	77,74	91,06	NS	NS
12	7	177,28	1,49	<0,05*	<0,05*
18	6	139,29	1,50	<0,05*	<0,05*

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> pM Eq/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eq/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 0; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### Comparación entre tiempos para cada categoría de IMC

Las pacientes más delgadas (IMC menor a 26,2) presentan valores medios de estrogenicidad de la fracción beta significativamente mayores en cada uno de los instantes del seguimiento, con respecto al momento inicial ( $p < 0,05$ ). En la comparación frente a 3 meses, los valores a los 6 y 12 meses también son significativamente mayores ( $p < 0,005$ ), mientras que a los 18 meses este aumento no llega a ser significativo.

En las pacientes de IMC de 26,2 a 29,4 también se observa un aumento significativo de los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta a partir de los 12 meses de seguimiento ( $p < 0,05$ ). En la comparación frente a 3 meses, el aumento se observa desde los 6 meses de seguimiento ( $p < 0,01$ ).

Tanto en la comparación frente a la intervención como frente a 3 meses, las pacientes de IMC de 29,4 a 32,8 presentan un aumento significativo de los valores a los 6 meses de seguimiento ( $p < 0,05$ ).

Las pacientes más obesas presentan valores de estrogenicidad de la fracción beta significativamente mayores a los de la intervención y 3 meses, a partir de los 12 meses de seguimiento ( $p < 0,05$ ).

### Comparación entre categorías de IMC para cada tiempo

No hay diferencias significativas entre las pacientes de mayor y menor IMC para ninguno de los instantes de seguimiento ( $p > 0,20$ ).

### **Diagnóstico anatomopatológico**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de estadio tumoral en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Diagnóstico anatomo-patológico	n	MG*	± DEG*
Estadio I + II	134	50,96	8,98
Estadio III	33	85,74	14,00

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Diagnóstico anatómo-patológico	n	MG*	± DEG*
Estadio I + II	92	89,05	5,75
Estadio III	24	124,48	6,56

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable diagnóstico anatomopatológico no es significativa ( $p=0,23$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar un mayor o menor estadio tumoral sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta tampoco es significativo ( $p=0,44$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta no varían de forma significativa entre las pacientes que presentan peor y mejor diagnóstico anatomopatológico.

### Quimioterapia pre-operatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia pre-operatoria en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	22	33,39	8,22
no	144	62,07	10,05

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT pre	n	MG*	± DEG*
si	14	51,85	7,13
no	102	103,77	5,65

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT pre/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>
<b>si</b>					
0	8	15,45	8,50		
3	7	10,76	2,26	NS	
6	2	460,82	2,85	<0,05*	<0,05*
12	3	282,00	1,74	<0,05*	<0,05*
18	2	112,97	1,16	<0,05*	<0,05*
<b>no</b>					
0	42	17,82	14,21		
3	31	33,13	7,76	<0,001**	
6	23	160,28	7,89	<0,001**	<0,01**
12	25	237,29	2,08	<0,001**	<0,01**
18	23	127,43	2,37	<0,001**	<0,01**

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo.

<sup>a</sup> pM Eeq/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eeq/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial; <sup>d</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante 3 meses.

### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT previa**

Tanto las pacientes que han recibido QT previa como las que no, presentan valores medios de estrogenicidad de la fracción beta significativamente superiores a partir de los 6 meses de seguimiento con respecto al momento de la intervención y 3 meses ( $p < 0,01$ ).

### **Comparación entre categorías de QT previa para cada tiempo**

No hay diferencias significativas entre categorías de QT previa con respecto al instante inicial para ninguno de los tiempos ( $p = 0,06$ ).

## Quimioterapia post-operatoria

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de quimioterapia post-operatoria en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	128	49,85	11,32
no	38	90,73	5,71

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa. n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

QT post	n	MG*	± DEG*
si	87	93,24	6,42
no	29	102,36	4,71

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa. n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La tabla siguiente muestra los valores medios de concentración del pesticida para cada tiempo en que se efectuó su medida, en la comparación frente al instante inicial, ya que la aplicación del test estadístico demostró la significación ( $p < 0,05$ ) de la interacción del tiempo y la variable en estudio.

QT post/Tiempo (meses)	n	MG <sup>a</sup>	± DEG <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>si</b>				
0	41	13,20	10,74	
3	31	21,00	5,11	NS
6	17	187,17	7,00	<0,005**
12	21	281,67	1,94	<0,005**
18	18	173,17	2,00	<0,005**
<b>no</b>				
0	9	61,51	12,42	
3	7	81,00	14,09	NS
6	8	150,10	10,18	NS
12	7	152,78	2,11	NS
18	7	55,95	2,01	NS

\* Significación estadística  $p < 0,05$ ; \*\* Significación estadística  $p < 0,01$ ; NS: test no significativo; <sup>a</sup> pM Eeq/g grasa, media geométrica; <sup>b</sup> pM Eeq/g grasa, desviación estándar geométrica; <sup>c</sup> nivel de significación para el test de comparación entre tiempos para cada categoría, frente al instante inicial.



### **Comparación entre tiempos para cada categoría de QT post**

Las pacientes que han recibido QT post-intervención presentan valores medios de estrogenicidad de la fracción beta significativamente superiores a partir de los 6 meses de seguimiento con respecto al momento de la intervención ( $p < 0,005$ ). Se observan mayores valores a partir de los 3 meses.

Por el contrario, aquellas pacientes que no han recibido QT post-intervención no presentan diferencias significativas con respecto al instante inicial entre los distintos tiempos ( $p = 0,54$ ).

### **Comparación entre categorías de QT previa para cada tiempo**

La única diferencia significativa entre las pacientes que no han recibido QT post y las que sí es que a los 18 meses de seguimiento las pacientes que no han recibido QT post presentan valores medios de estrogenicidad de la fracción beta significativamente inferiores que aquellas que sí la han recibido ( $p = 0,03$ ). Cabe destacar que en la intervención y a los 3 meses los valores son mayores en las pacientes que no han recibido QT post que en aquellas que sí la han recibido.

En la comparación frente a 3 meses, la interacción tiempo y la variable QT post-operatoria no es significativa ( $p = 0,17$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber recibido o no QT post-operatoria sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta tampoco es significativo ( $p = 0,76$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido QT post-operatoria y las que sí.

## **Radioterapia**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de radioterapia en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

<b>Radioterapia</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	139	54,63	11,75
<b>no</b>	26	73,95	4,36

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

<b>Radioterapia</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>si</b>	95	95,21	6,34
<b>no</b>	20	100,79	4,70

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable radioterapia no es significativa ( $p=0,75$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de haber recibido radioterapia o no sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta tampoco es significativo ( $p=0,72$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta no varían de forma significativa entre las pacientes que no han recibido radioterapia y las que sí.

### **Receptor de estrógenos (RE)**

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RE en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

<b>Expresión de RE</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>Intensa</b>	67	49,74	17,89
<b>Moderada</b>	61	52,20	5,84
<b>Baja/ Negativa</b>	38	84,58	8,20

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

<b>Expresión de RE</b>	<b>n</b>	<b>MG*</b>	<b>± DEG*</b>
<b>Intensa</b>	49	71,81	7,82
<b>Moderada</b>	41	97,53	4,14
<b>Baja/ Negativa</b>	26	157,63	5,49

MG: media geométrica; DEG: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría.

La interacción tiempo y la variable receptor de estrógenos no es significativa ( $p=0,39$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar una mayor o menor intensidad de expresión de RE sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta tampoco es significativo ( $p=0,29$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta no varían de forma significativa entre las pacientes que expresan el RE con mayor o menor intensidad.

## Receptor de progesterona (RPg)

Las tablas siguientes muestran los valores medios de la concentración del pesticida para cada categoría de expresión de RPg en que se han agrupado las pacientes; según se trate del seguimiento completo (0-18 meses) o del seguimiento a partir de los 3 meses.

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	23	79,86	18,19
<b>Moderada</b>	53	43,14	3,48
<b>Baja</b>	39	55,36	11,98
<b>Negativa</b>	51	67,54	20,40

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

Expresión de RPg	n	MG*	± DEG*
<b>Intensa</b>	16	97,03	9,25
<b>Moderada</b>	37	61,82	3,19
<b>Baja</b>	27	104,84	10,25
<b>Negativa</b>	36	137,95	5,85

MG: media geométrica; DE: desviación estándar geométrica; \* pM Eeq/g grasa.  
n= combinación paciente-periodos para cada categoría

La interacción tiempo y la variable receptor de progesterona no es significativa ( $p=0,56$ ). Además, controlando por el tiempo el efecto de presentar una mayor o menor intensidad de expresión de RPg sobre los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta tampoco es significativo ( $p=0,19$ ), es decir, los valores medios de estrogenicidad de la fracción beta no varían de forma significativa entre las pacientes en función de la intensidad de expresión de RPg.

## **5. Discusión**

---

En el diseño de los estudios epidemiológicos de tipo casos-contróles que tienen por objeto investigar el papel de la exposición a estrógenos ambientales en la génesis del cáncer de mama se ha prestado una atención especial tanto a la definición de caso, como era pertinente, como, de forma muy particular, a la asignación apropiada de los controles apareados para cada caso seleccionado. Por esta razón, se ha preferido en muchas ocasiones seleccionar pacientes para el grupo control, sin patología mamaria benigna y sin enfermedad endocrina o ginecológica (Ibarluzea y col, 2004), con objeto de evitar los sesgos de clasificación que se producirían al incluir entre los controles pacientes con enfermedad que pudiera contar entre sus causas factores similares a los asociados al cáncer de mama. Igualmente se ha discutido de forma extensa qué tipo de residuos químicos serían mas apropiados para ser medidos, cómo y con qué técnicas analíticas se deberían efectuar las medidas de los residuos elegidos, en que compartimento biológico (tejido/sangre) debería efectuarse la estimación de la exposición y en que forma las muestras biológicas deberían ser procesadas y tratadas.

Sin embargo, a pesar de la atención prestada a estos aspectos metodológicos, poca o ninguna atención se ha prestado a las actuaciones médicas sobre los pacientes *casos*, relacionadas con la causa mayor de la enfermedad, y que *a priori* podrían condicionar la medida de la exposición. Y ello, a pesar de que algunos trabajos hayan sugerido que tanto los cambios ponderales de los enfermos en el curso de la enfermedad, como los tratamientos sistémicos instaurados pudieran afectar a los niveles de algunos compuestos

organoclorados bioacumulables, xenoestrógenos, de interés en la caracterización de la exposición, que de no ser tenidos en cuenta podrían falsear los resultados del muestro biológico y desencadenarían en una clasificación equivocada de los pacientes.

Es cierto que, a este respecto, la información existente es escasa y no siempre aprovechable, dada la particularidad de los diseños de los estudios que han abordado estos problemas, el tamaño reducido del número de individuos reclutados o las particularidades del seguimiento. Gammon y colaboradores (Gammon y col, 1996) que abordaron este problema en un estudio sobre una serie reducida de 22 pacientes de cáncer de mama son de obligada referencia ya que su experiencia en la definición de los factores de riesgo en cáncer de mama en Long Island es de un valor inestimable. Las pacientes de la serie de Gammon fueron sometidas a muestreo sanguíneo con anterioridad al tratamiento antineoplásico y en diferentes momentos una vez iniciado éste, con seguimiento máximo de tres meses. A pesar de lo exigüidad de la serie, los autores pudieron concluir que en el caso de las medidas séricas de DDE, una vez corregidas por el contenido lipídico de sangre, no se observaban variaciones estadísticamente significativas entre los niveles basales y a los tres meses de haber instaurado el tratamiento excepto en aquellos casos en que se había incluido la quimioterapia antineoplásica entre las medidas terapéuticas instauradas. La quimioterapia resultó ser el agente con mayor capacidad de originar un cambio en los niveles circulantes de los bifenilos policlorados, que llegaron a presentar variaciones de hasta un 30% una vez que el tratamiento antineoplásico se ha instaurado, poniendo en entredicho la fiabilidad de medidas de exposición una vez que la quimioterapia ha sido instaurada.

Desafortunadamente, en la mayor parte de los estudios epidemiológicos casos/controles de cáncer de mama no se especifica el momento concreto en que se ha hecho el muestreo biológico para la determinación sérica de los pesticidas organoclorados y otros xenoestrógenos, sin que además se indique si con anterioridad al tratamiento quirúrgico haya habido algún tipo de tratamiento sistémico de interés. No es aventurado suponer que disponiéndose de un amplio abanico de fármacos para la quimioterapia antineoplásica que cubre desde fármacos alquilantes, alcaloides, nitrosureas, antimetabolitos, antibióticos, inhibidores mitóticos, cada uno con un mecanismo de acción particular, se puedan producir alteraciones en el metabolismo de los compuestos de interés (xenoestrógenos) que afecten al turnover de estos compuestos, acumulados en tejido adiposo dado su carácter lipofílico y con una situación de sustancias ajenas al organismo (xenobióticos) claramente definida. Ante la falta de estudios mecanísticos que aborden la

posible interferencia de la quimioterapia antineoplásica sobre las funciones de metabolismo y eliminación de xenobióticos lipofílicos, la cautela en el empleo de los datos proporcionados por estos pacientes y el establecimiento de protocolos de muestreo previos al tratamiento, parecen requerimientos de obligado cumplimiento.

Si exigua es la información sobre el efecto del tratamiento antineoplásico en los niveles circulantes de xenoestrógenos, aun es más raquítica la información sobre la evolución de los depósitos grasos de estos compuestos. A este respecto Strucinski y colaboradores (Strucinski y col, 2004) del Instituto de Higiene de Varsovia, analizó las variaciones de los residuos de DDT/DDE, HCB y PCBs en 29 pacientes de cáncer mamario del Hospital Marie Curie tratadas con quimioterapia neoadyuvante y 136 que no fueron sometidas a este tratamiento antineoplásico. Sus resultados no dejan de ser sorprendentes ya que encuentra diferencias estadísticamente significativas entre los niveles medios de organoclorados en uno y otro grupo de pacientes que pudieran ser atribuibles al efecto del tratamiento antineoplásico. Así por ejemplo, los 1,882 ng/g de lípido de valor medio en tejido adiposo mamario del grupo de no quimioterapia se convierten en 1,690 ng/g de lípido en el grupo tratado. Strucinski y colaboradores no pueden descartar un efecto de la edad en estas diferencias, por lo que recomiendan tomar sus sugerencias con cautela y planear mas estudios a este respecto.

La movilización de los depósitos de xenoestrógenos durante la movilización grasa no es un asunto novedoso ya que fue enunciado hace mas de treinta años y con frecuencia se presentan nuevos informes que lo confirman (Pelletier y col, 2002). Tanto la experimentación animal (Dale y col, 1962; Ecobichon y Saschenbrecker, 1969; Findlay y DeFreitas, 1971; Lakshmanan y col, 1979) como la observación en humanos tras tratamientos quirúrgicos que conducen a pérdida importante de peso así lo han sugerido (Backman y Kolmodin-Hodman, 1978; Wadford y col, 1999; Chevrier y col, 2000). Por esta razón, las variaciones ponderales podrían servir de explicación mecanicista en algunos casos en los que se evidenciaron cambios importantes y significativos en los niveles séricos y bioacumulados de xenoestrógenos (Pelletier y col, 2002). Pero quedaría por definir aún si esa situación de variación ponderal es común en cáncer de mama, tanto antes del diagnóstico como durante el seguimiento de las pacientes. Situación que no parece ser real en tanto en cuanto es mas frecuente la denuncia del aumento ponderal tras el tratamiento antineoplásico que la pérdida de peso, en el caso particular cáncer de mama (Aslani y col, 1999). Muy diferentes interpretaciones se han dado a este hecho, que parece estar confirmado y que sugiere que tres de cada cuatro pacientes bajo tratamiento sistémico

sufre una ganancia ponderal de 2-4 kg en el curso de los 24-36 meses tras el diagnóstico de cáncer de mama (Aslani y col, 1999). Este aumento pudiera representar tanto el aumento de la grasa total como cierto grado de retención hídrica.

Dada la complejidad de la situación y la necesidad de definir un marco apropiado para el diseño de nuevos estudios epidemiológicos en cáncer de mama y xenoestrógenos, se planteó este trabajo de investigación para contribuir al conocimiento de los cambios temporales de xenoestrógenos en sangre y/o tejido adiposo, siempre bajo la premisa de cómo una única muestra biológica (sangre/grasa), tomada en un punto particular de la evolución de la enfermedad, debería ser un indicador de la exposición acumulativa a xenoestrógenos, siempre y cuando haya sido colectada con una mínimas garantías de calidad en cuanto al momento y oportunidad de su obtención. Por otra parte, el diseño prospectivo del estudio ha permitido ilustrar de forma fehaciente qué ocurre con los niveles de exposición en las pacientes reclutadas y ayuda a entender que factores condicionan la evolución temporal de los niveles de xenoestrógenos.

Para cumplir con los objetivos propuestos y dar respuesta a las interrogantes suscitadas se diseñó este estudio prospectivo en que se enrolaron 56 pacientes que aceptaron su inclusión en este estudio tras el conocimiento del seguimiento al que serían sometidas. La tasa de participación es superior a la de otros estudios de seguimiento en cáncer de mama, en parte debido a la buena disposición y generosidad de las enfermas participantes. No obstante, algunas pérdidas se produjeron como consecuencia del abandono de participantes a lo largo de los 18 meses de seguimiento, tiempo excesivamente largo tratándose de enfermas sometidas a tratamientos de una importante yatrogenia. En un análisis detallado de la casuística, no se pudieron identificar diferencias importantes entre las mujeres que habiendo iniciado el seguimiento lo abandonaron unos meses más tarde y aquellas que mantuvieron su adherencia al seguimiento durante este tiempo, con respecto a las variables principales edad, nivel de estudios, embarazo, número de hijos, meses de lactancia y tratamiento instaurado, entre otras, por lo que no parecen observarse diferencias significativas que pudieran sugerir un sesgo con respecto a los factores de riesgo de cáncer de mama entre las mujeres que siguieron en el estudio y aquellas que lo abandonaron precozmente.

Por otra parte, las pacientes reclutadas en este trabajo muestran características similares a los casos de otros estudios de casos y controles (Ibarluzea y col, 2004) tanto en lo relacionado con la clasificación del estadio tumoral como con el tipo histológico, ya que, por ejemplo, predomina el carcinoma ductal infiltrante y los estadios precoces de la

enfermedad tumoral. Por otra parte, la procedencia de las muestras de tejido adiposo de diferentes localizaciones corporales no parece ser un factor de influencia en la estimación de la exposición a xenoestrógenos ya que, al menos teóricamente, los organoclorados alcanzan un equilibrio sangre/tejido adiposo en el que la concentración es igual en cualquier tejido graso del organismo. En cualquier caso, trabajos recientes de nuestro grupo así lo sugieren (Huertas, 2005) y el presente estudio lo ha confirmado.

Una de las mayores ventajas del diseño prospectivo elegido en este trabajo es que la exposición a compuestos químicos es medida de forma repetida en el curso de la enfermedad tumoral, con una periodicidad de 3 meses, con un seguimiento exhaustivo de las pacientes de tal manera que cualquier intervención es recogida puntualmente y las pacientes son clasificadas de la forma más exacta posible. Recuérdese que entre los objetivos de nuestro trabajo estaba el mejorar la exactitud de la medida de exposición mediante tomas de muestras repetidas. Trabajos de referencia obligada en Europa, como el de van't Veer y colaboradores, que investigaban el riesgo de cáncer de mama para mujeres expuestas al pesticida DDT/DDE se limitaban a la medida puntual de un pesticida, en una muestra de tejido adiposo obtenido de la mama (casos), o de la zona glútea (controles), en el momento del diagnóstico de la enfermedad tumoral. A pesar de la simpleza metodológica y conceptual de estos diseños, se había concluido, de forma audaz y pretenciosa, *que la asociación entre los compuestos organoclorados y el riesgo de cáncer de mama podía ser descartado* (van't Veer y col, 1997).

No es éste un hecho infrecuente. La mayor parte de los trabajos publicados hasta la fecha, excepto honrosas excepciones, son metodológicamente pobres y pueden haber fracasado por darse alguna o todas las circunstancias que se indican a continuación, referentes, en todos los casos, a una mala estimación de la exposición:

- Tomar las muestras biológicas de los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad tumoral y asumir que la medida en ese instante es indicativa de la exposición que ocurrió en las fases iniciales del proceso de carcinogénesis, posiblemente establecido años atrás. En algunos pocos casos, se han podido utilizar bancos de muestras de suero que se guardaban en condiciones de máxima seguridad y estabilidad y que habían sido obtenidas años antes de conocerse la enfermedad tumoral clínica.
- Emplear la cuantificación del compuesto químico en sangre (suero) circulante como reflejo de la bioacumulación en tejidos. A este respecto, se ha discutido hasta



la saciedad si las medidas del residuo circulante en sangre, estimadas en suero y corregidas por el contenido lipídico de éste, son un buen indicativo de la carga corporal total, sin que por el momento haya un acuerdo total sobre este asunto, ya que la bioacumulación es dependiente de la lipofilidad de los compuestos y la habilidad del organismo para metabolizarlos y de detoxificar, estableciéndose un equilibrio tejido-sangre no siempre bien conocido.

- Utilizar tejidos de diferente localización anatómica como fuente de información para medir la carga corporal total al compuesto bioacumulable, siempre bajo la premisa de que en los diseños de *casos y controles* es preferible obtener tejido no mamario de las pacientes utilizadas como *control* en lugar de utilizar la mama como fuente de información, a pesar de que en los *casos* sea la mama el tejido de elección. La razón aducida es que sería un sesgo de clasificación importante utilizar tejido mamario de los *controles* en los que la patología benigna que los ha llevado a cirugía podría ser un factor de importancia en la exposición particular de esas pacientes.
- Considerar que cualquier momento en la evolución de la enfermedad tumoral es idéntico para el muestreo biológico, ignorando que las variaciones ponderales producidas por la propia enfermedad tumoral o el tratamiento antineoplásico al que son sometidas las pacientes pudieran influir sobre los niveles circulantes de xenoestrógenos o sobre sus depósitos corporales en tejido adiposo.
- Asumir que es un buen indicativo de la exposición a un conjunto de compuestos químicos de características químicas o biológicas similares, la medida de uno solo de ellos, por factible, popular, sencillo o económico que esto sea. De hecho las listas oficiales y oficiosas de compuestos químicos de interés crecen día a día y rondan en el caso particular de los compuestos con actividad hormonal (disruptores endocrinos) los seiscientos residuos. Como alternativa realista al proceso se han definido biomarcadores de efecto que estudian el efecto conjunto de los extractos tisulares y asumen que el resultado es un indicativo más fiable de actividad que la identificación somera de algunos compuestos de supuesto interés.

Consideradas estas premisas, en el diseño de este trabajo se optó por explorar algunas de las posibilidades de forma conjunta, siempre con la sospecha de que la coincidencia de un conjunto de variables en un sistema tan complejo añadiría mas dificultad al análisis, pero con la limitación ética del reclutamiento de pacientes, su

consentimiento y el muestreo repetido no exento de molestias para las pacientes. Así pues, se resolvió el diseño con el siguiente planteamiento:

- 1.- Cuantificando un número importante de residuos, que este caso alcanza los dieciocho, considerando compuestos de interés, pesticidas organoclorados y sus metabolitos más importantes.
- 2.- Utilizando un biomarcador de efecto como la carga estrogénica total efectiva o CETE de probada utilidad en cáncer de mama.
- 3.- Estimando de forma conjunta la exposición en sangre (suero) y en tejido adiposo.
- 4.- Empleando tejidos de diferente localización anatómica de la misma paciente, tejido mamario y subcutáneo abdominal.
- 5.- Efectuando las medidas en cinco momentos en el tiempo con hitos de tratamiento sistémico, local y regional de posible repercusión.

Los pesticidas organoclorados y metabolitos que se han seleccionado para su análisis fueron o, p´DDT, p, p´DDT, p, p´DDE, p, p´DDD, metoxicloro, mirex, lindano, hexaclorobenceno, vinclozolina, aldrín, endrín y dieldrín, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán-eter, endosulfán-lactona, endosulfán-diol y endosulfán-sulfato debido a que: i) se acumulan en tejido adiposo y leche materna; ii) estos compuestos o sus metabolitos pueden actuar como potenciales carcinógenos al poseer una alta afinidad por el ADN intracelular (Jobling y col, 1995; Paulozzi y col, 1997; Skakkebeak y col, 1998); iii) presentan actividad estrogénica, probado en ensayos *in vitro* e *in vivo* (Soto y col, 1995; Sohoni y col, 1998; Andersen y col, 1999; Botella Orts, 2000; Rivas y col, 2002).

En la mayoría de los trabajos publicados en cuanto a lo que se refiere a la determinación de compuestos organoclorados, la cuantificación se realiza en un solo compartimento sangre/suero o tejido. En este trabajo se eligió estudiar la exposición mediante la cuantificación de los pesticidas organoclorados en sangre/suero y en tejido adiposo bajo la premisa conceptual de que la medida en sangre es un indicador del residuo circulante y accesible a cualquier órgano y que el tejido adiposo es reservorio de compuestos químicos liposolubles y bioacumulables y, por tanto, puede proporcionar información sobre la historia expositiva del sujeto sometido a estudio. Por otra parte, disponer para la medida

de los niveles de organoclorados en la población en estudio de tejido adiposo de dos localizaciones diferentes en un mismo paciente es una situación no habitual y que puede proporcionar datos de gran interés. En ambos casos se acompañan de sus correspondientes medidas séricas por lo que la combinación suero/tejido adiposo y tejido adiposo abdominal/tejido adiposo mamario se completa con la combinación suero en momento de la intervención/suero a lo largo del seguimiento de la paciente. En todos los casos la primera muestra de tejido adiposo se obtuvo en la escisión mamaria motivo del tratamiento de la enfermedad tumoral maligna y las siguientes se hicieron en un intervalo de 3 a 18 meses, por punción aspiración de grasa abdominal bajo anestesia local. Las variables tiempo y localización se confunden en este análisis y pueden complicar la extracción de conclusiones, por lo que en principio se considerarán los resultados de las medidas en sangre para evaluar el efecto del tiempo y las de tejido adiposo mamario/abdominal para investigar el efecto de la distribución corporal.

Todas las pacientes incluidas en el estudio fueron atendidas en el Hospital Clínico Universitario de Granada por padecer cáncer de mama, circunstancia que puede limitar las conclusiones generales del trabajo en lo que respecta a su aplicación a la población, pero que es de indudable valor para el caso particular de los estudios de la enfermedad tumoral. La estadística descriptiva de cada una de las variables consideradas en la encuesta epidemiológica, nos ha permitido hacer una aproximación a las características de la población de estudio con objeto de compararla con series establecidas por este mismo grupo de trabajo y establecer el grado de similitud entre esta serie reducida y otras más amplias, que si bien no tienen un diagnóstico clínico similar si que pueden coincidir en antecedentes y comportamiento biológico.

Atendiendo a las características sociodemográficas de las participantes en el estudio y de forma resumida podemos decir que, se trata de mujeres maduras, de edad media 61 años, más de la mitad de las participantes se consideran rurales (53,6%) y han desarrollado trabajos agrícolas un 35,7%, sin embargo tan sólo un 7,1% han manifestado haberlos utilizado, casadas en el momento de la entrevista o que lo habían estado (85,7%) y de muy bajo nivel escolar ya que tan sólo el 66% de las mujeres han superado como mucho el graduado escolar. La media del IMC (índice de masa corporal) de las pacientes, tanto al inicio del estudio (29,39) como el IMC a los tres, seis, doce y dieciocho meses (30,134, 30,985, 30,412 y 30,856), hace que se engloben en el grupo de sobrepeso (25-29,99) y obesidad clase I (30-34,99), según la clasificación de la OMS. Destacar que la mayoría de

las mujeres (64,3%) no son fumadoras, al igual que ocurre con el consumo de alcohol, tan sólo un 12,5% de las pacientes son o han sido bebedoras.

En cuanto a los antecedentes de vida reproductiva hemos constatado los siguientes datos: un 78,6% de las mujeres participantes han estado embarazadas, de las cuales el 81,80 % de las mujeres ha amantado a sus hijos durante un tiempo medio de 19 meses. Tan sólo un 16,1% de las mujeres han tomado ACO.

Centrándonos en los antecedentes de patología mamaria, ya sea personal o familiar, se observa en esta serie de pacientes que el 64,3% no han remitido tener antecedentes familiares de primer grado: madre o hermana.

Un aspecto importante para orientar la decisión clínica es la adecuada clasificación tumoral en función de su extensión, etapa o estadio en que se encuentra la enfermedad tumoral. Esto tiene un importante valor pronóstico y permite decidir la estrategia terapéutica para cada paciente. La distribución en estadios de las pacientes de esta serie es la siguiente: 16,1% se encuentran en estadio I, un 62,5% de las participantes en un Estadio II (33,9% estadio IIA y 28,6% estadio IIB) y un 21,4% de las mujeres en un Estadio III (7,1% estadio IIIA y 14,3% estadio IIIB). Todas las pacientes han sido diagnosticadas de carcinoma ductal infiltrante

En cuanto al tratamiento recibido, más de la mitad de las pacientes de este estudio (53,6%) han requerido mastectomía radical modificada según técnica de Madden, es decir, exéresis de la glándula mamaria afecta del tumor y del tejido linfograso axilar homolateral, respetando los músculos pectoral mayor y menor. A un 37,5% se les ha sometido extirpación del tejido glandular, aponeurosis del pectoral mayor y un segmento de piel que incluye un cuadrante de la glándula (cuadrantectomía) más linfadenectomía axilar homolateral. Por último, la tumorectomía o exéresis del nódulo o tumoración más disección axilar ha quedado reservada para un 8,9% del grupo.

El tratamiento quimioterápico neoadyuvante, aquel que se administra previamente a la intervención quirúrgica de un tumor con el propósito principal de reducir la extensión de la cirugía, fue aplicado en sólo el 14,3% de las pacientes incluidas en este estudio, por lo que 8 pacientes han recibido quimioterapia previa a la intervención. Por otra parte, el 78,6%, 83,9% y 96,4% de las pacientes han sido tratadas con quimioterapia postoperatoria, radioterapia postoperatoria y hormonoterapia, respectivamente. La quimioterapia postoperatoria, tratamiento complementario o adyuvante del cáncer de mama, se administró después del tratamiento quirúrgico con el fin de destruir o impedir el crecimiento de las micrometástasis, cuya existencia se supone, pero no se puede demostrar

en el momento de la cirugía. Tras la mastectomía, la radioterapia se administró en pacientes consideradas de alto riesgo, ya que disminuye la recidiva loco-rregional, incluso entre las que reciben quimioterapia y aumenta la supervivencia global.

En este trabajo p,p'DDE fue el compuesto más frecuentemente cuantificado en las muestras de tejido adiposo mamario (100%) y también el más abundante (concentración media de 382,83 ng/g grasa, nivel muy superior al de los otros pesticidas englobados en este grupo), lo cual coincide con observaciones hechas por otros autores, que encontraron una alta proporción de individuos con este residuo (Sala y col, 2001; Krauthacker, 1998; Stellman, 1998; Cerrillo y col, 2004; Ibarluzea y col, 2004). En este trabajo, el DDE tuvo mayor presencia en el número de muestras de tejido adiposo y en los niveles medios encontrados que el DDT, fenómeno que puede explicarse por la mayor lipofilia del metabolito y que se confirma por la igualdad de concentraciones cuando se comparan los valores de residuo en grasa corregidos por la concentración de lípidos circulantes. No se puede descartar, sin embargo, la exposición actual al compuesto comercial DDT. De hecho, son frecuentes los estudios, algunos de ellos hechos en España, que sugieren el empleo actual de este compuesto.

La presencia de DDE en la totalidad de las muestras y en concentraciones superiores a las de otros plaguicidas o metabolitos es una constante en la gran mayoría de los estudios, tanto en los realizados con el objetivo de conocer el grado de contaminación, impregnación, de tejidos biológicos por estas sustancias, como en los estudios epidemiológicos que además persiguen identificar efectos adversos en la salud.

Según diversos investigadores (Ahlborg, 1995; Doong, 1999; Cerrillo, 2004), es interesante la relación que se puede establecer entre las concentraciones de DDT y su metabolito DDE, de tal modo que valores altos en el cociente DDE/DDT indican una exposición crónica y antigua al pesticida. En este estudio dicha relación se situaba en torno a 10 para el cociente p,p'DDE/p,p'DDT y en torno a 40 para el cociente p,p'DDE/o,p'DDT, confirmando esta observación típica de poblaciones con uso antiguo del organoclorado; pero que debe ser considerado bajo la perspectiva del aumento del número de muestras que presentan un residuo identificable de DDT, aunque sus niveles sean sensiblemente bajos. La mezcla comercial de DDT, caso de ser empleada, presenta cantidades variables de sus derivados, de tal forma que el p,p'DDT supone hasta un 77% del total y que incluso se puede encontrar hasta un 4% del metabolito p,p'DDE. En definitiva, ya sea por el metabolismo del DDT, que se transforma en DDE, y sigue siendo una molécula lipofílica difícilmente biodegradable y queda por tanto almacenada en el tejido

adiposo, ya sea por la participación de sus isómeros y metabolitos en la mezcla comercial, lo cierto es que la frecuencia de DDE en tejido adiposo es proporcionalmente más elevada y contribuye de forma significativa a los valores sumatorios de DDT en grasa y sangre.

El p, p'DDE es seguido en frecuencia de presentación por el hexaclorobenceno (HCB) que ha sido cuantificado en un 98% de las muestras de tejido adiposo mamario, lindano (91,5%), o, p'DDT y endosulfán-I (85,7), endrín (83,7%), metoxicloro (81,7%), dieldrín (79,6%) y vinclozolina (73,5%). Las concentraciones medias, de dichas sustancias, medidas también en tejido graso mamario, han sido las siguientes: HCB: 151,42 ng/g, lindano: 30,58 ng/g, o,p'DDT: 9,71 ng/g, endosulfán-I: 17,03 ng/g, endrín: 50,89 ng/g, metoxicloro: 20,59 ng/g, dieldrín: 19,64 ng/g y vinclozolina: 42,69 ng/g.

La conversión de los pesticidas en sus metabolitos podría explicar, en determinadas ocasiones, la presencia de uno u otro derivado como es el caso de DDT/DDE y también de aldrín, dieldrín y endrín y, por supuesto, de endosulfán I y II y sus metabolitos. En el caso particular del primer grupo de pesticidas la frecuencia de aparición sigue el orden aldrín, dieldrín y endrín en suero, tanto en el momento de inclusión de las enfermas en el estudio como a lo largo del seguimiento. La frecuencia media de aparición en suero a lo largo del seguimiento es la siguiente: aldrín: 38,28%, dieldrín: 31,47%, endrín: 19,33%. En el tejido adiposo mamario el orden de frecuencia de detección es el siguiente: aldrín: 100%, endrín: 95,9% y dieldrín: 89,8%. En cuanto al tejido adiposo abdominal, el porcentaje medio de detección es el siguiente: aldrín: 81,15%, endrín: 64,15% y dieldrín: 75,17%. La concentración media mayor se alcanzó siempre para el endrín, tanto en tejido adiposo como en suero, observación que coincide con series más amplias previamente publicadas y que podría estar relacionada con la transformación entre metabolitos y compuestos comerciales.

En cuanto al segundo grupo de compuestos anteriormente citados, endosulfán y sus metabolitos, se encontraron en cerca del 90% y 100 % del total de las muestras de suero y tejido adiposo analizadas, respectivamente, con una frecuencia mayor para el isómero I (endosulfán  $\alpha$ ) que para el II (endosulfán  $\beta$ ) tanto cuando se trata de suero como de tejido mamario o abdominal. Los metabolitos de endosulfán investigados se encontraron, no obstante, en una proporción variable dependiendo del medio que se trate (suero/grasa), fenómeno de interés ya que de acuerdo con el proceso metabólico del endosulfán, estos metabolitos se distribuyen según su lipofilidad. Los resultados obtenidos en la medida de exposición de endosulfán son de un interés particular, no solo por la primicia de los resultados, si no por la evidencia de un comportamiento tan dispar con respecto a los organoclorados hasta el

momento descritos. De una parte porque los 3,18 y 1,91 ng/ml descritos para la suma de endosulfanes en suero al comienzo del estudio y a lo largo del seguimiento (valor medio del seguimiento), se transforman en 554,69 y 289,25 ng/g de lípido al corregir por la fracción lipídica del suero, lo que sitúa a este grupo en las cotas más altas de exposición dentro de la serie de organoclorados. No obstante, la comparación de los niveles en tejido adiposo (99,79 y 54,67 ng/g para mama y abdomen -valor medio de seguimiento-respectivamente) con el grupo DDT/DDE viene a confirmar la supremacía de estos últimos.

En cuanto al grupo formado por los pesticidas HCB, lindano, metoxicloro, vinclozolina y mirex es de interés reseñar que este último es el menos frecuente en toda la serie, ya sea en suero o en tejido adiposo, mientras que HCB ocupa el primer lugar y llega a alcanzar el 100% de las muestras de tejido adiposo. Además es el compuesto más abundante de este grupo, tanto en tejido adiposo mamario y abdominal (151,42 y 134,86 ng/g grasa, respectivamente) como en suero en la intervención y a lo largo del seguimiento (0,68 ng/ml vs 103,17 ng/g y 0,42 ng/ml vs 64,46 ng/g, respectivamente). La información disponible para el fungicida vinclozolina no es muy abundante, por lo que la comparación de los datos presentados aquí y trabajos previos sobre este pesticida es casi imposible. En torno al 90% de las pacientes presentan residuos de este fungicida en suero, mientras que en el tejido adiposo este porcentaje se sitúa en torno al 70%.

Es interesante resaltar que la exposición a p,p'DDE,  $\Sigma$ DDT, lindano, HCB, dieldrin y endosulfán-I se asocia con la edad de las pacientes, de tal manera que a mayor edad son mayores los niveles del pesticida que se detecta en sangre, fenómeno que se confirma con la alta significación estadística para el acúmulo del pesticida en tejido adiposo mamario. En el caso particular del p,p'DDE y  $\Sigma$ DDT, en todos los momentos del seguimiento, las pacientes de edad superior a 47 años (peri y postmenopáusicas) presentan valores medios de p,p'DDE en tejido adiposo mayores que las pacientes de menor edad, alcanzándose la significación a partir de los 6 meses de seguimiento. En el caso de la estimación de la exposición en suero, lo que se observa es que las pacientes mayores de 47 años, tienen a los 18 meses, mayores valores de DDE que aquellas de menor edad. En el resto de tiempos no existe esta tendencia particular lo cual podría indicar una redistribución corporal, llegando al último punto del seguimiento con similares resultados en suero y en grasa. En el caso del lindano y endosulfán-I, la tendencia observada es que a los 12 y 18 meses, las pacientes mayores de 47 años tienen mayores valores medios de este pesticida en tejido adiposo que aquellas de menor edad. En suero, las pacientes de más de

65 años también presentan mayores valores que las de menor edad a los 6 y 12 meses de seguimiento ( $p < 0,005$ ), sin embargo a los 3 meses se da la situación contraria.

Se ha tenido ocasión de observar en este trabajo que el residuo de HCB es un calco preciso de lo que ocurre con DDE, esto es: su incremento en tejido adiposo mamario con la edad, de hecho también se observa que las pacientes de más de 47 años tienen valores más altos de HCB en tejido adiposo que las pacientes de menor edad, en todos los tiempos.

De nuevo, como se había tenido ocasión de ver en trabajos anteriores del mismo grupo, cuanto mayor es el porcentaje de ruralidad mayores son los niveles de determinados pesticidas, en concreto, p,p'DDE,  $\Sigma$ DDE, p,p'DDT, HCB y lindano, en la mayoría de los puntos de muestreo. Según los resultados, salvo en el momento de la intervención, las pacientes rurales tienen mayores valores de  $\Sigma$ DDE en suero que las urbanas. En el caso del p,p'DDE, las pacientes rurales tienen mayores valores en tejido adiposo que las urbanas en todos los tiempos del seguimiento. No hay variación de niveles en suero entre unas y otras pacientes. La tendencia observada para el pesticida p,p'DDT, es que salvo a los 6 meses, las pacientes rurales tienen menores valores en tejido adiposo que las urbanas. Mientras que en suero, a los 12 y 18 meses, los valores también son menores en las pacientes rurales, pero no el resto de tiempos.

El caso particular de los pesticidas HCB y lindano también confirma el hecho de mayores valores en tejido adiposo en las pacientes rurales que en las urbanas, salvo a los 3 meses en el primer caso, y a los 0 y 3 meses en el segundo. Sin embargo, el caso de la  $\Sigma$ endosulfán rompe la tendencia observada hasta ahora, al presentar mayores valores en tejido adiposo las pacientes urbanas que las rurales, a partir de los 6 meses de seguimiento. En suero, se encuentran valores más altos en las pacientes rurales que en las urbanas, salvo a los 6 meses.

Por otra parte, el haber realizado trabajos agrícolas ha resultado asociado con los compuestos aldrín y dieldrín, en el sentido de que las pacientes que no han trabajado en la agricultura tienen, a los 12 meses, valores menores de aldrín en tejido adiposo que aquellas que sí lo han hecho ( $p = 0,008$ ), pero esto parece claramente un hecho anecdótico ya que en el resto de tiempos, aunque sin alcanzar la significación, no se observa esta tendencia. En el caso del dieldrín, los valores son más altos, significativamente, a los 3 y 12 meses, en las pacientes que no han trabajado en la agricultura que en las que sí ( $p < 0,05$ ), sin embargo en el resto de tiempos la tendencia es a la inversa.



En cuanto al uso continuado de insecticidas se da una situación paradójica y es que en la mayoría de los tiempos y compuestos, las pacientes que han declarado no haber estado en contacto con insecticidas presentan mayores valores que las que sí han declarado tal tipo de exposición. No obstante en el caso particular del DDT/DDE, aquellas pacientes que han declarado el uso continuado de insecticidas tienen mayores valores de DDE en tejido adiposo que las que no, tanto en la intervención como a los 3 meses de seguimiento. En el resto de tiempos, se da la situación contraria. En el caso de la  $\Sigma$ DDE, en tejido adiposo no hay diferencias entre unas y otras pacientes, pero sí en suero, donde se observa que al igual que en tejido adiposo, en el caso del p,p'DDE, a los 12 meses, las pacientes que no han estado en contacto con plaguicidas tienen menores valores que las que sí. Es en las determinaciones del compuesto p,p'DDT, donde se dan la situación paradójica anteriormente enunciada ya que en todos los tiempos de muestreo durante el seguimiento, salvo a los 6 meses, las pacientes que declaran no haber trabajado con plaguicidas tienen mayores valores en tejido adiposo que las que sí. Al igual sucede para el lindano, compuesto para el que en todos los tiempos se observa la anterior tendencia. Esto se repite para el compuesto HCB, a los tiempos 6 (tejido adiposo y suero) y 12 (tejido adiposo). En el caso del dieldrín, salvo en la intervención, los valores en tejido adiposo también son mayores en las pacientes que no han estado en contacto.

Por último, se observa también que cuanto menor es el nivel educativo de las mujeres participantes en el estudio, mayor es el nivel de p,p'DDE y  $\Sigma$ DDT en tejido adiposo. En suero, también se observa esta tendencia para la  $\Sigma$ DDT, efecto que es, además, independiente del tiempo ( $p < 0.05$ ). De igual forma, el caso del HCB es también particular al observarse que independientemente del efecto que el tiempo pudiera tener sobre los niveles de este pesticida en tejido adiposo, las pacientes de mayor nivel educativo tienen menores valores que aquellas de menor nivel ( $p = 0.001$ ). En el caso del lindano, esta tendencia se observa sólo a los 12 meses ( $p = 0.004$ ).

La lactancia se considera desde hace años como el método mas importante de eliminación de organoclorados bioacumulados (Ahlborg, 1995). Esto justifica la preocupación acerca de la transmisión de organoclorados a la leche que alimenta al bebe y la necesidad de alertar a las madres sobre la potencial ingesta de comida contaminada (Furberg, 2002). Como era de esperar, las pacientes que refieren mayor número de embarazos y un mayor número de meses acumulados de lactancia presentan concentraciones séricas de los pesticidas bioacumulables menores, debido, posiblemente a la limpieza que

producen ambas funciones. En el caso concreto de lactancia y el grupo mayoritario DDT/DDE, salvo a los 3 meses de seguimiento, en el resto de tiempos los valores medios de p,p'DDE y  $\Sigma$ DDT en tejido adiposo son mayores en las pacientes que no han dado lactancia que en las que sí. Es de gran importancia el hecho de que tanto cualitativa como cuantitativamente, haber dado lactancia el mayor número de meses se haya asociado con menores niveles de  $\Sigma$ DDE, independientemente del efecto momento de muestreo. Esta tendencia también se observa, a partir de los 6 meses de seguimiento, para el p,p'DDT en suero, en concreto, a los 18 meses, donde se encuentran menores valores en aquellas pacientes que han dado lactancia el mayor nº de meses ( $p=0.003$ ). Sin embargo, en el caso del aldrín y dieldrín en tejido adiposo, hasta los 3 y 12 meses, respectivamente, los valores son más bajos en las pacientes que no han dado lactancia que en las que sí. Es importante señalar que a los 18 meses se han encontrado menores valores de aldrín en tejido adiposo en las pacientes que han dado lactancia ( $<0.005$ ).

Un comportamiento similar se ha observado para la variable embarazo y nº de hijos, ya que presentaron, en todos los tiempos de muestreo de las pacientes, mayores valores medios de p,p'DDE en tejido adiposo aquellas pacientes que no habían estado embarazadas, tendencia que también se observa en suero, salvo a los 3 y 18 meses. En el caso de la  $\Sigma$ DDE, tanto en suero como en tejido adiposo, se repite el mismo resultado, con la excepción del momento de la intervención, en el que las pacientes que no han estado embarazadas presentan menores valores, así como en los casos de aldrín en tejido adiposo y lindano en suero, a partir de los 12 y 6 meses, respectivamente. En el caso concreto del aldrín en tejido adiposo, el hecho de tener tres o más hijos es lo que se asocia, a pesar de que no se llegue a alcanzar la significación estadística, con menores niveles (hecho observado en todos los tiempos salvo a los 3 meses). En el caso del HCB, se ha observado que independientemente del tiempo, las pacientes que no han estado embarazadas presentan mayores valores de este residuo en tejido adiposo ( $p=0,008$ ). En concreto, independientemente del tiempo, haber tenido 1 o 2 hijos se asocia con menores niveles ( $p<0.05$ ). En definitiva, el antecedente de embarazos parece determinar un menor nivel de exposición actual, que tendría una explicación mecanicista en el hecho de la movilización de los xenoestrógenos desde los depósitos en tejido adiposo durante el embarazo.

Una vez descritos los factores que parecen condicionar la exposición a xenoestrógenos en la población de estudio, es posible investigar de forma más acertada que ocurre con los niveles de xenoestrógenos en el curso de la enfermedad y como el

tratamiento puede influir sobre la estimación de la exposición. Por esta razón, para dar respuesta a uno de los principales objetivos planteados, se ha estudiado la evolución de los niveles en tejido adiposo y suero de once xenoestrógenos seleccionados de entre los residuos investigados en el estudio prospectivo, por presentar mayor interés o un comportamiento más constante en cuanto a presencia y continuidad de los resultado analíticos.

En el grupo del DDT/DDE, la tendencia general observada es la disminución de las concentraciones medias en tejido adiposo de o,p'DDT, p,p'DDT (salvo a los 18 meses en que se observa un aumento), p,p'-DDE y  $\Sigma$ DDT, en cada punto del seguimiento, con respecto a la intervención, lo que viene a indicar que no existe una estabilidad de los residuos bioacumulados en tejido graso, sino que algún factor determina su movilización que trae como consecuencia la caída de los niveles de exposición interna durante los meses que dura el tratamiento. Como se comentaba en la sección introductoria de esta discusión este fenómeno no ha sido bien descrito ya que los pocos estudios existentes a este respecto o bien cubren periodos de seguimiento muy cortos, o se limitan a las medidas en un solo compartimento, ya sea sangre o tejido adiposo.

La caída en los niveles tisulares de los xenoestrógenos se observa también en sangre/suero para el grupo p,p'DDE y  $\Sigma$ DDT. Un patrón distinto ocurre con el p,p'DDT, ya que los niveles en suero aumentan hasta los 12 meses. Los resultados hallados en la comparación de los niveles a lo largo del tiempo y frente a los tres meses son los mismos, salvo para el o,p'DDT, para el cual los valores son mayores a lo largo del seguimiento. En cualquier caso, estos resultados deben ser interpretados a la luz de los eventos que suponen los tratamientos a que son sometidos las pacientes y el conocimiento sobre la dinámica de los xenoestrógenos circulantes en sangre.

En principio, como se ha sugerido (Gammon y col, 1996), la movilización de los depósitos de DDT/DDE en grasa tendrían que suponer un aumento concomitante en sangre, situación que no se observa en las pacientes de este estudio, excepto para algunos compuestos. No obstante, la lectura de la bibliografía existente a este respecto insiste en que esa movilización de depósitos sería tan solo observable como un aumento de los niveles séricos, en los primeros días tras la instauración del tratamiento y, por tanto no observable a los tres meses, tiempo en que se efectúa la primera medida en el protocolo experimental de este trabajo.

Ante esta situación experimental, lo que los niveles séricos pueden estar indicando es el correspondiente nivel en tejido adiposo del mismo residuo, estableciéndose entre

ambos una buena relación de concentraciones, y validando la medida de exposición en uno u otro compartimento cuando se han hecho las transformaciones apropiadas.

Lo que ocurre con los valores de exposición al grupo DDE/DDT se reproduce para algunos otros xenoestrógenos, con mayor o menor exactitud, produciéndose en la mayoría de los casos una tendencia decreciente del depósito o de los niveles circulantes durante el curso del tratamiento. Por ejemplo, las pacientes que no presentan diferencias significativas en los valores medios de HCB y lindano en grasa para cada uno de los instantes con respecto al momento de la intervención y los 3 meses de seguimiento, muestran una disminución de los niveles circulantes en sangre frente al momento de la intervención y los tres meses, de los valores desde los 3 y 6 meses de seguimiento, respectivamente.

Para el compuesto dieldrín, se observa una disminución de los valores medios en grasa a lo largo del seguimiento en comparación con el tiempo 0, al igual que en la comparación frente a 3 meses. De igual modo, en suero también se observan menores valores, pero en este caso, a partir de los 6 meses de seguimiento. En el caso particular del compuesto aldrín llama la atención el aumento significativo de los valores medios a los 12 meses, en la comparación frente a la intervención (aumento no significativo frente a 3 meses). En el resto de tiempos no hay ninguna tendencia clara en cuanto a variación de niveles, al igual que sucede en el caso del suero.

El caso del organoclorado endosulfán-I es particular ya que mientras que en sangre circulante se observa una disminución de los valores medios desde los 3 meses de seguimiento, la comparación de los valores en grasa frente a 3 meses, en vez de observarse una caída se observa un aumento de los valores desde los 6 meses. El compuesto endosulfán-II en grasa no presenta ninguna tendencia y para el conjunto  $\Sigma$ endosulfán en tejido adiposo se observa una disminución de los valores medios desde los 3 meses, al igual que ocurre para la  $\Sigma$ DDE. Sin embargo en suero, no se observan diferencias a lo largo del seguimiento.

Una vez establecido el patrón de evolución de los niveles tisulares y séricos de los xenoestrógenos parece apropiado pasar a comentar que factores de los que condicionan la exposición de las pacientes pueden intervenir sobre la respuesta evolutiva. Para ello, el análisis estadístico definido en este trabajo estudia en profundidad el peso de cada variable de exposición sobre los cambios advertidos durante el seguimiento.

Los pesticidas xenoestrogénicos que han presentado un patrón de variación más destacada en su concentración media a lo largo del tiempo de seguimiento según la

variable edad han sido, como era de esperar, p,p'DDE y  $\Sigma$ DDT. A este respecto, es importante destacar el comportamiento similar que la variable edad tiene sobre los valores de p,p'DDE y  $\Sigma$ DDE en tejido adiposo y suero, ya que puede apreciarse que las pacientes de menor edad (33-47 años) presentan valores medios de p,p'-DDE y  $\Sigma$ DDE en tejido adiposo y suero, significativamente más bajos a partir de los 6 meses con respecto al instante inicial y 3 meses de seguimiento ( $p < 0,005$ ). En el caso de la  $\Sigma$ DDE también se observa esta tendencia en las pacientes perimenopáusicas, con rango de 47 a 57 años de edad ( $p < 0,005$ ) en la comparación frente a 0 y 3 meses, lo cual sucede también para el p,p'DDE pero sólo frente a 0 meses.

Las razones de este fenómeno no son bien entendidas, pero obligan a reconsiderar que diferencias existen entre las pacientes de menor edad y de mayor edad en cuanto a la exposición a estos xenoestrógenos y si las pacientes tienen idénticas características clínicas o han sido sometidas a los mismos tratamientos. En principio, los resultados obtenidos en cuanto al análisis del residuo en suero viene a confirmar el hecho de que las pacientes de menor edad sean también las que presentan una disminución significativa de los valores medios de la  $\Sigma$ DDE, desde los 3 meses de seguimiento. Además se observa que, salvo aquellas de mayor edad, todas las pacientes presentan a los 18 meses valores más bajos de  $\Sigma$ DDE y p,p'DDE, en tejido adiposo y suero, que en la intervención y 3 meses de seguimiento.

**Con respecto a la influencia del carácter rural del hábitat de las pacientes sobre la evolución de los niveles de pesticidas han resultado ser el p,p'DDE,  $\Sigma$ DDE y  $\Sigma$ endosulfán los residuos que presentan un patrón más consistente. A este respecto, llama la atención que las pacientes de hábitat urbana presenten una disminución significativa de los valores medios de p,p'DDE en tejido adiposo a partir a de los 6 meses y desde los 3 meses en el caso de  $\Sigma$ DDE, con respecto a la intervención ( $p < 0,001$ ), a diferencia de la no variación significativa en las pacientes de hábitat más rural. En suero,  $\Sigma$ DDE tiene el mismo comportamiento que en tejido adiposo, mientras que el p,p'DDE no presenta variación ni en las pacientes de hábitat rural o urbano. Tampoco existen diferencias significativas en el comportamiento del tejido adiposo entre el momento de el intervención y los tres meses de seguimiento. Ser paciente de localización urbana también parece influir en la disminución significativa de los valores medios de  $\Sigma$ endosulfán en tejido adiposo a partir a de los 6 meses de seguimiento con respecto al tiempo 3 ( $p < 0,05$ ). Las pacientes de hábitat rural también**

**presentan menores valores desde los 6 meses de seguimiento aunque esta disminución no ha resultado ser significativa. En la comparación frente al instante inicial no se aprecian diferencias lo cual coincide con los resultados obtenidos para el caso de las medidas en suero. En cuanto al compuesto Endosulfán-II, los valores son más altos a partir de los 6 meses, tanto en las pacientes de hábita rural como urbano.**

La variable nivel de estudios tenía un peso importante en el comportamiento de la exposición para muchos de los compuestos de estudio. Como se ha comentado previamente p,p'DDE y endosulfán parecían ser los mejores representantes de dos patrones de comportamiento distinto, tanto en lo que corresponde a los factores que condicionan exposición como a los que afectan al comportamiento una vez instaurado el tratamiento antineoplásico. El nivel de escolaridad identifica a un grupo de pacientes en las que concurren, mayor edad, hábita rural y más obesidad. Los xenoestrógenos p,p'DDE,  $\Sigma$ DDT, dieldrín y  $\Sigma$ endosulfán, destacan por su comportamiento a este respecto. De una parte, una disminución de los valores medios en el tejido adiposo de todas las pacientes a lo largo del seguimiento, en el caso del p,p'DDE y  $\Sigma$ DDE, y en aquellas de bajo nivel de estudios, en el caso del dieldrín. En el caso del suero, el nivel educativo influye negativamente en los niveles medios de  $\Sigma$ DDE de forma independiente al tiempo. El pesticida p,p'DDE no ve afectado sus niveles en suero con esta variable. Por otra parte, el compuesto  $\Sigma$ endosulfán presenta también una disminución de los valores en tejido adiposo y suero a partir de los 6 meses de seguimiento en las pacientes con nivel de estudios medio/alto. No obstante, las pacientes con nivel de estudios bajo también presentan esta disminución (a partir de los 3 meses), pero en tejido adiposo y no en suero, en el que no se observa ninguna tendencia.

Es interesante resaltar que tanto las pacientes que refieren haber aplicado plaguicidas, como las que no lo declararon, presentan una disminución en sus valores medios de p,p'DDE en tejido adiposo y suero en el curso del tratamiento. En el caso de  $\Sigma$ DDT y lindano se obtienen resultados similares en suero, sin embargo en tejido adiposo el mantenimiento de los valores medios de este pesticida es ajeno al tiempo. En el caso del HCB determinado en tejido adiposo, también se observan menores valores en todos los tiempos de muestreo a lo largo del seguimiento en el caso de las pacientes que han declarado contacto con plaguicidas. Por el contrario, aquellas pacientes que han declarado no haber utilizado plaguicidas y que constituyen el grupo mayoritario, no presentan una tendencia clara de aumento o disminución de los valores de HCB en tejido adiposo a lo

largo del seguimiento, aunque sí en suero, donde se destaca la disminución de los valores a partir de los 3 meses de seguimiento. En lo que respecta a la medida de  $\Sigma$ endosulfán también sufre una caída de valores en tejido adiposo a partir de los 3 meses de seguimiento en ambos grupos de pacientes, hayan o no estado en contacto con plaguicidas. En suero, no hay una tendencia clara de movilización, aunque se observa una ligera disminución en las pacientes que no han estado en contacto.

De nuevo, al igual que se ha observado con las variables de carácter sociodemográfico y laboral, tanto las pacientes que han estado embarazadas como las que no, presentan una disminución en los valores de p,p'DDE y  $\Sigma$ DDT en tejido adiposo en los diferentes tiempos de muestreo con respecto a la intervención. En el caso del pesticida  $\Sigma$ DDT en suero también se observa una disminución de los valores medios en las pacientes que han estado embarazadas, siendo además significativa ésta a partir de los 3 meses de seguimiento. La medida de p,p'DDE en suero no sigue el mismo comportamiento que en tejido adiposo, al presentar mayores valores a los de la intervención en algunos puntos durante el seguimiento.

Las pacientes que han estado embarazadas presentan una disminución de los valores medios en suero a lo largo del seguimiento de otros residuos de xenoestrógenos: lindano desde la intervención y, a partir de los 6 meses del mismo, también HCB. Los valores de este último pesticida disminuyen a lo largo del seguimiento en aquellas pacientes que han tenido tres o más hijos. En el caso del aldrín, las pacientes que no han estado embarazadas presentan un aumento de los valores en tejido adiposo a partir de los 6 meses de seguimiento, mientras que el comportamiento observado para la  $\Sigma$ endosulfán es el siguiente: las pacientes que han tenido tres o más hijos tienen valores significativamente menores a partir de los 6 meses en sangre circulante, mientras que en tejido adiposo son las pacientes que han tenido hijos, uno o más, las que presentan también una disminución de los valores a partir de los 6 meses, alcanzando la significación a los 6 y 12 meses en aquellas mujeres que han tenido 1 hijo.

De nuevo, tanto en las pacientes que han dado lactancia como en las que no lo hicieron, se observa una disminución de los valores medios de DDE y  $\Sigma$ DDE en tejido adiposo, a lo largo del seguimiento. No hay influencia del tiempo de muestreo en la variación de la concentración de estos pesticidas en el caso de la medida de exposición en suero. Haber dado más de 13,5 meses de lactancia se asocia con una disminución significativa de los valores de p,p'-DDT en suero a los 18 meses del inicio del seguimiento

( $p < 0.05$ ). La no lactancia se traduce en menores valores de HCB a partir de los 3 meses de seguimiento y mayores valores de aldrín, a partir de los 6 meses de seguimiento. Endosulfán-I también se presenta en tejido adiposo con valores más altos a partir de los 6 meses de seguimiento, tanto en las pacientes que han dado lactancia como en las que no lo hicieron. En el caso particular de endosulfán-II se observan valores más altos a partir de los 6 meses en las pacientes que dan lactancia; lo mismo ocurre, a partir de los 12 meses, en aquellas que no lactaron. Por último, las pacientes que han dado lactancia presentan valores medios de  $\Sigma$ endosulfán en tejido adiposo significativamente inferiores a partir de los 6 meses de seguimiento con respecto a los 3 meses ( $p < 0.01$ ), repitiendo de nuevo una norma de comportamiento común a otros residuos.

Se ha tenido ocasión de comentar con anterioridad que un hecho habitual en el seguimiento de las pacientes con cáncer mamario es la poca variación ponderal en el curso del tratamiento, y que de existir se decanta hacia una ganancia de unos pocos kg en el curso de los 2-3 años de seguimiento. La falta de ejercicio físico y el aumento del sedentarismo se han sugerido como los factores de influencia más importantes (Aslani y col, 1999). Por otra parte se ha referido con frecuencia que la tipología corporal, el acúmulo de grasa corporal y otros factores relativos al peso pueden condicionar los niveles internos de xenoestrógenos. Por ambas razones ha resultado del máximo interés investigar en que medida el índice de masa corporal condiciona o es condicionado por la exposición a xenoestrógenos, antes y durante el tratamiento antineoplásico.

Las pacientes que presentaron en el momento del reclutamiento sobrepeso y/obesidad, con un IMC mayor a 28,8 y  $\geq 31,9$ , mostraron una disminución de los niveles séricos medios de p,p'DDE, HCB y  $\Sigma$ endosulfán, respectivamente, desde el inicio del tratamiento. En el caso particular del conjunto de los endosulfanes, las medidas en tejido adiposo cayeron significativamente en las pacientes con el menor IMC al tiempo del reclutamiento ( $< 24.8$ ), comportamiento que fue distinto en el caso del endosulfán-II.

Los valores medios de IMC para el momento de la intervención quirúrgica (29,387 kg/m<sup>2</sup>) y los 18 meses (30,856 kg/m<sup>2</sup>), punto final del seguimiento de las pacientes de este estudio, no difieren sustancialmente por lo que el aumento de IMC observado, atribuible a aumento de peso (1,469) no ha resultado ser estadísticamente significativo.

En este trabajo se ha observado que las pacientes con IMC en la intervención superior a 31,9, pacientes más gruesas, tienen medias geométricas de p,p'DDE y  $\Sigma$ DDT significativamente más altas (346,05 y 421 ng/g lípido, respectivamente) que aquellas de



menor IMC en la intervención (188,08 y 234,07 ng/g lípido, respectivamente) ( $p < 0,05$ ), fenómeno que ratifica datos previamente publicados por nuestro grupo que definían obesidad como un factor asociado a la mayor impregnación por p,p'DDE (Botella y col, 2003). Las medidas en suero de p,p'-DDE también confirman la mayor exposición de las pacientes con  $IMC \geq 28,8$  ( $p < 0,05$ ). Para otros residuos como p,p'DDT y HCB los resultados son muy similares con alguna peculiaridad de menor importancia.

Con respecto a la evolución de los niveles de los diferentes residuos en el curso del tratamiento las observaciones tienen una explicación algo más compleja, ya que los compuestos que han resultado tener alguna asociación destacada han sido el endosulfán-II en tejido adiposo, y  $\Sigma DDT$ , p,p'DDT, p,p'DDE y lindano, en suero. En cuanto al endosulfán-II se observa que las pacientes de IMC mayor a 26,2 presentan un aumento de los valores de este compuesto en tejido adiposo, desde los 6 meses de seguimiento, con respecto al momento de la intervención. Por el contrario,  $\Sigma DDT$  muestra sus valores más altos, en todas las categorías de IMC, en el instante de la intervención. También se observa como las pacientes más obesas ( $IMC > 32,8$ ) tienen, en la mayoría de los tiempos de seguimiento, mayores valores de este compuesto que las pacientes de menor IMC. En todas las categorías de IMC, salvo en aquella de 29,4 a 32,8, se observan valores más altos de p,p'DDT en suero en cada uno de los tiempos que en la intervención. El último compuesto de este grupo que presenta una asociación con el IMC es el p,p'DDE, en el sentido de que las pacientes de IMC menor a 29,4 presentan valores más altos a los de la intervención desde los 3 hasta los 12 meses de seguimiento, mientras que en aquellas de IMC mayor a 29,4, los valores son menores en cada uno de los tiempos desde la intervención. Cabe destacar que las pacientes de IMC mayor a 29,4 tienen mayores valores de p,p'DDE en suero en la intervención que aquellas de IMC menor a 29,4. Por último, en las pacientes más obesas se observa una disminución de los valores de lindano en suero a lo largo del seguimiento alcanzando la significación a los 12 y 18 meses.

La otra variable de importancia que pudiera condicionar las observaciones sobre el residuo de organoclorados advertidas en este trabajo es el tratamiento instaurado para el control de la enfermedad tumoral. El tipo de tratamiento al que son sometidas las pacientes podría explicar la movilización de residuos, se acompañe o no de lipólisis. A este respecto, es interesante hacer notar la diferencia existente entre los valores medios de p,p'DDE en grasa mamaria en las pacientes que fueron sometidas a tratamiento quimioterápico antineoplásico prequirúrgico (202,55 ng/g) que es sensiblemente más bajo y

significativamente distinto de los valores medios de las que no fueron tratadas con anterioridad a la cirugía (309,50 ng/g). Se plantea así la posibilidad de que el tratamiento sistémico se acompañe de una caída de los niveles de residuo, sea o no causa de este fenómeno. En este caso particular, a los 6 meses del inicio del tratamiento, aquellas pacientes que fueron tratadas experimentaron una caída de valor medio de 156,73 ng/g de DDE, mientras que en las pacientes sin tratamiento la caída fue de tan sólo 57,57 ng/g en el residuo cuantificado. En el grupo del DDT y para el compuesto HCB, se observa en términos generales, que las pacientes que no han recibido QT previa tienen mayores valores de pesticida en tejido adiposo que las que sí han sido tratadas. Esta misma tendencia se observa para el caso del lindano en tejido adiposo, pero a partir de los 6 meses de seguimiento. En suero, los resultados son similares, salvo a los 6 meses en que las pacientes que no han recibido QT previa tienen menores valores que las que sí.

Las pacientes que recibieron quimioterapia antineoplásica previa a la cirugía presentan en el curso del seguimiento valores medios de p,p'DDE y  $\Sigma$ DDT en tejido adiposo significativamente inferiores a los del momento de la intervención y 3 meses, a partir de los 6 meses de seguimiento ( $p < 0,005$ ), aunque cabe destacar que esta disminución se observa también a los 3 meses. No ocurre esto en aquellas pacientes que no recibieron este tratamiento previo. En el caso de las medidas en suero, las pacientes que fueron tratadas con quimioterapia antineoplásica previamente a la intervención también mostraron una caída de los valores de  $\Sigma$ DDT a partir de los 6 meses de seguimiento, mientras que por el contrario, el compuesto p,p'DDE experimenta un aumento en suero desde los 3 meses de inicio del tratamiento.

En el caso del xenoestrógeno o,p'DDT, las pacientes que no habían recibido quimioterapia previa a la cirugía, también presentan una disminución de los valores medios de este pesticida en tejido adiposo a lo largo del seguimiento, alcanzando la significación a los 18 meses ( $p = 0.008$ ). Cuando se trata del compuesto lindano, se observa que a partir de los seis meses se da una disminución de los valores medios en tejido adiposo, con respecto a la intervención y a los 3 meses, en los dos grupos de pacientes, tanto en las que sí como en las que no reciben tratamiento previo. En las medidas en sangre, los resultados son similares para las pacientes que no han sido tratadas, pero no para aquellas que sí la recibieron, ya que en éstas se observa un aumento significativo de los niveles a los 3 meses con respecto a la intervención. Por último, en el caso del HCB en suero, las pacientes que no recibieron quimioterapia antineoplásica previa a la cirugía presentan una disminución de los valores de este pesticida a partir de los 3 meses.

Se ha utilizado con frecuencia el cociente de concentraciones del xenoestrógenos en tejido adiposo y sangre como medio indicador de la bioacumulación contra gradiente de los xenoestrógenos bioacumulables en tejido graso. Cocientes muy elevados, que pueden alcanzar valores entre 100-300, son típicos de los pesticidas organoclorados bioacumulados cuando se procede a la división directa de las concentraciones en ng/g de grasa de tejido adiposo y ng/g(ml) de sangre; sin embargo, cuando la concentración en suero se calcula corregida por el contenido lipídico del suero, las diferencias entre numerador y denominador no son tan evidentes y el cociente se sitúa en torno a 1-3. Este algoritmo matemático ha servido para investigar si las caídas de las concentraciones tisulares y séricas de DDE ocurren de una forma proporcional y paralela o, si por el contrario, alguno de los dos compartimentos tiene una disminución más lenta o un comportamiento paradójico. A este respecto los datos del cociente tejido adiposo/sangre son dignos de un comentario particular ya que se ha podido observar como las pacientes que recibieron quimioterapia preoperatorio experimentan una inversión en el cociente de concentraciones, lo que pone de manifiesto la liberación al torrente sanguíneo del xenoestrógeno bioacumulado. Así de un cociente para las concentraciones de DDE en tejido adiposo/sangre de 3.26 se pasa, a los 12 meses de seguimiento, a un cociente de 0.29, favorable a la concentración sanguínea. Desafortunadamente el número de pacientes en esta situación (7 enfermas) es realmente pequeño, por lo que estos resultados tienen que ser considerados con cautela.

Se verifica la misma tendencia hasta ahora observada de disminución de los valores medios de p,p'DDE en tejido adiposo, tanto en las pacientes que sí reciben QT post y RT, como en las que no. En el caso de la  $\Sigma$ DDT y lindano, sólo se observa esta disminución en aquellas pacientes que sí reciben el tratamiento quimioterápico, mientras que en el caso del HCB es en las pacientes que no lo reciben. En suero, la disminución se observa en aquellas pacientes que no han recibido RT, en el caso del DDE, y en los dos grupos de pacientes, en el caso del lindano.

Cuando lo que se consideró fue el efecto de quimioterapia antineoplásica durante el curso del tratamiento instaurado tras la cirugía, las observaciones sobre exposición son igualmente interesantes. En este caso particular de tratamiento, se observaron diferencias significativas en las medias geométricas de DDE entre las pacientes tratadas y no tratadas, presentando las no tratadas, valores más altos en la intervención, 411,84 ng/g, frente a los 266,57ng/g de las tratadas. La explicación a este resultado sería que son las pacientes que no reciben quimioterapia postoperatoria aquellas que tampoco recibieron quimioterapia

preoperatoria y por lo tanto que no han experimentado el efecto del tratamiento sobre los niveles en tejido adiposo. Los mismos resultados se encuentran para el sumatorio de DDT y p,p'DDT, salvo que para este último compuesto, a los 18 meses son las pacientes que no reciben tratamiento las que tienen menores niveles. Destaca especialmente el comportamiento que tiene HCB tan parecido a p,p'DDE en lo que se refiere al efecto de la quimioterapia postoperatoria sobre los valores medios en tejido adiposo. Esta variable parece influir negativamente en los valores de HCB en tejido adiposo, pasando de 96,89 y 99,32 ng/g (media geométrica) a los 3 meses del seguimiento en pacientes que han sido tratadas y no tratadas con quimioterapia antineoplásica, respectivamente, a 93,75 y 216,29 ng/g de media geométrica ( $p=0,020$ ) a los 6 meses de la intervención. En todos los tiempos se observa que aquellas pacientes que no recibieron quimioterapia postoperatoria tienen valores mayores de este compuesto en tejido adiposo, alcanzando la significación estadística en el momento de la intervención, 6 y 18 meses de seguimiento ( $p<0.05$ ).

El comportamiento de los niveles séricos de DDE tras quimioterapia es de gran interés, ya que un ligero aumento de las medias geométricas de DDE circulante observada a los tres meses de la intervención quirúrgica se sigue de una caída significativa del xenoestrógeno circulante, que en todos los tiempos de muestreo sigue muy de cerca de la caída en tejido adiposo. De esta forma los cocientes de concentraciones de DDE en tejido adiposo/sangre se mueven entre 3.22 (intervención) y 2.64 a los 18 meses de seguimiento, con un punto mínimo (2.16) a los tres meses de iniciado el tratamiento.

Un resultado no esperado ha sido el hecho de encontrar menores valores de  $\Sigma$ endosulfán en el tejido adiposo de las pacientes que no han sido tratadas, resultado que además es independiente del efecto que el tiempo de seguimiento pudiera tener sobre los valores de este pesticida, dándose esta circunstancia cuando en la comparación no se tiene en cuenta el momento de la intervención. En las medidas en suero, también se da este resultado en la intervención y a los 3 meses de la misma, siendo además significativamente menores en la intervención ( $p<0.005$ ).

Los resultados en cuanto a la variable radioterapia muestran que las pacientes que no reciben radioterapia presentan en tejido adiposo, mayores valores que aquellas pacientes que sí reciben este tratamiento, en los siguientes casos: p,p'DDE, en todos los tiempos, salvo a los 18 meses; p,p'DDT, a los 3 meses ( $p=0.009$ ); HCB en la intervención, 3 y 18 meses; aldrin, a los 12 meses ( $p=0.006$ ) y dieldrin, a los 18 meses ( $p=0.03$ ). Independientemente del efecto tiempo, los valores de o,p'DDT son mayores en aquellas pacientes que no reciben radioterapia que en aquellas que sí ( $p=0.004$ ).

Cuando se analizan los cocientes de concentraciones de DDE en tejido adiposo y suero, de nuevo se pone de manifiesto la situación que se observó tras el tratamiento de quimioterapia antineoplásica postoperatoria, esto es, una disminución del cociente a los tres meses de iniciado el tratamiento como consecuencia de la elevación temporal y puntual de las concentraciones de DDE circulantes en ese punto concreto, seguida de una estabilización de este cociente a los niveles preoperatorios. De esta forma el cociente inicial que se situaba en torno a 3,90, desciende a 2,37 a los tres meses para volver a ascender y situarse entre 2,85 y 3,39 al final del seguimiento.

En el caso particular del HCB y lindano, se observa que independientemente del efecto que el tiempo pudiera tener sobre los valores de estos dos pesticidas en tejido adiposo, las pacientes con mayor estadio tumoral tienen valores medios más altos que las pacientes de menor estadio ( $p<0.05$ ). Por el contrario, el lindano se encuentra más elevado en suero, también independientemente del tiempo, en las pacientes con menor estadio tumoral ( $p<0.05$ ).

Por último, en este trabajo se ha utilizado la estimación de la carga estrogénica total efectiva (CETE) como medida indirecta de la exposición a pesticidas organoclorados con efecto estrogénico, 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, del efecto combinado del extracto tisular (fracciones alfa y beta) que considera la capacidad de inducir proliferación en células estrógeno-dependientes de cáncer de mama. Las medias geométricas de CETE para las fracciones alfa y beta, estimadas en tejido adiposo mamario, han sido 13,07 y 17,13 Eeq estradiol/g de lípido, valores que no difieren de los obtenidos en tejido adiposo abdominal a los 3 meses del seguimiento. No obstante, son significativamente diferentes de los obtenidos a partir de los 6 meses de la intervención (148,88, 158,86 y 80,82 Eeq estradiol/g de lípido para las fracciones alfa y 174,71, 241,72 y 126,21 Eeq estradiol/g de lípido para las fracciones beta, respectivamente) ( $p<0.001$ ).

La subida en los valores medios de estrogénicidad pudiera ser una consecuencia de la evolución de la enfermedad tumoral y de las maniobras terapéuticas puestas en marcha tras el diagnóstico. Dados los resultados obtenidos, parece descartable que las diferencias se deban a la distinta actividad estrogénica del extracto dependiendo de la diferente localización anatómica, ya que no hay diferencias entre 0 y 3 meses, es decir, entre tejido adiposo mamario y abdominal.

Por lo que respecta a la evolución en el tiempo de los niveles de exposición estimados como carga estrogénica es interesante destacar que las pacientes de edades comprendidas entre 33 y 65 años presentan valores medios de estrogénicidad de la fracción cromatográfica alfa significativamente más altos a partir de los 6 meses de seguimiento con respecto al instante inicial y 3 meses ( $p < 0,05$ ). Con respecto a la fracción cromatográfica beta, en todas las categorías de edad se observan mayores valores a partir de los 3 meses de seguimiento en la comparación frente al momento de la intervención quirúrgica, y a partir de los 6 meses en la comparación frente a 3, con la salvedad de menores valores a los 18 meses en las pacientes mayores de 65 años.

Algunas de las variables de interés sociodemográfico, reproductivo o clínicas podrían condicionar la respuesta de la carga estrogénica al tratamiento antineoplásico. Así por ejemplo, el no haber estado en contacto con plaguicidas determina que estas pacientes presenten un aumento significativo de los valores de alfa y beta, a partir de los 6 meses de seguimiento ( $p < 0,005$ ) que tiene un comportamiento similar en las pacientes que han utilizado plaguicidas sin que se alcance la significación estadística.

Tanto en las pacientes que han estado embarazadas como en las que no, los valores de estrogénicidad de la fracción beta son mayores a partir de los 3 meses de seguimiento. De igual modo, para las variables número de hijos, número de ciclos ovulatorios, peso corporal se da la circunstancia del aumento de la estrogénicidad de la fracción beta a partir de los 6 meses de seguimiento. Tanto las pacientes que han recibido quimioterapia previa, como las que no, tienen valores medios de estrogénicidad de la fracción alfa y beta significativamente superiores a partir de los 6 meses de seguimiento con respecto a la intervención y al instante de muestreo de los tres meses ( $p < 0,005$ ).

En cuanto a la variable quimioterapia post-operatoria, las pacientes que han sido tratadas tienen valores medios de estrogénicidad de la fracción alfa significativamente más altos a partir de los 6 meses de seguimiento con respecto al momento de la intervención y a los 3 meses ( $p < 0,001$ ). Con respecto a la estrogénicidad de beta, las pacientes que reciben quimioterapia postoperatoria, presentan valores más altos a partir de los 3 meses de seguimiento con respecto a la intervención (alcanzando la significación a partir de los 6 meses), mientras que en las pacientes que no reciben quimioterapia postoperatoria, los valores son mayores a los 3, 6 y 12 meses.

Por último, algunas otras observaciones pueden ayudar a entender el significado de las variaciones de la carga estrogénica. Las pacientes de mayor edad presentan, a los 6 meses, valores significativamente menores de estrogénicidad en la fracción alfa que las

pacientes de menor edad ( $p=0,006$ ), mientras que por el contrario, los valores de estrogenicidad de la fracción beta son significativamente mayores en el momento de la intervención en las pacientes de mayor edad ( $p=0,01$ ). A los 18 meses, los valores medios estrogenicidad de la fracción beta también son mayores en las pacientes de edades comprendidas entre 47 y 57 años que en las de menor edad ( $p=0,01$ ).

Tanto para la estrogenicidad de alfa como de beta, los valores son mayores en las pacientes que no han utilizado plaguicidas que en las que sí, con la excepción de los 6 meses, en el caso de estrogenicidad alfa, y de la intervención, en el caso de estrogenicidad beta. Hasta los 6 meses de seguimiento, las pacientes que no han estado embarazadas tienen valores más elevados de beta que aquellas que sí lo han estado. Se observa que las pacientes que han recibido quimioterapia pre y post-operatoria tienen valores de estrogenicidad en las fracciones alfa y beta menores que las que no recibieron quimioterapia, en la intervención y a los 3 meses. Por último, a partir de los 6 meses de seguimiento, se observan mayores valores de estrogenicidad de la fracción beta en todas las categorías de IMC.

En definitiva, la mayor parte de las observaciones parecen indicar que la estrogenicidad del tejido adiposo, medida a través de la carga estrogénica, se incrementa en el curso del tratamiento antineoplásico y tiene un comportamiento opuesto al que se experimenta con respecto al nivel de residuo cuantificado en ese mismo tejido. No existirá una explicación única para este hecho, pero viene a confirmar la presunción de la hipótesis de partida: carga estrogénica y cuantificación de residuos de pesticidas organoclorados son formas distintas de medir exposición a xenoestrógenos, que no son coincidentes ni en su significación ni en su valor clínico.

## **6. Conclusiones**

Los resultados experimentales del presente trabajo y el análisis de las publicaciones existentes sobre el tema, nos han permitido enunciar las siguientes conclusiones:

1. La población motivo de estudio compuesta por un grupo homogéneo de enfermas afectas de cáncer de mama –mayoritariamente en estadios precoces de la enfermedad- tratadas quirúrgicamente, presenta una exposición a pesticidas organoclorados, clasificados como xenoestrógenos bioacumulables, que puede definirse como importante tanto por la frecuencia de residuos detectados como por las concentraciones encontradas. El p, p'DDE fue encontrado en la totalidad de las muestras analizadas, seguido en frecuencia de presentación por el hexaclorobenceno (HCB) que fue cuantificado en un 98%, lindano (91,5%), o, p'DDT y endosulfán-I (85,7), endrín (83,7%), metoxicloro (81,7%), dieldrín (79,6%) y vinclozolina (73,5%). El pesticida más abundante en tejido adiposo mamario resultó ser el p,p'DDE (media, 382,83 ng/g de grasa), seguido de los siguientes compuestos: HCB (media, 151,42 ng/g de grasa), o,p'DDD (media, 108,58 ng/g de grasa), endosulfán-dioli (media, 51,72ng/g de grasa), endrín (media, 50,89 ng/g de grasa) y vinclozolina (media, 42,69 ng/g de grasa). La mayor edad de las pacientes al reclutamiento, el hábitat rural, la dedicación a la agricultura, la mayor paridad y la lactancia más prolongada se asocian con la exposición a los pesticidas organoclorados de mayor impacto.



2. La estimación del efecto combinado de los xenoestrógenos a través de la medida de la carga estrogénica total efectiva (CETE) ha permitido conocer el grado de exposición de la población a los xenoestrógenos. Los valores medios de estrogénicidad de las fracciones cromatográficas alfa y beta fueron 335 y 331,9 pM equivalentes de estradiol por gramo de grasa, con un porcentaje de positividad del 72,2 y 94,4%, respectivamente. El tratamiento antitumoral al que son sometidas las pacientes parece ejercer ciertas modificaciones sobre la estrogénicidad del tejido adiposo, de tal manera que las medidas de CETE para las fracciones alfa y beta, estimadas al tiempo de la intervención quirúrgica (MG 13,07 y 17,13 pM Eeq estradiol/g de lípido) se transforman en 148,88, 158,86 y 80,82 Eeq estradiol/g de lípido para las fracciones alfa y 174,71, 241,72 y 126,21 Eeq estradiol/g de lípido para las fracciones beta ( $p < 0.001$ ) a los 6, 12 y 18 meses de iniciado el tratamiento antineoplásico.

3. Las medidas repetidas de los niveles de residuos de xenoestrógenos bioacumulables en tejido adiposo mamario y abdominal y en sangre periférica han permitido definir un patrón común a la mayor parte de los pesticidas investigados. A partir de los tres meses de instaurado el tratamiento se produce una caída en los niveles de compuestos bioacumulados, que tienen un fiel reflejo en el descenso concomitante de los niveles circulantes del mismo compuesto. En el caso particular del organoclorado más abundante, las pacientes de menor edad, de hábitat urbano, con nivel de escolaridad alto, que han estado embarazadas y que han recibido quimioterapia con anterioridad y tras el tratamiento quirúrgico, muestran una disminución significativa de los valores medios de p,p'DDE que pasan desde una media geométrica de 291,3 en la intervención a 136,1 ng/g de grasa en tejido adiposo a los 18 meses de seguimiento.

4. Ocho de las pacientes incluidas en este trabajo recibieron quimioterapia previa a la intervención quirúrgica, momento éste en que se reclutaron para el estudio. Los niveles de pesticidas organoclorados en esas pacientes al tiempo del reclutamiento fueron significativamente más bajos que en el resto de la serie (Por ejemplo, p,p'DDE, MG 202,6 vs 309,5 ng/g de grasa) sugiriendo cierto efecto del tratamiento sistémico sobre el acúmulo de los xenoestrógenos. Por otra parte, estas pacientes evolucionaron durante los 18 meses de seguimiento de forma particular, produciéndose una mayor caída de los niveles de organoclorados que en el resto de la serie de estudio.

5. Cuarenta y cuatro de las pacientes 56 pacientes de este estudio fueron tratadas con quimioterapia postoperatoria y radioterapia, lo que se acompaña de una caída importante (factor 3, en el caso del p,p'DDE) y estadísticamente significativa de las concentraciones medias de los pesticidas del grupo del DDT. La caída de los niveles tisulares del pesticida se correlacionan con la presentación sérica del mismo, de tal manera que el cociente entre las concentración de p,p'DDE en tejido adiposo y en sangre periférica estimado durante el seguimiento, oscila entre el valor 3.22/3.90 (quimioterapia/radioterapia) en el momento de la intervención y 2.64/3.39 a los 18 meses de seguimiento. En ambas situaciones (quimioterapia/radioterapia), se presenta un punto mínimo (2.16/2,37) a los tres meses de iniciado el tratamiento, que refleja el incremento relativo de los valores del pesticida circulante en los primeros meses de instaurada la terapia antitumoral y sugiere la movilización precoz de los depósitos grasos.

6. Ha resultado llamativa la discrepancia entre la estimación de la exposición mediante la medida de la carga estrogénica total efectiva y la cuantificación del residuo de los pesticidas organoclorados, de tal manera que las tendencias en el cambio temporal durante el seguimiento son opuestas y los factores que condicionan no son de importancia en la definición de la segunda. Las que pacientes presentan un aumento de la estrogenicidad de la fracción alfa, significativa a partir de los 6 meses de seguimiento, son las menores de 65 años, que no refieren contacto con plaguicidas y que han recibido tratamiento con quimioterapia neo y adyuvante. Las pacientes que muestran un aumento significativo de los valores de estrogenicidad de la fracción beta son, de nuevo, aquellas que refieren no haber tenido contacto con plaguicidas, haber estado embarazadas, presentar un IMC menor de 29,6 al tiempo de intervención quirúrgica y haber recibido tratamiento con quimioterapia neo y adyuvante. Situaciones que son opuestas a lo que la medida del residuo de pesticidas organoclorados sugeriría.

## **7. Bibliografía**

---

---

**Adeshina F, Todd EL.** Organochlorine compounds in human adipose tissue from north Texas. *J Toxicol. Environ. Health.* 29(2):147-56 (1990).

**Adlercreutz, H.** Phytoestrogens: Epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ. Health. Perspect.* 103: 103-12 (1995).

**Adlercreutz, H.; Mazur, W.** Phyto-oestrogens and Western diseases. *Ann. Med.* 29: 95-120 (1997).

**Ahlborg UG, Lipworth L, Titus-Ernstoff L, Hsieh CC, Hanberg A, Baron J, Trichopoulos D, Adami HO.** Organochlorine compounds in relation to breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis: an assessment of the biological and epidemiological evidence. *Crit. Rev. Toxicol.* 25(6):463-531 (1995).

**Ahmed, M.T.; Loutfy, N.; El Shiekh, E.** Residue levels of DDE and PCBs in the blood serum of women in the Port Said region of Egypt. *J. Hazard Mater.* 89: 41-8 (2002).

**Akins JR, Waldrep K, Bernert JT Jr.** The estimation of total serum lipids by a completely enzymatic 'summation' method. *Clin Chim Acta.* 16;184(3):219-26 (1989).

**Alavanja MC, Sandler DP, McMaster SB, Zahm SH, McDonnell CJ, Lynch CF, Pennybacker M, Rothman N, Dosemeci M, Bond AE, Blair A.** The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 104(4):362-9 (1996).

**Alawi MA, Tamimi S, Jaghabir M.** Storage of organochlorine pesticides in human adipose tissues of Jordanian males and females. *Chemosphere.* 38(12):2865-73 (1999).

**Allen E, Doisy EA.** An ovarian hormone: preliminary report on its localizations, extraction and partial purification, and action in test animals. *J. Am. Med. Assoc.* 81:819-821 (1923).

**Allen E, Doisy EA.** Landmark article Sept 8, 1923. An ovarian hormone. Preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. By Edgar Allen and Edward A. Doisy. *JAMA.* 18;250(19):2681-3 (1983).

**Andersen, H.R.; Andersson, A.M.; Arnold, S.F.; Autrup, H.; Barfoed, M.; Beresford, N.A.; Bjerregaard, P.; Christiansen, L.B. et al.** Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting chemicals. *Environ. Health. Perspect.* 107: 89-108 (1999).

**Anderson, H. A., Hanrahan, L. P., Falk, C., Tilden, J., Olson, J., and the GreatLakes Consortium.** Sport fish consumption: an important route of exposure to persistent chemical pollutants. *Eur. J. Oncol.* 3: 321–327 (1998).

**Archibeque-Engle SL, Tessari JD, Winn DT, Keefe TJ, Nett TM, Zheng T.** Comparison of organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl residues in human breast adipose tissue and serum. *J Toxicol Environ Health.* 52(4):285-93 (1997).

**Ariño A, Lazaro R, Conchello P, Bayarri S, Herrera A.** The effect of commercial processing on incurred residues of DDE in meat products. *Food Addit. Contam.* 12: 559-566 (1995).

**Armstrong K, Popik S, Guerra C, Ubel PA.** Beliefs about breast cancer risk and use of postmenopausal hormone replacement therapy. *Med Decis Making.* 20(3):308-13 (2000).

**Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickley LA, Fish EB, Hiraki GY, Holloway C, Ross T, Hanna WM, SenGupta SK, Weber JP.** Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 9: 55-63 (2000).

**Ashby J, Owens W, Odum J, Tinwell H.** The intact immature rodent uterotrophic bioassay: possible effects on assay sensitivity of vomeronasal signals from male rodents and strain differences. *Environ. Health Perspect.* 111(12):1568-70 (2003a).

**Ashby J, Pate I, Tinwell H.** Reported seasonal dependence of herbicide developmental toxicity in mice. *Environ Health Perspect.* 111(9):A450-1 (2003b).

**Ashby J.** Scientific issues associated with the validation of in vitro and in vivo methods for assessing endocrine disrupting chemicals. *Toxicology.* 27:181-182:389-97 (2002).

Ashford, N.; Miller, C.S. **Low-Level Chemical Exposures:A Challenge for Science and Policy Environ. Sci. Tech. 32: 508 A-509 A (1998).**

Astwood, E.B. Time relationships in the growth and water exchange of the uterus following estrogenic stimulation. *Anat. Rec.* 70:5 (1938).

**ATSDR.** Toxicological Profile for Hexachlorobenzene. Atlanta, GA:Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1996).

**ATSDR.** Selected PCBs (Aroclor-1260, -1254, -1248, -1232, -1221, and -1016). Washington, DC. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1987).

**ATSDR.** ToxFAQs for Endrin (1997).

**ATSDR.** ToxFAQs™ for Aldrin/Dieldrin (2002).

**ATSDR.** ToxFAQs™ para Mirex y Clordecona (1996).

**Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P.** Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *New. Engl. J. Med.* 332:281–285 (1995).

**Aurela B, Kulmala H, Soderhjelm L.** Phthalates in paper and board packaging and their migration into Tenax and sugar. *Food Addit. Contam.* 16(12):571-7 (1999).

**Aurela B, Ketoja JA.** Diffusion of volatile compounds in fibre networks: experiments and modelling by random walk simulation. *Food Addit. Contam.* 19 Suppl:56-62 (2002).

**Baatrup E, Junge M.** Antiandrogenic pesticides disrupt sexual characteristics in the adult male guppy *Poecilia reticulata*. *Environ. Health Perspect.* 109(10):1063-70 (2001).

**Badia-Vila M, Ociepa M, Mateo R, Guitart R.** Comparison of residue levels of persistent organochlorine compounds in butter from Spain and from other european countries. *J Environ. Sci. Health* 35: 201-210 (2000).

**Bagga, D.; Anders, K.H.; Wang, H.J.; Roberts, E.; Glaspy, J.A.** Organochlorine pesticide content of breast adipose tissue from women with breast cancer and control subjects. *J. Natl. Cancer Inst.* 92: 750-753 (2000).

**Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Carter CL, Kannel WB, Kreger BE, D'Agostino RB, Splansky GL, Anderson KM, Helsel WE.** Body fat distribution and breast cancer in the Framingham Study. *J Natl. Cancer Inst.* 21;82(4):286-90 (1990).

**Banerjee, B.D.; Hussain, Q.Z.** Effect of sub-chronic endosulfan exposure on humoral and cell mediated immune responses in albino rats. *Arch. Toxicol.* 59: 279-284 (1986).

**Barchielli A, Paci E.** Trends in breast cancer mortality, incidence, and survival, and mammographic screening in Tuscany, Italy. *Cancer Causes Control.* 12(3):249-55 (2001).

**Baris D, Kwak LW, Rothman N, Wilson W, Manns A, Tarone RE, Hartge P.** Blood levels of organochlorines before and after chemotherapy among non-Hodgkin's lymphoma patients. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 9(2):193-7 (2000).

**Barrotx C.** Análisis de la acumulación de residuos organoclorados en tejido adiposo humano en muestras procedentes del partido judicial de Lleida [tesis doctoral]. Barcelona: Departamento de Salud Pública, Universidad de Barcelona (1995).

**Bates MN, Buckland SJ, Garrett N, Ellis H, Needham LL, Patterson DG Jr, Turner WE, Russell DG.** Persistent organochlorines in the serum of the non-occupationally exposed New Zealand population. *Chemosphere.* 54(10):1431-43 (2004).

**Beard J, Westley-Wise V, Sullivan G.** Exposure to pesticides in ambient air. *Aust. J Public. Health.* 19(4):357-62 (1995).

**Beard, A.P.; Bartlewski, P.M.; Chandolia, R.K.; Honaramooz, A.; Rawlings, N.C.** Reproductive and endocrine function in rams exposed to the organochlorine pesticides lindane and pentachlorophenol from conception. *J. Reprod. Fertil.* 115: 303-314 (1999).

**Bedding, N.D.; McIntyre, A.E.; Perry, E.; Lester, J.N.** Organic contaminants in the aquatic environment 1. Sources and occurrence. *Sci. Total Environ.* 25: 143-167 (1982).

**Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ.** A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. *Epidemiology.* 12(2):148-56 (2001).

**Bentabol A, Garrido MD, Jodral M.** Residual content of hexachlorobenzene in Spanish cheeses. *Bull Environ Contam Toxicol.* 53(6):877-82 (1994).

**Bentvelsen FM, McPhaul MJ, Wilson JD, George FW.** The androgen receptor of the urogenital tract of the fetal rat is regulated by androgen. *Mol. Cell Endocrinol.* 105:21–26 (1994).

**Bitman J, Cecil HC.** Estrogenic activity of DDT analogs and polychlorinated biphenyls. *J Agric. Food Chem.* 18:1108-1112 (1970).

**Bjorseth A, Lunde G, Dybing E.** Residues of persistent chlorinated hydrocarbons in human tissues as studied by neutron activation analysis and gas chromatography. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 18(5):581-7 (1977).

**Blackwood A, Wolff M, Rundle A, Estabrook A, Schnabel F, Mooney LA, Rivera M, Channing KM, Perera FP.** Organochlorine compounds (DDE and PCB) in plasma and breast cyst fluid of women with benign breast disease. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7(7):579-83 (1998).

**Borrás M, Hardy L, Lempereur F y cols.** Estradiol-induced down-regulation of estrogen receptor. Effect of various modulators of protein synthesis and expression. *The Journal of steroid biochemistry and Molecular Biology* 48: 325-336 (1994).

**Bostofte E, Serup J, Rebbe H.** Has the fertility of Danish men declined through the years in terms of semen quality? A comparison of semen qualities between 1952 and 1972. *Int. J Fertil.* 28:91–95 (1983).

**Botella B, Crespo J, Rivas A, Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Olea.** Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ. Res.* 96(1):34-40 (2004).

**Botella B.** Pesticidas organoclorados en mujeres afectas de cancer de mama: evaluacion del efecto estrogenico. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (2000).

**Bradbury RB, White DE.** Estrogens and related substances in plants. *Vitamins and Hormones* 12:207-233 (1954).

**Bradford MM.** A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 7;72:248-54 (1976).

**Brotos JA.** Análisis químico y biológico (E-Screen) de contaminantes con actividad estrogénica. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (1994).

**Brotos JA, Olea Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N.** Xenoestrogens released from laquer coating in food cans. *Environ. Health Perspect.* 103: 608-612 (1995).

**Brouwer A, Ahlborg UG, Van den Berg M, Birnbaum LS, Boersma ER, Bosveld B, Denison MS, Gray LE, Hagmar L, Holene E, y col.** Functional aspects of developmental toxicity of polyhalogenated aromatic hydrocarbons in experimental animals and human infants. *Eur. J Pharmacol.* 26;293(1):1-40 (1995).

**Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, Joseph DR, Wilson EM, French FS, Willard HF.** Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq 11–12 and description of a genetic polymorphism. *Am. J Hum. Genet.* 44:264–269 (1989).

**Brown JF Jr, Lawton RW.** Polychlorinated biphenyl (PCB) partitioning between adipose tissue and serum. *Bull Environ Contam Toxicol.* 33(3):277-80 (1984).

**Brown, N.M.; Lamartiniere, C.A.** Xenoestrogens alter mammary gland differentiation end cell proliferation in the rat. *Environ. Health Perspect.* 103: 708-713 (1995).

**Bulger WH, Muccitelli RM, Kupfer D.** Interactions of methoxychlor, methoxychlor base-soluble contaminant, and 2,2-bis(p-hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane with rat uterine estrogen receptor. *J Toxicol. Environ. Health.* 4(5-6):881-93 (1978).

**Campoy C, Jimenez M, Olea-Serrano MF, Moreno-Frías M, Cañabate F, Olea N, Bayés R, Molina-Font JA.** Análisis of organochlorine pesticides in human milk: preliminary results. *Early Human Development* 65 Suppl. S183-S190 (2001).

**Camps M, Planas J, Gómez-Catalán J, Sabroso M, To-Figueras J, Corbella J.** Organochlorine residues in human adipose tissue in Spain: study of an agrarian area. *Bull Environ. Contam. Toxicol.* 42:195-201 (1989).

**Capilla JA.** Estudio bioquímico del glucógeno y lípidos hepáticos, en el desarrollo embrionario y postnatal del *allus domesticus*. Acción del ACTH. Tesis doctoral. Universidad de Granada (1973).

**Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE.** Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *BMJ* 305:609–613 (1992).

**Carmichael AR, Bates T.** Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast* 13(2):85-92 (2004).

**Carril Gonzalez-Barros ST, Alvarez Pineiro ME, Lozano JS, Lage Yusty MA.** Organochlorine pesticides in wolves from Galicia. *Ecotoxicol Environ Saf.* 45(3):247-52 (2000).

**Carson, R.** *Silent Spring*. Houghton Mifflin Company (1962).

**Carter CL, Allen C, Henson DE.** Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1;63(1):181-7 (1989).



**Cassidy, A; Bingham, S; Setchell, K.D.R.** Biological effects of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am. J Clin. Nutr.* 60: 225-233 (1994).

**Castillo M, Lopez MJ, Olmos B, Olea N.** Los PCBs se van de paseo. *Rev Salud Ambient* 2: 74-79 (2002).

**Cerrillo I.** Exposición de la mujer a compuestos tóxicos persistentes y bioacumulables en el sureste peninsular (2003).

**Chang C, Kokontis J, Liao S.** Structural analysis of complementary DNA and amino acid sequences of human and rat androgen receptors. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 85:7211-7215 (1988).

**Charles GD, Gennings C, Zacharewski TR, Gollapudi BB, Carney EW.** Assessment of interactions of diverse ternary mixtures in an estrogen receptor-alpha reporter assay. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1;180(1):11-21 (2002).

**Charlier C, Desaive C, Plomteux G.** Human exposure to endocrine disruptors: consequences of gastroplasty on plasma concentration of toxic pollutants. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 26(11):1465-8 (2002).

**Charlier, C.; Albert, A.; Herman, P.; Hamoir, E.; Gaspard, U.; Meurisse, M.; Plomteux, G.** Breast cancer and serum organochlorine residues. *Occup. Environ. Med.* 60: 348-351 (2003).

**Cheng G, Li Y, Omoto Y, Wang Y, Berg T, Nord M, Vihko P, Warner M, Piao YS, Gustafsson JA.** Differential regulation of ER{alpha} and ER{beta} in primate mammary gland. *J Clin. Endocrinol. Metab.* Oct 26 (2004).

**Chevrier J, Dewailly E, Ayotte P, Mauriege P, Despres JP, Tremblay A.** Body weight loss increases plasma and adipose tissue concentrations of potentially toxic pollutants in obese individuals. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24(10):1272-8 (2000).

**Chowdhury, A.R.; Venkatakrishna-Bhatt, H.; Gautam, A.K.** Testicular changes of rats under lindane treatment. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 38: 154-156 (1987).

**Chu S, Covaci A, Schepens P.** Levels and chiral signatures of persistent organochlorine pollutants in human tissues from Belgium. *Environ. Res.* 93(2):167-76 (2003).

**Clark, L.B.; Rosen, R.T.; Harman, T.G.; Louis, J.B.; Suffet, I.H.; Lippincott, R.L.; Rosen, J.D.** Determination of alkylphenol ethoxylates and their acetic acid derivatives in drinking water by particle beam liquid chromatography/mass spectrometry. *J. Environ. Anal. Chem.* 47: 167-180 (1992).

**Clark. T.** The stability of vinclozolin in the presence of ethanol, methanol and water. *Chemosphere* 12, 1316-1369 (1983).

**Clemons M, Goss P.** Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl. J Med.* 25;344(4):276-85 (2001).

**Cocco P.** On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cad. Saude Publica.* 18(2):379-402 (2002).

**Colborn T, Clement C.** "Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The wildlife/Human Connection". Princeton Scientific Publishing, Princeton, N.J. (1992).

**Colborn T, vom Saal FS, Soto AM.** Development effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ. Health Perspect.* 101 (5): 378-384 (1993).

**Colditz GA, Frazier AL.** Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 4(5):567-71 (1995).

**Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE.** The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl. J Med.* 15;332(24):1589-93 (1995).

**Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H.** Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Sci. Publ.* 121:1-806 (1993).

**Conde C, Maluenda C, Arrabal C.** Organochlorine residues in human milk in Spain. Polychlorinated biphenyls (PCBs) from 1988 to 1991. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 51(6):832-7 (1993).

**Cooper GS, Martin SA, Longnecker MP, Sandler DP, Germolec DR.** Associations between plasma DDE levels and immunologic measures in African-American farmers in North Carolina. *Environ. Health Perspect.* 112(10):1080-4 (2004).

**Coscolla R.** Residuos de plaguicidas en alimentos vegetales. Ediciones Mundi-Prensa (1993).

**Costabeber I, Emanuelli T.** Influence of alimentary habits, age and occupation on polychlorinated biphenyl levels in adipose tissue. *Food Chem. Toxicol.* 41(1):73-80 (2003).

**Crespo J.** Análisis de pesticidas organoclorados en mujeres de Granada y Almería. Evaluación del efecto estrogénico. Universidad de Granada (2001).

**Cuervo L.** Ingesta de dioxinas y dioxin-like PCBs a través de los alimentos en la CAPV. Resultados del estudio de la dieta total en el período 1999-2000. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad Autónoma del País Vasco.* 14: 5-6 (2002).

**Cummings AM, Metcalf JL.** Mechanisms of the stimulation of rat uterine peroxidase activity by methoxychlor. *Reprod. Toxicol.* 8(6):477-86 (1994).

**Cummings AM, Metcalf JL.** Effects of estrogen, progesterone, and methoxychlor on surgically induced endometriosis in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 27(2):287-90 (1995a).

**Cummings AM, Metcalf JL.** Methoxychlor regulates rat uterine estrogen-induced protein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 130(1):154-60 (1995b).

**Cummings AM.** Methoxychlor as a model for environmental estrogens. *Crit. Rev. Toxicol.* 27(4):367-79 (1997).

**Da Cunha EF, Martins RC, Albuquerque MG, De Alencastro RB.** LIV-3D-QSAR model for estrogen receptor ligands. *J Mol. Model (Online)* (2004).

**Dai Q, Franke AA, Yu H, Shu XO, Jin F, Hebert JR, Custer LJ, Gao YT, Zheng W.** Urinary phytoestrogen excretion and breast cancer risk: evaluating potential effect modifiers endogenous estrogens and anthropometrics. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 12(6):497-502 (2003).

**Daling JR, Malone KE, Doody DR, Johnson LG, Gralow JR, Porter PL.** Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer* 15;92(4):720-9 (2001).

**De Waard F, Poortman J, Collette B J A.** Relationship of weight to the promotion of breast cancer after menopause. *Nutr. Cancer* 2: 237-40 (1981).

**Dees C, Foster JS, Ahamed S, Wimalasena J.** Dietary estrogens stimulate human breast cells to enter the cell cycle. *Environ Health Perspect* 105:633-6 (1997a).

**Dees C, Askari M, Foster JS, Ahamed S, Wimalasena J.** DDT mimicks estradiol stimulation of breast cancer cells to enter the cell cycle. *Mol. Carcinog.* 18:107-14 (1997b).

**Dello Iacovo, R.; Calentano, E.; Strollo, A.M.; Iazzetta, G.; Capasso, I.; Randazzo, G.** Organochlorines and breast cancer. A study on neapolitan women. En: *Advances in Nutrition and Cancer* 2. Zappia et al. eds. Kluwer Academic / Plenum Publisher. New York, 57-66 (1999).

**Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E.** Plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and the risk of breast cancer: a congener-specific analysis. *Am. J Epidemiol.* 1;155(7):629-35 (2002).

**Demers, A.; Ayotte, P.; Brisson, J.; Dodin, S.; Robert, J.; Dewailly E.** Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentration. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 9: 161-166 (2000).

**Dewailly, E.; Dodin, S.; Verreault, R.; Ayotte, P.; Sauv , L.; Morin, J.; Brisson, J.** High organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 86: 232-234 (1994).

**Dewailly E, Mulvad G, Pedersen HS, Ayotte P, Demers A, Weber JP, Hansen JC.** Concentration of organochlorines in human brain, liver, and adipose tissue autopsy samples from Greenland. *Environ. Health Perspect.* 107(10):823-8 (1999).

**Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO.** Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control.* 8(3):420-43 (1997).

**Dimitrakakis C, Gosselink L, Gaki V, Bredakis N, Keramopoulos A.** Phytoestrogen supplementation: a case report of male breast cancer. *Eur. J Cancer Prev.* 13(6):481-484 (2004).

**Dixon RA.** Phytoestrogens. *Annu. Rev. Plant Biol.* 55:225-61 (2004).

**Djordjevic, M.V.; Hoffmann, D.; Fan, J.; Prokopczyk, B.; Citron, M.L.; Stellman, S.D.** Assessment of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose breast tissue using a supercritical fluid extraction method. *Carcinogenesis* 15: 2581-2585 (1994).

**Dodds, E.C.; Lawson, W.** Synthetic Estrogenic Agents without the phenantrene nucleus?. *Nature* 13: 996 (1936).

**Domino EF, Fivenson DP, Domino SE.** Differential tissue distribution of various polybrominated biphenyls of Firemaster FF-1 in male rats. *Drug Metab. Dispos.* 8(5):332-6 (1980).

**Doong RA, Lee CY, Sun YC.** Dietary intake and residues of organochlorine pesticides in foods from Hsinchu, Taiwan. *J AOAC Int.* 82(3):677-82 (1999).

**Dorgan, J.F.; Brock, J.W.; Rothman, N.; Needham, L.L.; Miller, R.; Stephenson, H.E.; Schussler, N.; Taylor, P.R.** Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis. *Cancer Causes Control* 10(1): 1-11 (1999).

**Doucet E, Imbeault P, Almeras N, Tremblay A.** Physical activity and low-fat diet: is it enough to maintain weight stability in the reduced-obese individual following weight loss by drug therapy and energy restriction? *Obes Res.* 7(4):323-33 (1999).

**Elissalde MH Jr, Clark DE.** Testosterone metabolism by hexachlorobenzene-induced hepatic microsomal enzymes. *Am. J Vet. Res.* 40(12):1762-6 (1979).

**Emons G, Westphalen S.** Hormone replacement therapy in peri- and postmenopause. Routine use is not indicated. *MMW Fortschr. Med.* 28;144(9):30-3 (2002).

**EPA R.E.D. FACTS,** October 2000.

**Ernst J, Warner MH, Morgan A, Townes BD, Eiler J, Coppel DB.** Factor analysis of the Wechsler Memory Scale: is the associate learning subtest an unclear measure? *Arch. Clin. Neuropsychol.*1(4):309-14 (1986).

**Espen O. Henriksen, Geir W. Gabrielsen and Janneche Utne Skaare.** Validation of the use of blood samples to assess tissue concentrations of organochlorines in glaucous gulls, *Larus hyperboreus*. *Chemosphere* 37(13):2627-2643 (1998).

**European Workshop on Impact of endocrine disruptors on human health and wildlife.** Weibridge: European Commission (1996).

**Ewertz M, Gillanders S, Meyer L, Zedeler K.** Survival of breast cancer patients in relation to factors which affect the risk of developing breast cancer. *Int. J Cancer.* 21;49(4):526-30 (1991)

**Fail PA, Pearce SW, Anderson SA, Tyl RW, Gray LE.** Endocrine and reproductive toxicity of vinclozolin (vin) in male Long-Evans Hooded rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 15:293 (1995).

**Falck, F.; Ricci, A.; Wolff, M.; Godbold, J.; Deckers, P.** Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch. Environ. Health.* 47: 143-146 (1992).

**Falco G, Bocio A, Llobet JM, Domingo JL, Casas C, Teixido A.** Dietary intake of hexachlorobenzene in Catalonia, Spain. *Sci. Total Environ.* 25;322(1-3):63-70 (2004).

**Fang, H; Tong, W; Shi, LM; Blair, R; Perkins, R; Branham, W; Hass, BS; Xie, Q; Dial, SL; Moland, CL; Sheehan, DM.** Structure-activity relationships for a large diverse set of natural, synthetic, and environmental estrogens. *Chem. Res. Toxicol.* 14(3): 280-94 (2001).

**Feldman D.** Editorial: Estrogen from plastic-Are we being exposed? *Endocrinol* 138: 1777-1779 (1997).

**Felix, T.; Hall, B.J.; Brodbelt, J.S.** Determination of benzophenone-3 and metabolites in water and human urine by solid-phase microextraction and quadruple ion trap GC-MS. *Anal. Chim. Acta* 371: 195-203 (1998).

**Fernandez MF.** Significado biológico y análisis de la carga estrogénica total efectiva. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (2001).

**Fernandez M, Cuesta S, Jimenez O, Garcia MA, Hernandez LM, Marina ML, Gonzalez MJ.** Organochlorine and heavy metal residues in the water/sediment system of the Southeast Regional Park in Madrid, Spain. *Chemosphere*. 41(6):801-12 (2000).

**Fernandez MF, Rivas A, Olea-Serrano F, Cerrillo I, Molina-Molina JM, Araque P, Martinez-Vidal JL, Olea N.** Assessment of total effective xenoestrogen burden in adipose tissue and identification of chemicals responsible for the combined estrogenic effect. *Anal. Bioanal. Chem.* 379(1):163-70 (2004).

**Fernández, M.F.; Pedraza, V.; Olea, N.** Estrogens in the environment: is there a breast cancer connection?. *Cancer J.* 11: 11-17 (1998).

**Fernandez-Alba AR, Aguera A, Contreras M, Penuela G, Ferrer I, Barcelo D.** Comparison of various sample handling and analytical procedures for the monitoring of pesticides and metabolites in ground waters. *J Chromatogr. A.* 823:35-47 (1998).

**Flynn KM, Delclos KB, Newbold RR, Ferguson SA.** Behavioral responses of rats exposed to long-term dietary vinclozolin. *J Agric. Food Chem.* 49(3):1658-65 (2001).

**Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO).** Agriculture Bulletin Board on Data Collection, Dissemination, and Quality of Statistics (2002).

**Foster WG, Jarrell JF, Younglai EV, Wade MG, Arnold DL, Jordan S.** An overview of some reproductive toxicology studies conducted at Health Canada. *Toxicol. Ind. Health* 12(3-4):447-459 (1996).

**Fried G, Andersson E, Csoregh L, Enmark E, Gustafsson JA, Aanesen A, Osterlund C.** Estrogen receptor beta is expressed in human embryonic brain cells and is regulated by 17beta-estradiol. *Eur. J Neurosci.* 20(9):2345-54 (2004).

**Fromm, H.; Kuchler, T.; Otto, T.; Pilz, K.; Muller, J.; Wenzel, A.** Occurrence of phthalates and bisphenol A and F in the environment. *Wat. Res.* 36: 1429-1438 (2002).

**Gale WL, Patino R, Maule AG.** Interaction of xenobiotics with estrogen receptors alpha and beta and a putative plasma sex hormone-binding globulin from channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *Gen. Comp. Endocrinol.* 136(3):338-45 (2004).

**Gallelli G, Mangini S, Gerbino C.** Organochlorine residues in human adipose and hepatic tissues from autopsy sources in northern Italy. *J Toxicol. Environ. Health.* 46(3):293-300 (1995).

**Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI, Terry MB, Britton JA, Greenebaum E, Hibshoosh H, Levin B, Wang Q, Santella RM.** Treatment for breast cancer and blood levels of chlorinated hydrocarbons. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 5(6):467-71 (1996).

**Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI, Terry MB, Papadopoulos K, Levin B, Wang Q, Santella RM.** Temporal variation in chlorinated hydrocarbons in healthy women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 6(5):327-32 (1997).

**Gammon, M.D.; Wolff, M.S; Neugut, A.I; Eng, S.M.; Teitelbaum, S.L.; Britton, J.A.; Terry, M.B; Levin, B.; Stellman, S.D.; Kabat, G.C.; Hatch, M.; Senie, R.; Berkowitz, G.; Bradlow, H.L.; Garbowski, G.; Maffeo, C.; Montalvan, P.; Kemeny, M.; Citron, M.; Schnabel, F.; Schuss, A.; Hajdu, S.; Vinciguerra, V.; Niguidula, N.; Ireland, K.; Santella, R.M.** Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compounds levels in blood. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 11: 686-697 (2002).

**Ganmaa D, Wang PY, Qin LQ, Hoshi K, Sato A.** Is milk responsible for male reproductive disorders? *Med. Hypotheses.* 57(4):510-4 (2001).

**Gao, H.; Katzenellenbogen, J.A.; Garg, R.; Hansch, C.** Comparative QSAR analysis of estrogen receptor ligands. *Chemical Reviews* 99(3):723-744 (1999).

**Garcia AM.** Occupational exposure to pesticides and congenital malformations: a review of mechanisms, methods, and results. *Am. J Ind. Med.* 33(3):232-40 (1998).

**Garcia AM.** Pesticide exposure and women's health. *Am. J Ind. Med.* 44(6):584-94 (2003).

**Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Noguera-Ocana M, de Dios Luna-del-Castillo J, Espigares Garcia M, Olea N, Lardelli-Claret P.** Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ. Health Perspect.* 104:1090-5 (1996).

**Garrido MD, Bentabol A, Jodral M, Pozo R.** HCB levels in Spanish sterilized milk. *Bull Environ. Contam. Toxicol.* 53(4):524-7 (1994).

**George FW, Wilson JD.** Sex determination and differentiation. In: Knobil E, Neill J (eds) *The physiology of reproduction.* Raven, New York (1988)

**Gilbert, J.; Doré, J.C.; Bignon, E.; Pons, M.; Ojasoo, T.** Study of the effects of basic Di- and Tri-phenyl Derivatives on malignant cell proliferation: an example of the application of correspondence factor analysis to structure-activity relationships (SAR). *Quant. Struct-Act. Relat.* 13: 262-274 (1994).

**Glynn AW, Granath F, Aune M, Atuma S, Darnerud PO, Bjerselius R, Vainio H, Weiderpass E.** Organochlorines in Swedish women: determinants of serum concentrations. *Environ. Health Perspect.* 111(3):349-55 (2003).

**Gocmen A, Peters HA, Cripps DJ, Bryan GT, Morris CR.** Hexachlorobenzene episode in Turkey. *Biomed Environ Sci.* 2(1):36-43 (1989).

**Gómez-Catalán J, Lezaun M, To-Figueras J, Corbella J.** Organochlorine residues in the adipose tissue of the population of Navarra (Spain). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 54:534-40 (1995).

**Gómez-Catalán J, Planas J, To-Figueras J, Camps M, Corbella J.** Organochlorine residues in the population of Catalonia (Spain). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 51: 160-4 (1993).

**González CA, Kogevinas M, Gadea E, Papke O, Bosch A, Quillez A.** Biomonitoring study of people living near or working at a municipal solid-waste incinerator before and after two years of operation. *Arch. Environ. Health* 55: 259-267 (2000).

**Gonzalez CA, Kogevinas M, Gadea E, Pera G, Papke O.** Increase of dioxin blood levels over the last 4 years in the general population in Spain. *Epidemiology.* 12(3):365 (2001)

**Gormley KL, Teather KL.** Developmental, behavioral, and reproductive effects experienced by Japanese medaka (*Oryzias latipes*) in response to short-term exposure to endosulfan. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 54(3):330-8 (2003).

**Gray LE Jr, Ostby JS, Kelce WR.** Developmental effects of an environmental antiandrogen: the fungicide vinclozolin alters sex differentiation of the male rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 129(1):46-52 (1994).

**Gray LE Jr, Wolf C, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J.** Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol. Ind. Health.* 15(1-2):94-118 (1999).

**Gray LE, Ostby J, Furr J, Wolf CJ, Lambright C, Parks L, Veeramachaneni DN, Wilson V, Price M, Hotchkiss A, Orlando E, Guillette L.** Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum. Reprod. Update.* 7(3):248-64 (2001).

**Gray, T.J.B.; Gangolli, S.D.** Aspects of the testicular toxicity of phthalate esters. *Environ. Health Perspect.* 65: 229-235 (1986).



**Greenberg ER, Vessey MP, McPherson K, Doll R, Yeates D.** Body size and survival in premenopausal breast cancer. *Br. J Cancer.* 51(5):691-7 (1985).

**Gronemeyer H, Gustafsson JA, Laudet V.** Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 3(11):950-64 (2004).

**Guillette L, Gross T, Gross D, Ronney A, Percival H.** Gonadal Steroidogenesis in vitro from juvenile alligators obtained from contaminated or control lakes. *Environ. Health Perspect.* 103: 31-36 (1995).

**Gupta, P.K.; Gupta, R.C.** Pharmacology, toxicology and degradation of endosulfan. A Review *Toxicol.* 13:115-130 (1979).

**Güttes, S.; Failing, K.; Neumann, K.; Kleinstein, J.; Georgii, S.; Brunn, H.** Chlororganic pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissue of women with benign and malignant breast disease. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 35: 140-147 (1998).

**Hall DL, Payne LA, Putnam JM, Huet-Hudson YM.** Effect of methoxychlor on implantation and embryo development in the mouse. *Reprod. Toxicol.* 11(5):703-8 (1997).

**Hansen LG.** Stepping backward to improve assessment of PCB congener toxicities. *Environ. Health Perspect.* 106 (Suppl 1):171-89 (1998).

**Harmer C, Staples M, Kavanagh AM.** Evaluation of breast cancer incidence: is the increase due entirely to mammographic screening? *Cancer Causes Control* 10(5):333-7 (1999).

**Hashimoto Y, Moriguchi Y, Oshima H, Nishikawa J, Nishihara T, Nakamura M.** Estrogenic activity of chemicals for dental and similar use in vitro. *J Mater. Sci. Mater. Med.* 11(8):465-468 (2000).

**Hattula ML, Ikkala J, Isomaki M, Maatta K, Arstila AU.** Chlorinated hydrocarbon residues (PCB and DDT) in human liver, adipose tissue and brain in Finland. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh).* 39(5):545-54 (1976).

**Hayes WJ, Laws ER.** Handbook of Pesticides Toxicology. Vol III. New York/London:Academic Press (1991).

**Hebert JR, Augustine A, Barone J, Kabat GC, Kinne DW, Wynder EL.** Weight, height and body mass index in the prognosis of breast cancer: early results of a prospective study. *Int. J Cancer.* 15;42(3):315-8 (1988).

**Helzlsouer, K.J.; Alberg, A.J.; Huang, H.Y.; y col.** Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiol. Prev.* 8: 525-32 (1999).

**Henderson BE, Benton B, Cogsgrove M, Baptista J, Aldrich J, Townsend D, Hart W, Mack TM.** Urogenital tract abnormalities in sons of women treated with diethylstilboestrol. *Pediatrics* 58:505–507 (1976).

**Hens L.** Risk assessment of endocrine disrupters. In: Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Howard CV, editors. *Endocrine disrupters: environmental health and policies*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 171-207 (2001).

**Hernández LM, Fernández MA, Hoyas E, González MJ, García JF.** Organochlorine insecticide and polychlorinated biphenyl residues in human breast milk in Madrid (Spain). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 50:308-15 (1993).

**Hernández LM, Fernández MA, Jiménez B, González MJ.** Organochlorine pollutants in meats and cows milk from Madrid (Spain). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 52:246-53 (1994).

**Herrera A, Arino A, Conchello P, Lazaro R, Bayarri S, Perez-Arquillue C, Garrido MD, Jodral M, Pozo R.** Estimates of mean daily intakes of persistent organochlorine pesticides from Spanish fatty foodstuffs. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 56(2):173-7 (1996).

**Hertz, R.** The estrogen problem-retrospect and prospect. En: *Estrogen in the environment II-Influences on development*. J. A. McLachlan ed. Elsevier/Horth Holland, New York. 1-11 (1985).

**Hines, M.** Surrounded by estrogens? Considerations for neurobehavioral development in human beings. In: *Chemical induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection* (Colborn T, Clement C, eds). Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishing, 261-281 (1992).

**Holford TR, Zheng T, Mayne ST, Zahm SH, Tessari JD, Boyle P.** Joint effects of nine polychlorinated biphenyl (PCB) congeners on breast cancer risk. *Int. J Epidemiol.* 29(6):975-82 (2000).

**Hopenhayn-Rich C, Stump ML, Browning SR.** Regional assessment of atrazine exposure and incidence of breast and ovarian cancers in Kentucky. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 42(1):127-36 (2002).

**Horwitz, K.B.; Koseki, Y.; McGuire, W.L.** Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer : role of estradiol and antiestrogen. *Endocrinol.* 103: 1742-1751 (1978).

**Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL.** Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur. J Pediatr. Surg.* 10(5):304-309 (2000).

**Hotchkiss AK, Ostby JS, Vandenberg JG, Gray LE Jr.** An environmental antiandrogen, vinclozolin, alters the organization of play behavior. *Physiol. Behav.* 79(2):151-6 (2003).



**Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigal EG, Edwards BK.** Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl. Cancer Inst.* 6;93(11):824-42 (2001).

**Hoyer AP, Jørgensen T, Rank F, Grandjean P.** Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study. *BMC Cancer.*1:8 (2001).

**Høyer, A.P.; Gerdes, A-M.; Jørgensen, T.; Fritz, R.; Hartvig, H.B.** Organochlorines, *p53* mutations in relation to breast cancer risk and survival. A Danish cohort case-controls study. *Breast Cancer Res & Treat.* 71: 59-65 (2002).

**Høyer, A.P.; Grandjean, P.; Jørgensen, T.; Brock, J.W.; Hartvig, H.B.** Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 352: 1816-1820 (1998).

**Høyer, A.P.; Jørgensen, T.; Brock, J.W.; Grandjean, P.** Organochlorine exposure and breast cancer survival. *J. Clin. Epidemiol.* 53: 323-330 (2000b).

**Høyer, A.P.; Jørgensen, T.; Fritz, R.; Grandjean, P.** Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study. *BMC Cancer.* 1-8 (2001).

**Høyer, A.P.; Jørgensen, T.; Grandjean, P.; Hartvig, H.B.** Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 11: 177-184 (2000a).

**Hsu JT, Hung HC, Chen CJ, Hsu WL, Ying C.** Effects of the dietary phytoestrogen biochanin A on cell growth in the mammary carcinoma cell line MCF-7. *J Nutr. Biochem.* 10(9):510-7 (1999).

**Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, Willett WC.** Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA.* 5;278(17):1407-11 (1997).

**Huang, Q.; Huang, X.** The effect of benzene hexachloride on mouse sperm. *Zhejiang Yike Daxue Xuebao* 16: 9-12 (1987).

**Hunter, D.J.; Hankinson, S.E.; Laden, F. Colditz, G.A.; Manson, J.E.; Willett, W.C.; Speizer, F.E.; Wolff, M.S.** Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 337: 1253-1258 (1997).

**Hunter, DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS.** Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 337: 1253-1258 (1997).

**IARC.** Polychlorinated Dibenzo-para-dioxins. International Agency for Cancer Research [consultado 13/07/03]. Disponible en: <http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol69/dioxin.html>

**Ibarluzea Jm J, Fernandez MF, Santa-Marina L, Olea-Serrano MF, Rivas AM, Aurrekoetxea JJ, Exposito J, Lorenzo M, Torne P, Villalobos M, Pedraza V, Sasco AJ, Olea N.** Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control.* 15(6):591-600 (2004).

**Imajima, T.** Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatal by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. *J. Pediatr. Surg.* 32:18-21 (1997).

**Imamov O, Morani A, Shim GJ, Omoto Y, Thulin-Andersson C, Warner M, Gustafsson JA.** Estrogen receptor beta regulates epithelial cellular differentiation in the mouse ventral prostate. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 22;101(25):9375-80 (2004).

**Jacobson JL, Jacobson SW.** Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl. J Med.* 335: 783-9 (1996).

**Jaga K, Dharmani C.** Global surveillance of DDT and DDE levels in human tissues. *Int. J Occup. Med. Environ. Health.* 16:7-20 (2003).

**Jalón, M.; Urieta, I.; Macho, M.L.; Azpiri, M.** Vigilancia de la Contaminación Química de los Alimentos en la Comunidad Autónoma del País Vasco. 1992-1995. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz (1997).

**Jandacek RJ, Tso P.** Factors affecting the storage and excretion of toxic lipophilic xenobiotics. *Lipids.* 36(12):1289-305 (2001).

**Jaward FM, Farrar NJ, Harner T, Sweetman AJ, Jones KC.** Passive air sampling of PCBs, PBDEs, and organochlorine pesticides across Europe. *Environ. Sci. Technol.* 1;38(1):34-41 (2004).

**Jensen GE, Clausen J.** Organochlorine compounds in adipose tissue of Greenlanders and southern Danes. *J Toxicol. Environ. Health.* 5(4):617-29 (1979).

**Jenster G, van der Korput HAGM, van Vroonhoven C, van der Kwast TH, Trapman J, Brinkman AO.** Domains of the human androgen receptor involved in steroid binding, transcriptional activation and subcellular localization. *Mol. Endocrinol.* 5:1396-1404 (1991).

**Jin L, Tran DQ, Ide CF, McLachlan JA, arnold SF.** Several synthetic chemicals inhibit progesterone receptor-mediated transactivation in yeast. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 233: 139-146 (1997).

**Jin Lu, Borrás M, Lacroix Marc, Legros N, Leclercq G.** Antiestrogenic activity of two 11  $\beta$ -estradiol derivatives on MCF-7 breast cancer cells. *Steroids* 60: 512-518 (1995).

**John J. Ryan, Arnold Schecter, Raymonde Lizotte, Wing-F. Sun and Lawrence Miller.** Tissue distribution of dioxins and furans in humans from the general population. *Chemosphere* 14(6-7): 929-932 (1985).

**Johnson-Thompson MC, Guthrie J.** Ongoing research to identify environmental risk factors in breast carcinoma. *Cancer*. 1;88(5 Suppl):1224-9 (2000).

**Jones KC, Bennett BG.** Human exposure to environmental polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans: an exposure commitment assessment for 2,3,7,8-TCDD. *Sci Total Environ.* 78:99-116 (1989).

**Jorgenson JL.** Aldrin and Dieldrin: a review of research on their production, environmental deposition and fate, bioaccumulation, toxicology and epidemiology in the United States. *Environ. Health Perspec.* 109: 113-139 (2001).

**Kalantzi OI, Thomas GO, Alcock RE, Stephenson A, Jones KC.** The global distribution of PCBs and organochlorine pesticides in butter. *Environ. Sci. Technol.* 35:1013-8 (2001).

**Kaldas RS & Hughes CL Jr.** Reproductive and general metabolic effects of phytoestrogens in mammals. *Reproductive Toxicology* 3: 81-89 (1989).

**Kanno J, Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W.** The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase 2: coded single-dose studies. *Environ. Health Perspect.* 111(12):1550-8 (2003).

**Kauppinen T, Toikkanen J, Pukkala E.** From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *Am. J Ind. Med.* 33(4):409-17 (1998).

**Kelce WR, Monosson E, Gamcsik MP, Laws SC, Gray LE Jr.** Environmental hormone disruptors: evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 126(2):276-85 (1994).

**Kelce WR, Wilson EM.** Environmental antiandrogens: developmental effects, molecular mechanisms, and clinical implications. *J Mol. Med.* 75(3):198-207 (1997).

**Kelsey JL, Horn-Ross PL.** Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol. Rev.* 15(1):7-16 (1993).

**Kettles MK, Browning SR, Prince TS, Horstman SW.** Triazine herbicide exposure and breast cancer incidence: an ecologic study of Kentucky counties. *Environ. Health Perspect.* 105(11):1222-7 (1997).

**Kim IY, Shin JH, Kim HS, Lee SJ, Kang IH, Kim TS, Moon HJ, Choi KS, Moon A, Han SY.** Assessing estrogenic activity of pyrethroid insecticides using in vitro combination assays. *J Reprod. Dev.* 50(2):245-55 (2004).

**Kinjo J, Tsuchihashi R, Morito K, Hirose T, Aomori T, Nagao T, Okabe H, Nohara T, Masamune Y.** Interactions of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta (III). Estrogenic activities of soy isoflavone aglycones and their metabolites isolated from human urine. *Biol. Pharm. Bull.* 27(2):185-8 (2004).

**Kiparissis Y, Metcalfe TL, Balch GC, Metcalfe CD.** Effects of the antiandrogens, vinclozolin and cyproterone acetate on gonadal development in the Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Aquat. Toxicol.* 29;63(4):391-403 (2003).

**Kirchengast S, Grossschmidt K, Huber J, Hauser G.** Body composition characteristics after menopause. *Coll. Antropol.* 22(2):393-402 (1998).

**Knight DC, Eden JA.** A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obst Gynecol* 87: 897-904 (1996).

**Kostelac D, Rechkemmer G, Briviba K.** Phytoestrogens modulate binding response of estrogen receptors alpha and beta to the estrogen response element. *J Agric. Food Chem.* 17;51(26):7632-5 (2003).

**Kreiss K.** Studies on populations exposed to polychlorinated biphenyls. *Environ. Health Perspect.* 60:193-9 (1985).

**Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelman J, Orentreich N.** Breast cancer and serum organochlorines: A prospective study among white, black and Asian women. *J Natl. Cancer Inst.* 86: 589-599 (1994).

**Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelman J, Orentreich N.** Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J Natl Cancer Inst.* 20;86(8):589-99 (1994).

**Krishnan, A.V.; Stathis, P.; Permuth, S.F.; Tokes, L.; Feldman, D.** Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology* 132: 2279-2286 (1993a).

**Krogh, P.** *Mycotoxins in food.* Academic Press Limited (1987).

**Kuiper, G.G.J.M.; Carlsson B, Grandien K, Enmark, E.; Haggblad J, Nilsson, S.; Gustafsson, J-A.** Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 138: 863 (1997).

**Kuiper, G.G.J.M.; Enmark, E.; Peltö-Huikko, M.; Nilsson, S.; Gustafsson, J-A.** Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93: 5925-5930 (1996).

**Kutz, F.W.; Wood, P.H.; Bottimore, D.P.** Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 120: 1-82 (1991).

**Kyogoku S, Hirohata T, Takeshita S, Nomura Y, Shigematsu T, Horie A.** Survival of breast-cancer patients and body size indicators. *Int. J Cancer* 15;46(5):824-31 (1990).

**L. L. Needham, V. W. Burse, S. L. Head, M. P. Korver, P. C. McClure, J. S. Andrews, Jr. , D. L. Rowley, J. Sung and S. E. Kahn.** Adipose tissue/serum partitioning of chlorinated hydrocarbon pesticides in humans. *Chemosphere* 20:975-980 (1990).

**Laden F, Neas LM, Spiegelman D, Hankinson SE, Willett WC, Ireland K, Wolff MS, Hunter DJ.** Predictors of plasma concentrations of DDE and PCBs in a group of U.S. women. *Environ. Health Perspect.* 107(1):75-81 (1999).

**Laden, F.; Hankinson, S.E.; Wolff, M.S.; Colditz, G.A.; Willett, W.C., Speizer, F.E.; Hunter, D.J.** Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: An extended follow-up in the Nurses'Health Study. *Int. J. Cancer.* 91:568-574 (2001).

**Lanting CI, Huisman M, Muskiet FA, van der Paauw CG, Essed CE, Boersma ER.** Polychlorinated biphenyls in adipose tissue, liver, and brain from nine stillborns of varying gestational ages. *Pediatr Res.* 44(2):222-5 (1998).

**Laug EP, Fitzburgh OG.** 2,2-Bis (p-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT) in the tissues of the rat following oral ingestion for periods of six months to two years. *J Pharmac. Exp. Ther.* 98:268-273 (1946).

**Lázaro R, Herrera A, Ariño A, Conchello MP, Bayarri S.** Organochlorine pesticide residues in total diet samples from Aragón (Northeastern Spain). *J Agric. Food Chem.* 44: 2742-7 (1996).

**Lazaro R, Herrera A, Conchello MP, Arino AA, Bayarri S, Yague C, Peiro JM.** Levels of selected polychlorinated biphenyl congeners in total diet samples from Aragón, Spain. *J Food Prot.* 62:1054-8 (1999).

**Le Bail JC, Varnat F, Nicolas JC, Habrioux G.** Estrogenic and antiproliferative activities on MCF-7 human breast cancer cells by flavonoids. *Cancer Lett.* 130: 209-216 (1998).



**Leclercq G, Legros N, Piccart MJ.** Accumulation of a non-binding form of estrogen receptor in MCF-7 cells under hydroxytamoxifen treatment. *J Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 41(3-8):545-52 (1992).

**Lee ES, Forthofer RN, Lorimer RJ.** Analyzing Complex Survey Data: Sage University Paper Series on Quantitative Applications in the Social Sciences Number 07-071. Newbury Park, Calif, Sage, (1989).

**Lemmen JG, Arends RJ, van der Saag PT, van der Burg B.** In vivo imaging of activated estrogen receptors in utero by estrogens and bisphenol A. *Environ. Health Perspect.* 112(15):1544-9 (2004).

**Leto S, Frensilli FJ.** Changing parameters of donor semen. *Fertil Steril* 36:766-770 (1981)

**Levine, R.** Recognized and possible effects of pesticides in humans. En. *Handbook of Pesticide Toxicology.* W. J. Hayes and E.R. Laws eds. Academic Press. San Diego. 275-360 (1991).

**Liem AK, Furst P, Rappe C.** Exposure of populations to dioxins and related compounds. *Food Addit. Contam.*17(4):241-59. Review (2000).

**Lilienthal, H.; Winneke, G.** Sensitive periods for behavioral toxicity of polychlorinated biphenyls: determination by cross-fostering in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 17: 368-375 (1991).

**Liljegren, G.; Hardell, L.; Lindström, G.; Dahl, P.; Magnuson, A.** Case-control study on breast cancer and adipose tissue concentrations of congener specific polychlorinated biphenyls, DDE and hexachlorobenzene. *Eur. J. Cancer. Prev.* 7: 135-140 (1998).

**Lin CY, Strom A, Vega VB, Kong SL, Yeo AL, Thomsen JS, Chan WC, Doray B, Bangarusamy DK, Ramasamy A, Vergara LA, Tang S, Chong A, Bajic VB, Miller LD, Gustafsson JA, Liu ET.** Discovery of estrogen receptor alpha target genes and response elements in breast tumor cells. *Genome Biol.* 5(9):R66. (2004).

**Lippman, M.E.; Huff, K.K.; Jakesz, R.; y col.** Estrogens regulate production of specific growth factors in hormone-dependent human breast cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 464: 11-16 (1986).

**Lobaccaro C, Pons JF, Duchesne MJ, Auzou G y cols.** Steroidal affinity labels of the estrogen receptor.3. Estradiol 11 beta-n-alkyl derivatives bearing a terminal electrophilic group: antiestrogenic and cytotoxic proprieties. *J Med. Chem.* 40: 2217-2227 (1997).

**London L, de GS, Wesseling C, Kisting S, Rother HA, Mergler D.** Pesticide usage and health consequences for women in developing countries: out of sight, out of mind? *Int. J Occup. Environ. Health* 8(1):46-59 (2002).

**Long GL, Winefordner JD.** Limit of detection. A closer look at the IUPAC definition. *Anal. Chem.* 55: 712-724 (1983).

**Longnecker MP, Rogan WJ, Lucier G.** The human health effects of DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) and PCBS (polychlorinated biphenyls) and an overview of organochlorines in public health. *Annu. Rev. Public Health.* 18:211-44 (1997).

**Longnecker, M.P.; Berlin, J.A.; Orza, M.J.; Chalmers, T.C.** A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA.* 260: 652-656 (1998).

**López- Carrillo, L.; Torres-Sánchez, L.; López-Cervantes, M.; Blair, A.; Cebrián, M.E.; Uribe, M.** The adipose tissue to serum dichlorodiphenyldichloroethane (DDE) ratio: some methodological considerations. *Environ. Res.* 81(2):142-5 (1999).

López-Carrillo L, Blair A, López-Cervantes M, Cebrián M, Rueda C, Reyes R, Mohar A, Bravo J. **Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: A case-control study from Mexico.** *Cancer Res.* 57, 3728-3732 (1997).

**López-Navarrete E.** Exposición a xenobióticos estrogénicos y alteraciones congénitas de la anatomía del aparato genital masculino. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (2001).

**Lovejoy JC.** The influence of sex hormones on obesity across the female life span. *J Womens Health.* 7(10):1247-56 (1998).

**Lubahn DB, Brown TR, Simental JA, Higgs HN, Migeon CJ, Wilson EM, French FS.** Sequence of the intron/exon junctions of the coding region of the human androgen receptor gene and identification of a point mutation in a family with complete androgen insensitivity. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 86: 9534-9538 (1989).

**Lubahn DB, Joseph DR, Sar M, Tan J-A, Higgs HN, Larson RE, French FS, Wilson EM.** The human androgen receptor: complementary deoxyribonucleic acid cloning, sequence analysis and gene expression in prostate. *Mol. Endocrinol.* 2:1265-1275 (1988).

**Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, Willard HF, French FS, Wilson EM.** Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. *Science* 240:327-330 (1988).

**Magnusson C, Baron J, Persson I, Wolk A, Bergstrom R, Trichopoulos D, Adami HO.** Body size in different periods of life and breast cancer risk in post-menopausal women. *Int. J Cancer* 30;76(1):29-34 (1998).

---

**Mahtani MM, Lafrenier RG, Kruse TA, Willard HF.** An 18-locus linkage map of the pericentromeric region of the human X chromosome: genetic framework for apping Xlinked disorders. *Genomics* 10:849–857 (1991).

**Maier-Bode, H.** Properties, effect residues and analytics of the insecticide endosulfan. *Residue Rev.* 22: 1-44 (1968).

**Makela SI, Pylkkanen LH, Santti RS, Adlercreutz H.** Dietary soybean may be antiestrogenic in male mice. *J Nutr.* 125(3):437-45 (1995).

**Mäkelä, S.; Davis,V.L.; Tally, W.C.; Korkman, J.; Salo, L.; Vihko, R.; Santti, R.; Korach, K.S.** Dietary estrogens act through estrogen receptor- mediated processes and show no antiestrogenicity in cultured breast cancer cells. *Environ. Health Perspect.* 102 (6-7): 572-8 (1994).

**Mäkelä, S.; Santti, R.; Salo, L.; McLachlan, J.A.** Phytoestrogens are partial estrogen agonist in the adult male mouse. *Environ. Health Perspect.* 103 (7): 123-7 (1995).

**Martí J, Antó JM, Santamaría J, Grimalt JO, Olea N, Porta M, y col.** Documentos de la IV Conferencia sobre Disruptores Endocrinos (Barcelona, 26-27.11.1999). *Quadern CAPS* 29:5-67 (2000).

**Martí Lloret JB, Prats Rico D, Mas Selles ME.** Contaminación por organoclorados en tejido adiposo humano. Primeras Jornadas Nacionales sobre Hexaclorobenceno; 1988, mayo 23-24. Libro de actas. Barcelona: Promociones y publicaciones Universitarias (PPU), p. 141-7 (1990).

**Martínez E, Romanos A, Praena M, Repetto M, Martínez D.** Compuestos organoclorados: relación de niveles sanguíneos en madres y recién nacidos y en leche materna con parámetros maternos y de lactantes. Estudio en la provincia de Huelva. *An. Esp. Pediatr.* 38:493-8 (1993).

**Martinez MP, Angulo R, Pozo R, Jodral M.** Organochlorine pesticides in pasteurized milk and associated health risks. *Food Chem. Toxicol.* 35: 621-624 (1997).

**Mathur, V.; Bhatnagar, P.; Sharma, R.G.; Acharya, V.; Sexana, R.** Breast cancer incidence and exposure to pesticides among women originating from Jaipur. *Environ. Int.* 28: 331-336 (2002).

**Matsumura F.** Toxicology of Insecticides. New York:Plenum (1985;8).

**MacDougall D, Amore FJ, Cox GV, Crosby DG.** Guidelines for data acquisition and data quality evaluation in environmental chemistry. *Anal. Chem.* 52: 2242-2249 (1980).

**McGary S, Henry PF, Ottinger MA.** Impact of vinclozolin on reproductive behavior and endocrinology in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Environ. Toxicol. Chem.* 20(11):2487-93 (2001).

**Medina MB, Sherman JT.** High performance liquid chromatographic separation of anabolic oestrogens and ultraviolet detection of 17 beta-oestradiol, zeranol, diethylstilboestrol or zearalenone in avian muscle tissue extracts. *Food Addit. Contam.* 3(3):263-72 (1986).

**Mendoça, G.A.S.; Eluf-Neto, J.; Andrada-Serpa, M.J.; Carmo, P.A.O.; Barreto, H.H.C.; Inomata, O.N.K.; Kussumi, T.A.** Organochlorines and breast cancer: A case-control study in Brazil. *Int. J. Cancer.* 83: 596-600 (1999).

**Mihovec-Grdic, M.; Smit, Z.; Puntaric, D.; Bosnir, J.** Phthalates in underground waters of Zagreb area. *Croat. Med. J.* 43: 493-497 (2002).

**Miller, W.R.; Sharpe, R.M.** Environmental oestrogens and human reproductive cancers. *Endocrine-related cancer* 5:69-96 (1998).

**Millikan, R.; DeVoto, E.; Duell, E.J.; Tse, C-K.; Savitz, D.A.; Beach, J.; Edmiston, S.; Jackson, S.; Newman, B.** Dichlorodiphenyldichloroethene, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among african-american and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 9: 1233-1240 (2000).

**Mizokami A, Chang C** Induction of translation by the 5'-untranslated region of human androgen receptor mRNA. *J Biol. Chem.* 269:25655-25659 (1994).

**Molina C.** Residuos de insecticidas organoclorados en tejidos grasos de la poblacion no expuesta de la region de Murcia. Tesis Doctoral. Universidad de Murcia (1994)

**Monosson E, Kelce WR, Lambright C, Ostby J, Gray LE Jr.** Peripubertal exposure to the antiandrogenic fungicide, vinclozolin, delays puberty, inhibits the development of androgen-dependent tissues, and alters androgen receptor function in the male rat. *Toxicol. Ind. Health.* 15(1-2):65-79 (1999).

**Moore R W, Peterson R E.** Reproductive and developmental toxicity of polychlorinated biphenyls: to what extent are the effects aryl hydrocarbon receptor-independent? *Comments Toxicol.* 5 (4-5): 347-366 (1996).

**Moore, R. W.; Rudy, T.A.; Lin, T-M.; Ko, K.; Peterson, R.E.** Abnormalities of sexual development in male rats with *in Utero* and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate. *Environ. Health. Perspect.* 109: 229-237 (2001).

**Moreno Frias M, Garrido Frenich A, Martinez Vidal JL, Mateu Sanchez M, Olea F, Olea N.** Analyses of lindane, vinclozolin, aldrin, p,p'-DDE, o,p'-DDT and p,p'-DDT in human serum using gas chromatography with electron capture detection and tandem mass spectrometry. *J Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 760:1-15 (2001).

**Morgan DP, Roan CC, Paschal EH.** Transport of DDT, DDE, and dieldrin in human blood. *Bull Environ. Contam. Toxicol.* 8(6):321-6 (1972).

**Morrison AS, Lowe CR, MacMahon B, Warram JH Jr, Yuasa S.** Survival of breast cancer patients related to incidence risk factors. *Int. J Cancer* 15;9(3):470-6 (1972).

**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.** Exposures associated with serum organochlorine levels among postmenopausal women from western New York State. *Am. J. Ind. Med.* 41: 102-110 (2002).

**Moysich, K.B.; Ambrosone, C.B.; Vena, J.E.; Shields, P.G.; Mendola, P.; y col.** Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 7:181-188 (1998).

**Mueller SO, Simon S, Chae K, Metzler M, Korach KS.** Phytoestrogens and Their Human Metabolites Show Distinct Agonistic and Antagonistic Properties on Estrogen Receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) and ER $\beta$  in Human Cells. *Toxicol Sci.* 81(2):530-531 (2004).

**Muller WF, Hobson W, Fuller GB, Knauf W, Coulston F, Korte F.** Endocrine effects of chlorinated hydrocarbons in rhesus monkeys. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2(2):161-172 (1978).

**Murphy RS, Kutz FW, Strassman SC.** Selected pesticide residues or metabolites in blood and urine specimens from a general population survey. *Environ. Health Perspect.* 48:81-86 (1983).

**Muscat JE, Britton JA, Djordjevic MV, Citron ML, Kemeny M, Busch-Devereaux E, Pittman B, Stellman SD.** Adipose concentrations of organochlorine compounds and breast cancer recurrence in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 12(12):1474-8 (2003).

**Mussalo-Rauhamaa H, Hasanen E, Pyysalo H, Antervo K, Kauppila R, Pantzar P.** Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. *Cancer* 66(10):2124-8 (1990).

**Mylchreest, E.** Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to di (n-butyl)phthalate: an antiandrogenic mechanism. *Toxicol. Sci.* 43: 47 (1998).

**Nagtegaal, M.; Ternes, T.A.; Baumann, W.; Nagel, R.** UV filtersubstanzen in wasser and fischen. UWSF-Z Umwetchem Ökotox 9: 79-86 (1997).

**Navarro S, Oliva J, Barba A, Navarro G, Garcia MA, Zamorano M.** Evolution of chlorpyrifos, fenarimol, metalaxyl, penconazole, and vinclozolin in red wines elaborated by carbonic maceration of Monastrell grapes. J Agric. Food Chem. 48(8):3537-41 (2000).

**Nelson CMK, Bunge RG.** Semen analysis: evidence for changing parameters of male fertility potential. Fertil Steril 25:503-50 (1974)

**Newbold RR.** Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol. Toxicol Appl Pharmacol. 199(2):142-50 (2004).

**Newman SC, Lees AW, Jenkins HJ.** The effect of body mass index and oestrogen receptor level on survival of breast cancer patients. Int. J Epidemiol. 26(3):484-90 (1997).

**Newman SC, Miller AB, Howe GR.** A study of the effect of weight and dietary fat on breast cancer survival time. Am. J Epidemiol. 123(5):767-74 (1986).

**Nikov, G.N.; Hopkins, N.E.; Boue, S.; Alworth, W.L.** Interactions of dietary estrogens with human estrogen receptors and the effect on estrogen receptor-estrogen response element complex formation. Environ. Health Perspect. 108: 867-872 (2000).

**Norgil Damgaard I, Main KM, Toppari J, Skakkebaek NE.** Impact of exposure to endocrine disrupters in utero and in childhood on adult reproduction. Best Pract Res Clin Endocrinol. Metab. 16(2):289-309 (2002).

**Ogner, G; Schnitzer M.** Humic substances: fulvic acid-dialkyl phthalate complexes and their role in pollution. Science 170: 317-8 (1970).

**Ohi, G.** Endocrine disrupting chemicals and carcinogenicity Gan To Kagaku Ryoho 26(3): 263-268 (1999).

**Ohmiya Y, Nakai K.** Effect of starvation on excretion, distribution and metabolism of DDT in mice. Tohoku J Exp. Med. 122(2):143-53 (1977).

**Olaya-Contreras P, Rodriguez-Villamil J, Posso-Valencia HJ, Cortez JE.** Organochlorine exposure and breast cancer risk in Colombian women. Cad Saude Publica 14 :125-32 (1998).

**Olea N, Barba A, Lardelli P, Rivas A, Olea-Serrano MF.** Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. Toxicol. Industrial Health 15:151-8 (1999).

**Olea N, Fernández MF, Araque P, Olea Serrano F.** Perspectivas en disrupción endocrina. *Gac Sanit.* 16:261-7 (2002).

**Olea N, Fernandez MF, Rivas A, Olea-Serrano MF.** Estrogenicity of surfactants. Analysis and Fate of surfactants in the Aquatic Environment. *Comprehensive Analytical Chemistry.* Elsevier Science Ltd, 887-911 (2003).

**Olea N, Fernández MF, Rivas.** Evaluación de la disrupción endocrina. En: De la Peña E, Gómez E, editores. *Evaluación toxicológica de los plaguicidas y la sanidad ambiental.* Murcia: Monografía SESA/AET, p. 89-97 (2000).

**Olea N, Olea Serrano M.F.** Estrogens and the environment. *Cancer prevention J.* 5: 1-6 (1996).

**Olea N, Olea-Serrano MF, Lardelli-Claret P, Rivas A, Barba-Navarro A.** Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. *Toxicol. Ind. Health* 15: 151-158 (1999).

**Olea N, Pulgar R, Pérez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, Pedraza V, Soto AM, Sonnenschein C.** Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ. Health Perspect.* 104: 298-305 (1996).

**Olea N.; Barba, A.; Lardelli, P.; Rivas, A.; Olea-Serrano, M.F.** Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. *Toxicol. Industrial Health* 15: 151-158 (1999b).

**Olea, N.; Olea-Serrano, M.F.** Estrogens and the environment. *Cancer Prevention J.* 5: 1-6, (1996a).

**Olea, N.; Pazos, P.; Fernández M.F.; Rivas, A.; Olea-Serrano, M.F.; Pedraza, V.** Phyto and mycoestrogens (Xenoestrogens) as a preventable cause of breast cancer. *Med. Biol. Environ. Int. J.* 27(1): 55-60 (1999a).

**Oliva J, Navarro S, Barba A, Navarro G, Salinas MR.** Effect of pesticide residues on the aromatic composition of red wines. *J Agric. Food Chem.* 47(7):2830-6 (1999).

**Olsen CM, Meussen-Elholm ET, Samuelsen M, Holme JA, Hongslo JK.** Effects of the environmental oestrogens bisphenol A, tetrachlorobisphenol A, tetrabromobisphenol A, 4-hydroxybiphenyl and 4,4'-dihydroxybiphenyl on oestrogen receptor binding, cell proliferation and regulation of oestrogen sensitive proteins in the human breast cancer cell line MCF-7. *Pharmacol. Toxicol.* 92(4):180-8 (2003).

**Osborne, C.K.; Hobbs, K.; Trent, J.** Biological differences among MCF-7 human breast cancer cell lines from different laboratories. *Breast Cancer Res. Treat.* 9: 111-121 (1987).

**Otludil B, Cengiz EI, Yildirim MZ, Unver O, Unlu E.** The effects of endosulfan on the great ramshorn snail *Planorbis corneus* (Gastropoda, Pulmonata): a histopathological study. *Chemosphere* 56(7):707-16 (2004).

**Ousterhout J, Struck RF, Nelson JA.** Estrogenic activities on methoxychlor metabolites. *Biochem Pharmacol.*30(20):2869-71 (1981).

**Owens JW, Ashby J.** Critical review and evaluation of the uterotrophic bioassay for the identification of possible estrogen agonists and antagonists: in support of the validation of the OECD uterotrophic protocols for the laboratory rodent. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Crit. Rev. Toxicol.* 32(6):445-520 (2002).

**Owens W, Ashby J, Odum J, Onyon L.** The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase 2: dietary phytoestrogen analyses. *Environ. Health Perspect.* 111(12):1559-67 (2003).

**Ozaki A, Yamaguchi Y, Okamoto A, Kawai N.** Determination of alkylphenols, bisphenol A, benzophenone and phthalates in containers of baby food, and migration into food simulants. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi.* 43(4):260-6 (2002).

**Page DL.** Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types. *Am. J Surg. Pathol.* 15(4):334-49 (1991).

**Palmieri C, Saji S, Sakaguchi H, Cheng G, Sunter A, O'Hare MJ, Warner M, Gustafsson JA, Coombes RC, Lam EW.** The expression of oestrogen receptor (ER)-beta and its variants, but not ERalpha, in adult human mammary fibroblasts. *J Mol. Endocrinol.* 33(1):35-50 (2004).

**Parham FM, Kohn MC, Matthews HB, DeRosa C, Portier CJ.** Using structural information to create physiologically based pharmacokinetic models for all polychlorinated biphenyls. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 144(2):340-7 (1997).

**Park D, Minor MD, Propper CR.** Toxic response of endosulfan to breeding and non-breeding female mosquitofish. *J Environ. Biol.* 25(2):119-24 (2004).

**Parkin DM.** Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2(9):533-43 (2001).

**Pauwels A, Covaci A, Weyler J, Delbeke L, Dhont M, De Sutter P, D'Hooghe T, Schepens PJ.** Comparison of persistent organic pollutant residues in serum and adipose tissue in a female population in Belgium, 1996-1998. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 39(2):265-70 (2000).



**Pazos, P.; Olea-Serrano, M.F.; Zuluaga, A.; Olea, N.** Endocrine Disrupting Chemicals: Xenoestrogens. *Med. Biol. Environ Int. J.* 26:41-47 (1998a).

**Pazos, P.; Pérez, P.; Rivas, A.; Nieto, R.; Botella, B.; Crepo, J.; Olea-Serrano, M.F.; Fernández, M.F.; Expósito, J.; Olea, N.; Pedraza, V.** Development of a marker of estrogenic exposure in breast cancer patients. In: *Reproductive Toxicology: In vitro Germ Cell Developmental Toxicology, from Science to Social and Industrial Demand*. Ed. J. del Mazo, Plenum Publishing Co. Plenum Press, New York, NY. pp 29-40 (1998).

**Peacock SL, White E, Daling JR, Voigt LF, Malone KE.** Relation between obesity and breast cancer in young women. *Am. J Epidemiol.* 15;149(4):339-46 (1999).

**Peeters PH, Keinan-Boker L, van der Schouw YT, Grobbee DE.** Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Res. Treat.* 77(2):171-83 (2003).

**Pelletier C, Despres JP, Tremblay A.** Plasma organochlorine concentrations in endurance athletes and obese individuals. *Med. Sci. Sports Exerc.* 34(12):1971-5 (2002).

**Pelletier C, Imbeault P, Tremblay A.** Energy balance and pollution by organochlorines and polychlorinated biphenyls. *Obes. Rev.* 4(1):17-24 (2003).

**Pérez de Ciriza JA, Samanes A, Gil E, Fraile P, Garisoain V, Martínez C.** Estudio de plaguicidas organoclorados en suero de aplicadores. *Primeras Jornadas Nacionales sobre Hexaclorobenceno; 1988, mayo 23-24. Libro de actas. Barcelona: Promociones y Publicaciones Universitarias (PPU); p. 123-30 (1990).*

**Perez P, Pulgar R, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Rivas A, Metzler M, Pedraza V, Olea N.** The estrogenicity of bisphenol-A related diphenylalkanes with various substituents at the central carbon and the hydroxy groups. *Environ. Health Perspect.* 106:167-174 (1998).

**Pérez, M.; Broto, F.; Cornellas, L.; Díaz-Ferrero, J.** Estudio de la concentración de di(2-etilhexil)ftalato en hemoderivados almacenados en bolsas de PVC. *Libro de abstracts de la V Conferencia Nacional de Disruptores Endocrinos. Madrid (2001).*

**Pérez, P.; Pulgar, R.; Olea-Serrano, M.F.; Villalobos M.; Rivas, A.; Metzler, M.; Pedraza V.; Olea, N.** The estrogenicity of bisphenol-A related diphenylalkanes with various substituents at the central carbon and the hydroxy groups. *Environ. Health Perspect.* 106: 167-174 (1998).

**Petreas M, Smith D, Hurley S, Jeffrey SS, Gilliss D, Reynolds P.** Distribution of persistent, lipid-soluble chemicals in breast and abdominal adipose tissues: lessons learned from a breast cancer study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 13(3):416-24 (2004).

**Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW, Bernert JT Jr, Henderson LO, Needham LL.** Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: effects of fasting and feeding. *Arch Environ. Contam. Toxicol.* 18(4):495-500 (1989).

**Physicians for Social Responsibility.** Environmental endocrine disruptors. What health care providers should know [consultado 04/02/2002]. Disponible en: <http://www.psrus.org/enddisprimer.pdf>. Frequently asked questions about endocrine disruptors [consultado 04/02/2002]. Disponible en: <http://www.psrus.org/endofs.htm>. International effort would phase out 12 toxins [consultado 04/02/2002]. Disponible en: <http://www.psrus.org/popsmonitor.pdf>.

**Pike LA.** The pill and cancer--IPPF response. *IPPF Med. Bull.* 17(6):1-2 (1983).

**Polischuk SC, Letcher RJ, Norstrom RJ, Ramsay MA.** Preliminary results of fasting on the kinetics of organochlorines in polar bears (*Ursus maritimus*). *Sci. Total Environ.* 15;160-161:465-72 (1995).

**Pollan M.** Breast cancer in women and occupation. A review of the evidence. *Gac. Sanit.* 15 Suppl 4:3-22 (2001).

**Porta M, Kogevinas M, Zumeta E, Sunyer J, Ribas-Fito N, Ruiz L, Jarrod M, Vioque J, Alguacil J, Martin P, Malats N, Ayude D.** Concentrations of persistent toxic compounds in the Spanish population: a puzzle without pieces and the protection of public health. *Gac Sanit.* 16(3):257-66. Review (2002).

**Porta M, Malats N, Jarrod M, Grimalt JO, Rifà J, Carrato A, y col.** Serum concentrations of organochlorine compounds and *K-ras* mutations in exocrine pancreatic cancer. *Lancet* 354:2125-9 (1999).

**Porta M.** Role of organochlorine compounds in the etiology of pancreatic cancer: a proposal to develop methodological standards. *Epidemiology* 12:272-6 (2001).

**Porta, M.; Kogevinas, M.; Zumeta, E.; Sunyer, J.; Ribas-Fito, N.** Concentración de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gac. Sanit.* 16(3): 257-266 (2002).

**Pozo Lora R, Polo Villar LM, Jodral Villarejo M, Herrera Marteache A.** Hexachlorobenzene in Spanish margarines. *Rev Sanid Hig Publica (Madr).* 57(1-2):75-80 (1983).

**Pulgar R, Olea-Serrano MF, Novillo-Fertrell A, Rivas A, Pérez P, Olea N.** Determination of bisphenol A and oligomers in dental epoxy resins by high performance liquid chromatography. *Environ. Health Perspect.* 108: 21-27 (2000).

**Quarmby VE, Kempainen JA, Sar M, Lubahn DB, French FS, Wilson EM.** Expression of recombinant androgen receptor in cultured mammalian cells. *Mol. Endocrinol.* 4: 1399–1407 (1990).

**Quintana J, Marti I, Ventura F.** Monitoring of pesticides in drinking and related waters in NE Spain with a multiresidue SPE-GC-MS method including an estimation of the uncertainty of the analytical results. *J Chromatogr. A.* 14;938(1-2):3-13 (2001).

**Ralph JL, Orgebin-Crist MC, Lareyre JJ, Nelson CC.** Disruption of androgen regulation in the prostate by the environmental contaminant hexachlorobenzene. *Environ. Health Perspect.* 111(4):461-6 (2003).

**Rama DB, Jaga K.** Pesticide exposure and cholinesterase levels among farm workers in the Republic of South Africa. *Sci. Total Environ.* 29;122(3):315-9 (1992).

**Rankin GO, Teets VJ, Nicoll DW, Brown PI.** Comparative acute renal effects of three N-(3,5-dichlorophenyl)carboximide fungicides: N-(3,5-dichlorophenyl)succinimide, vinclozolin and iprodione. *Toxicology* 16;56(3):263-72 (1989).

Reddy ,JK; Reddy, MK; Usman, MI; Lalwani ND; Rao MS. **Comparison of hepatic peroxisome proliferative effect and its implication for hepatocarcinogenicity of phthalate esters, di(2-ethylhexyl) phthalate, and di(2-ethylhexyl) adipate with a hypolipidemic drug.** *Environ. Health Perspect.* 65:317-27 (1986).

**Reid, E.E.; Wilson, E.** The relation of estrogenic activity to structure in some 4,4'-dihydroxy diphenylmethanes. *J. Am. Chem. Soc.* 66: 967-968 (1944).

**Report of the Proceedings of the European Workshop on the Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and Wildlife,** 2-4 Dec 1996, Weybridge, United Kingdom, 1996. Geneva: UNEP, 1996. Consulta: <http://irptc.unep.ch/pops> [citado 1 Noviembre 2000].

**Rhainds M, Levallois P, Dewailly E, Ayotte P.** Lead, mercury, and organochlorine compound levels in cord blood in Quebec, Canada. *Arch. Environ. Health.* 54(1):40-7 (1999).

**Ribas-Fito N, Sunyer J, Sala M, Grimalt JO.** Changes in concentrations of organochloride compounds in women from Flix, Tarragona [Spain] *Gac. Sanit.* 17(4):309-11 (2003).

**Rivas A, Fernández MF, Cerrillo I, Ibarluzea J, Olea-Serrano MF, Pedraza V, Olea N.** Human exposure to endocrine disrupters: Standardisation of a marker of estrogenic exposure in adipose tissue. *APMIS* 109:1-13 (2001).

**Rivas A, Lacroix M, Olea-Serrano F, Laios I, Leclercq G, Olea N.** Estrogenic effect of a series of bisphenol analogues on gene and protein expression in MCF-7 breast cancer cells. *J Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 82:45-53 (2002).

**Rivas, A.; Olea, N.; Olea-Serrano, M.F.** Human exposure to endocrine-disrupting chemicals: assessing the total estrogenic xenobiotic burden. *Trends. Analytical Res.* 16: 613-619 (1997).

**Robinson PE, Mack GA, Remmers J, Levy R, Mohadjer L.** Trends of PCB, hexachlorobenzene, and beta-benzene hexachloride levels in the adipose tissue of the U.S. population. *Environ. Res.* 53(2):175-192 (1990).

**Robinson, A.K.; Sirbasku, D.A.; Stancel, G.M.** DDT supports the growth of an estrogen-responsive tumor. *Toxicology Letter.* 17: 109-113 (1985).

**Romieu, I.; Hernandez-Avila, M.; Lazcano-Ponce E.; Weber, J.P.; Dewailly, E.** Breast cancer, lactation history, and serum organochlorines. *Am. J. Epidemiol.* 152: 363-370 (2000).

**Rostgaard K, Vaeth M, Holst H, Madsen M, Lynge E.** Age-period-cohort modelling of breast cancer incidence in the Nordic countries. *Stat Med.* 15;20(1):47-61 (2001).

**Rurainski, R.D.; Theiss, H.J.; Zimmermann W.** Über das Vorkommen von natürlichen und synthetischen Östrogenen im Trinkwasser. *Gwf-Wasser/Abwasser.* 118: 287-291 (1977).

**Rylander L, Stromberg U, Hagmar L.** Lowered birth weight among infants born to women with a high intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Chemosphere* 40: 1255-1262 (2000).

**Saarinen NM, Huovinen R, Warri A, Makela SI, Valentin-Blasini L, Sjöholm R, Ammala J, Lehtila R, Eckerman C, Collan YU, Santti RS.** Enterolactone inhibits the growth of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinomas in the rat. *Mol. Cancer Ther.* 1(10):869-76 (2002).

**Safe, S.; Safe, L.; Mullin, M.** Polychlorinated biphenyls (PCBs)-congener-specific analysis of a commercial mixture and human milk extract. *J. Agric. Food Chem.* 33: 24-29 (1985).

**Sala M, Ribas-Fitó N, Cardo E, De Muga ME, Marco E, Mazón C, y col.** Levels of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds in cord blood: exposure across placenta. *Chemosphere* 43:895-901 (2001).

**Sala M, Sunyer J, Herrero C, Ozalla D, To-Figueras J, Grimalt J.** Association of hexachlorobenzene serum levels with gammaglutamyl transpeptidase and other biomarkers of early effects in humans. *Occup. Environ. Med.* 58:172-7 (2001).

**Sala M, Sunyer J, Otero R, Santiago-Silva M, Camps C, Grimalt J.** Organochlorine in the serum of inhabitants living near an electrochemical factory. *Occup. Environ. Med.* 56(3):152-8 (1999).

**Sala M, Sunyer J, Otero R, Santiago-Silva M, Camps C, Grimalt JO.** Organochlorine compound concentration in the serum of inhabitants living near an electrochemical factory. *Occup. Environ. Medicine* 56:152-8 (1999).

**Salama AM, Bakry NM, Abou-Donia MB.** A review article on placental transfer of pesticides. *J Occup. Med. Toxicol.* 2:383-397 (1993).

**Sarcinelli PN, Pereira AC, Mesquita SA, Oliveira-Silva JJ, Meyer A, Menezes MA, Alves SR, Mattos RC, Moreira JC, Wolff M.** Dietary and reproductive determinants of plasma organochlorine levels in pregnant women in Rio de Janeiro. *Environ. Res.* 91(3):143-50 (2003).

**Sasco AJ.** Breast cancer and the environment. *Horm. Res.* 60 Suppl 3:50 (2003).

**Satoh K, Ohyama K, Aoki N, Iida M, Nagai F.** Study on anti-androgenic effects of bisphenol a diglycidyl ether (BADGE), bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and their derivatives using cells stably transfected with human androgen receptor, AR-EcoScreen. *Food Chem. Toxicol.* 42(6):983-93 (2004).

**Sawaya WN, al-Awadhi FA, Saeed T, al-Omair A, Ahmad N, Husain A, Khalafawi S, al-Omirah H, Dashti B, al-Amiri H, al-Saqer J.** Kuwait's total diet study: dietary intake of organochlorine, carbamate, benzimidazole and phenylurea pesticide residues. *J AOAC Int.* 82(6):1458-65 (1999).

**Scanga CB, Verde TJ, Paolone AM, Andersen RE, Wadden TA.** Effects of weight loss and exercise training on natural killer cell activity in obese women. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30(12):1666-71 (1998).

**Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, Cox CE.** Abdominal obesity and breast cancer risk. *Ann. Intern. Med.* 112(3):182-6 (1990).

**Schechter A, Kassis I, Papke O.** Partitioning of dioxins, dibenzofurans, and coplanar PCBS in blood, milk, adipose tissue, placenta and cord blood from five American women. *Chemosphere* 37(9-12):1817-23 (1998).

**Schechter A, Toniolo P, Dai LC, Thuy LT, Wolff MS.** Blood levels of DDT and breast cancer risk among women living in the north of Vietnam. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 33(4):453-6 (1997).

**Scheele JS.** A comparison of the concentrations of certain pesticides and polychlorinated hydrocarbons in bone marrow and fat tissue. *J Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 17(1):65-68 (1998).

**Schepens PJ, Covaci A, Jorens PG, Hens L, Scharpe S, Van Larebeke N.** Surprising findings following a Belgian food contamination with polychlorobiphenyls and dioxins. *Environ. Health Perspect.* 109:101-3 (2001).

**Schildkraut JM, Demark-Wahnefried W, DeVoto E, Hughes C, Laseter JL, Newman B.** Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 8(2):179-83 (1999).

**Schiliro T, Pignata C, Fea E, Gilli G.** Toxicity and estrogenic activity of a wastewater treatment plant in Northern Italy. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 47(4):456-62 (2004).

**Schlumpf, M.; Cotton, B.; Conscience, M.; Haller, V.; Steinmann, B.; Lichtensteiger, W.** *In Vitro* and *in Vivo* estrogenicity of UV screens. *Environ. Health Perspect.* 109: 239-244 (2001).

**Schutt, D.A.** The effect of plant oestrogens on animal reproduction. *Endeavor* 35: 110-113 (1976).

Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (SCTEE). Report on an opinion on human and wildlife health effects of endocrine disrupting chemicals; with emphasis on wildlife and on ecotoxicology test methods. Bruselas: Directorate General for Consumer Policy and Consumer Health Protection (1999).

**Scowen, P.** The facts about the phthalates scare. *Prof. Care Mother Child* 6: 126-127 (1996).

**Scribner, J.D. Mottet, N.K.** DDT acceleration of mammary gland tumors induced in the male Sprague-Dawley rat by 2-acetamidophenanthrene. *Carcinogenesis* 2: 1235-1238 (1981).

**Senie RT, Rosen PP, Rhodes P, Lesser ML, Kinne DW.** Obesity at diagnosis of breast carcinoma influences duration of disease-free survival. *Ann. Intern. Med.* 1;116(1):26-32 (1992).

**Setchell KD, Brown NM, Desai PB, Zimmer-Nechimias L, Wolfe B, Jakate AS, Creutzinger V, Heubi JE.** Bioavailability, disposition, and dose-response effects of soy isoflavones when consumed by healthy women at physiologically typical dietary intakes. *J Nutr.* 133(4):1027-35 (2003).

**Setchell, K.D.R.; Zimmer-Nechemias, L; Cai, J; Heubi, J.E.** Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula. *Lancet* 350: 23-27 (1997).

**Sharman, M.; Read, W.A.; Castle, L.; Gilbert, J.** Levels of di-(2-ethylhexyl)phthalate and total phthalate esters in milk, cream, butter and cheese. *Food Add. Contam.* 11: 375-385 (1994).

**Shaw GM, Schulman J, Frisch JD, Cummins SK, Harris JA.** Congenital malformations and birthweight in areas with potential environmental contamination. *Arch. Environ. Health* 47(2):147-54 (1992).

**Shore, L.S.; Gurevitz, M; Shemish, M.** Estrogen as an environmental pollutant. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 51: 361-366 (1993).

**Siddiqui, A.; Srivastava, S.P.** Effect of di(2-ethylhexyl)phthalate administration on rat sperm count and on sperm metabolic enzymes. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 48: 115-119 (1992).

**Silbergeld, E.K.; Thomas, V.L.** Dioxins and related compounds. En: *Environmental & Occupational Medicine*. W. N. Rom ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1185-1198 (1998).

**Sinkkonen S, Lahtipera M, Vattulainen A, Takhistov VV, Viktorovskii IV, Utsal VA, Paasivirta J.** Analyses of known and new types of polyhalogenated aromatic substances in oven ash from recycled aluminium production. *Chemosphere* 52:761-75 (2003).

**Skakkebaek NE, Keiding N.** Changes in semen and the testis. *BMJ* 309:1316–1317 (1994).

**Slomczynska M.** The effect of phytoestrogens on the reproductive tract. *Pol. J Vet. Sci.* 7(3):223-6 (2004).

**Smeds AI, Saarinen NM, Hurmerinta TT, Penttinen PE, Sjöholm RE, Makela SI.** Urinary excretion of lignans after administration of isolated plant lignans to rats: the effect of single dose and ten-day exposures. *J Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 25;813(1-2):303-12 (2004).

**Smith AG, Dinsdale D, Cabral JR, Wright AL.** Goitre and wasting induced in hamsters by hexachlorobenzene. *Arch Toxicol* 60(5):343-349 (1987).

**Smith D.** Worldwide trends in DDT levels in human breast milk. *Int. J Epidemiol.* 28:179-88 (1999).

**Smith AG.** Chlorinated Hydrocarbons Insecticides. En : *Handbook of Pesticide Toxicology*. W.J. Hayes and E.R. Laws eds. Academic Press. San Diego. 731-916 (1991).

**Sohoni, P.; Sumpter, J.P.** Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *J. Endocrinol.* 158: 327-39 (1998).

**Sonnenschein, C.; Soto, A.M.; Fernández, M.F.; Olea, N.; Olea-Serrano, M.F.; Ruiz-López, M.D.** Development of a marker of estrogenic exposure in human serum. *Clin. Chem.* 41: 1888-1895 (1995).

Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C. **P-Nonylphenol: An estrogenic xenobiotic released from “modified” polystyrene. *Environ. Health Perspect.* 92: 167-173 (1991).**

**Soto, A.M.; Chung, K.L.; Sonnenschein, C.** The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environ. Health Perspect.* 102: 380-383 (1994).

**Soto, A.M.; Lin, T.M.; Justicia, H.; Silvia, R.M.; Sonnenschein, C.** An in culture bioassay to assess the estrogenicity of xenobiotics. En: *Chemically Induced Alterations in Sexual Development: The Wildlife/Human Connection*. T. Colborn, Clement C.R., eds. Princeton Scientific Publishing, Princeton, 295-309 (1992).

**Soto AM, Fernandez MF, Luizzi MF, Oles Karasko AS, Sonnenschein C.** Developing a marker of exposure to xenoestrogen mixtures in human serum. *Environ. Health Perspect.* 105 Suppl 3:647-54 (1997).

**Soto, A.M.; Sonnenschein, C.; Chung, K.L.; Fernández, M.F.; Olea, N.; Olea Serrano, M.F.** The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ. Health Perspect.* 103 (Suppl 3): 113-122 (1995).

**Soule, H.D.; Vazquez, J.; Long, A.; Albert, S.; Brennan, M.J.** A human cell line from a pleural effusion derived from a breast carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 51: 1400-1413 (1973).

**Spagnolo A, Bianchi F, Calabro A, Calzolari E, Clementi M, Mastroiacovo P, Meli P, Petrelli G, Tenconi R.** Anophthalmia and benomyl in Italy: a multicenter study based on 940,615 newborns. *Reprod Toxicol.* 8(5):397-403 (1994).

**Stallone DD, Stunkard AJ, Zweiman B, Wadden TA, Foster GD.** Decline in delayed-type hypersensitivity response in obese women following weight reduction. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1(2):202-5 (1994).

**Stanton DT, Dimitrov S, Grancharov V, Mekenyan OG.** Charged partial surface area (CPSA) descriptors QSAR applications. *SAR QSAR Environ. Res.* 13(2):341-51 (2002).

**Stata Reference Manual:** Release 6.0. College Station, Tex, Stata Corp. (1999).



**Stellman SD, Djordjevic MV, Muscat JE, Gong L, Bernstein D, Citron ML, White A, Kemeny M, Busch E, Nafziger AN.** Relative abundance of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose tissue and serum of women in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7(6):489-96 (1998).

**Stellman, S.D.; Djordjevic, M.V.; Britton, J.A.; Muscat, J.E.; Citron, M.L.; Kemeny, M.; Busch, E.; Gong, L.** Breast cancer risk in relation to adipose concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 9: 1241-1249 (2000).

**Stephany RW.** Hormones in meat: different approaches in the EU and in the USA. *APMIS Suppl.*(103):S357-63; discussion S363-4 (2001).

**Stoll BA.** Timing of weight gain in relation to breast cancer risk. *Ann. Oncol.* 6(3):245-8 (1995).

**Stresser DM, Kupfer D.** Human cytochrome P450-catalyzed conversion of the proestrogenic pesticide methoxychlor into an estrogen. Role of CYP2C19 and CYP1A2 in O-demethylation. *Drug Metab. Dispos.* 26:868-74 (1998).

**Strucinski P, Ludwicki JK, Goralczyk K, Czaja K, Olszewski W, Baranska J, Robson M, Buckley B.** Organochlorine pesticides residues in human breast adipose tissue in Poland. *Cent Eur J Public Health.* 8 Suppl:25-6 (2000).

**Sumpter, J.P.; Jobling, S.** Vitellogenesis as a biomarker for estrogenic contamination of the aquatic environment. *Environ. Health Perspect.* 103: 173-178 (1995).

**Sweet RA, Schrott HG, Kurland R, Culp OS.** Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minn, 1940–1970, and a case-control comparison of possible etiologic factors. *Mayo Clin. Proc.* 49:52–58 (1974).

**Szeto, S.Y., Burlinson, N.E., Rahe, J.E., and Oloffs, P.C.** Kinetics of hydrolysis of the dicarboximide fungicide vinclozolin. *J. Agric. Food Chem.* 37, 523-529 (1989a).

**Szeto, S.Y., Burlinson, N.E., Rahe, J.E., and Oloffs, P.C.** Persistence of the fungicide vinclozolin on pea leaves under laboratory conditions. *J. Agric. Food Chem.* 37, 529-534 (1989b).

**Szeto, S.Y., Burlinson, N.E., Rettig, S.J., and Trotter, J.** Identification of hydrolysis products of vinclozolin by spectroscopic and X-ray crystallographic methods. *J. Agric. Food Chem.* 37, 1103-1108 (1989c).

**Tashiro Y, Takemura A, Fujii H, Takahira K, Nakanishi Y.** Livestock wastes as a source of estrogens and their effects on wildlife of Manko tidal flat, Okinawa. *Mar Pollut Bull.* 47:143-147 (2003).

**Tilley WD, Marcelli M, Wilson JD, McPhaul MJ.** Characterization and expression of a cDNA encoding the human androgen receptor. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 86:327–331 (1989).

**Tinwell H, Lefevre PA, Moffat GJ, Burns A, Odum J, Spurway TD, Orphanides G, Ashby J.** Confirmation of uterotrophic activity of 3-(4-methylbenzylidene)camphor in the immature rat. *Environ. Health Perspect.* 110(5):533-6 (2002).

**To-Figueras J, Barrot C, Rodamilans M, Gomez-Catalan J, Torra M, Brunet M, Sabater F, Corbella J.** Accumulation of hexachlorobenzene in humans: a long standing risk. *Hum Exp Toxicol.* 14(1):20-3 (1995).

**To-Figueras J, Rodamilans M, Gomez J, Corbella J.** Hexachlorobenzene residues in the general population of Barcelona (Spain). *IARC Sci Publ.* 77:147-8 (1986).

**Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, Jegou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Muller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek NE.** Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ. Health Perspect.* 104: 741-803 (1996).

**Tornberg S, Carstensen J.** Serum beta-lipoprotein, serum cholesterol and Quetelet's index as predictors for survival of breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 29A(14):2025-30 (1993).

**Trapman J, Klaassen P, Kuiper GGJM, van der Korput JAGM, Faber PW, van Rooij HCJ, Geurts van Kessel A, Voorhorst MM, Mulder E, Brinkmann AO.** Cloning, structure, and expression of a cDNA encoding the human androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 153:241–248 (1988).

**Travis RC, Allen NE, Peeters PH, van Noord PA, Key TJ.** Reproducibility over 5 years of measurements of 6-sulphatoxymelatonin in urine samples from postmenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 12(8):806-8 (2003).

**Turusov V, Rakitsky V, Tomatis L.** Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. *Environ. Health Perspect.* 110:125-8 (2002).

**Ulrich, E.M.; Caperell-Grant, A.; Jung, S.H.; Hites, R.A. Bigsby, R.M.** Environmental xenoestrogen tissue concentrations correlated to biological responses in mice. *Environ. Health Perspect.* 109: 302-303 (2001).

**Unger, M.; Kiær, H.; Blichert-Toft, M.; Olsen, J.; Clausen, J.** Organochlorine compounds in human breast fat from deceased with and without breast cancer and in biopsy material from newly diagnosed patients undergoing breast surgery. *Environ. Res.* 34: 24-28 (1984).

**United States Environmental Protection Agency, Environment Canada.** Background information on PCB sources and regulations [consultado 04/02/2002]. Disponible en: <http://www.epa.gov/grtlakes/bnsdocs/pbcsrce/index.html>.

**Ursin G, Longnecker MP, Haile RW, Greenland S.** A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. *Epidemiology* 6(2):137-41 (1995).

**Valenzuela B.** Determinación del efecto estrogénico de plaguicidas organoclorados. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (1996).

**Van de Plassche EJ, Schwegler AMGR, Rasenberg M and Schouten G.** DDT in dicofol. Consulta en [www.unece.org](http://www.unece.org) (Junio, 2003).

**Van Ert, M.; Sullivan, J.B.** Organochlorine pesticides. En; *Hazardous Materials Toxicology. Clinical Principles of Environmental Health.* Sullivan J.B. and Krieger G.R. eds. Baltimore: Williams & Wilkins, 1027-1052 (1992).

**Van Lipzig MM, ter Laak AM, Jongejan A, Vermeulen NP, Wamelink M, Geerke D, Meerman JH.** Prediction of ligand binding affinity and orientation of xenoestrogens to the estrogen receptor by molecular dynamics simulations and the linear interaction energy method. *J Med. Chem.* 12;47(4):1018-30 (2004).

**Van Velsen, F.L.; Danse, L.H.J.C.; van Leluwen, F.X.R.; Dormans, J.A.M.A.; van Logten, M.J.** The subchronic oral toxicity of the  $\beta$ -isomer of hexachlorocyclohexane in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 6: 697-712 (1986).

Van't Veer P, Lobbezoo IE, Martin-Moreno JM, guallar E, Gomez-Aracena J, Kardinaal AF, Kohlmeier L, Martin BC, Strain JJ, Thamm M, van Zoonen P, Baumann BA, Huttunen JK, KoK FJ. **DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. *BMJ* 315 (7100): 81-5 (1997).**

**Vanni A, Gamberini R, Calabria A, Pellegrino V.** Determination of presence of fungicides by their common metabolite, 3,5-DCA, in compost. *Chemosphere* 41(3):453-8 (2000).

**Vatten LJ, Kvinnsland S.** Prospective study of height, body mass index and risk of breast cancer. *Acta Oncol.* 31(2):195-200 (1992).

**Verdeal, K.; Ryan, D.S.** Naturally occurring estrogens in plant foods stuffs. *J. Fd. Protection* 42: 577-583 (1979).

**Verkasalo PK, Thomas HV, Appleby PN, Davey GK, Key TJ.** Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre- and postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes Control.* 12(1):47-59 (2001).

**Verna SP, Goldin BR, Lin PS.** The inhibition of estrogenic effects of pesticides and environmental chemicals by curcumin and isoflavonoids. *Environ. Health Perspect.* 106:807-812 (1998).

**Vihko RK, Apter DL.** The epidemiology and endocrinology of the menarche in relation to breast cancer. *Cancer Surv.* 5(3):561-71 (1986).

**Villalobos, M.; Olea, N.; Brotons, J.A.; Olea-Serrano, M.F.; Ruíz de Almodovar, J.M.; Pedraza, V.** The E-Screen assay: a comparison of different MCF7 cell stocks. *Environ. Health Perspect.* 103: 844-850 (1995)

**Vom Saal FS, Nagel SC, Palanza P, Boechler M, Parmigiani S, Welshons WV.** Estrogenic pesticides: binding relative to estradiol in MCF-7 cells and effects of exposure during fetal life on subsequent territorial behaviour in male mice. *Toxicol Lett.* May;77(1-3):343-50 (1995).

**Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ Jr, Arnold SF.** Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect.* 104(12):1318-22 (1996).

**Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, Silva CS, Siliceo J.** Organochlorine pesticide levels in maternal adipose tissue, maternal blood serum, umbilical blood serum, and milk from inhabitants of Veracruz, Mexico. *Arch Environ Contam Toxicol.* 40(3):432-8 (2001).

**Waliszewski SM, Gomez-Arroyo S, Infanzon RM, Villalobos-Pietrini R, Hart MM.** Comparison of organochlorine pesticide levels between abdominal and breast adipose tissue. *Bull Environ Contam Toxicol.* 71(1):156-62 (2003).

**Wang XQ, Gao PY, Lin YZ, Chen CM.** Studies on hexachlorocyclohexane and DDT contents in human cerumen and their relationships to cancer mortality. *Biomed Environ Sci.* 1(2):138-51 (1988).

**Ward, E.M.; Schulte, P.; Grajewski, B.; Andersen, A.; Patterson, D.G.; Turner, W.; Jellum, E.; Deddens, J.A.; Friedland, J.; Roeleveld, N.; Waters, M.; Butler, M.A.; DiPietro, E.; Needham, L.L.** Serum organochlorine levels and breast cancer: A nested case-control study of norwegian women. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 9: 1357-1367 (2000).

**Wassermann M, Nogueira D, Tomatis L y cols.** Organochlorine compounds in neoplastic and adjacent apparently normal breast tissue. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 15: 478-484 (1976).

**Weistrand C, Noren K.** Methylsulfonyl metabolites of PCBs and DDE in human tissues. *Environ. Health Perspect.* 105(6):644-9 (1997).

**Weistrand C, Noren K.** Polychlorinated naphthalenes and other organochlorine contaminants in human adipose and liver tissue. *J Toxicol. Environ. Health A.* 20;53(4):293-311 (1998).

**Willett WC, Browne ML, Bain C, Lipnick RJ, Stampfer MJ, Rosner B, Colditz GA, Hennekens CH, Speizer FE.** Relative weight and risk of breast cancer among premenopausal women. *Am. J Epidemiol.* 122(5):731-40 (1985).

**Wilson CM, Griffin JE, Wilson JD, Marcelli M, Zoppi S, McPhaul MJ.** Immunoreactive androgen receptor expression in subjects with androgen resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1474–1478 (1992).

**Wilson JD.** Sexual differentiation. *Ann Rev Physiol* 40: 279–306 (1978).

**Wilson RE, Donegan WL, Mettlin C, Natarajan N, Smart CR, Murphy GP.** The 1982 national survey of carcinoma of the breast in the United States by the American College of Surgeons. *Surg. Gynecol. Obstet.* 159(4):309-18 (1984).

**Wirth EF, Lund SA, Fulton MH, Scott GI.** Reproductive alterations in adult grass shrimp, *Palaemonetes pugio*, following sublethal, chronic endosulfan exposure. *Aquat Toxicol.* 10;59(1-2):93-9 (2002).

**Wolff M.S, Toniolo P.G.** Environmental organochlorine exposure as a potential etiologic factor in breast cancer. *Environ. Health Perspect.* 103: 141-145 (1995).

**Wolff MS, Anderson HA.** 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.* Oct;8(10):951-2 (1999).

**Wolff MS, Fischbein A, Selikoff IJ.** Changes in PCB serum concentrations among capacitor manufacturing workers. *Environ Res.* 59(1):202-16 (1992).

**Wolff MS.** Analysis of skin lipids for halogenated hydrocarbons. *Anal Chem.* 56(8):1492-6 (1984)

**Wolff, M.S., and Anderson, H. A.** Polybrominated biphenyls: sources and disposition of exposures among Michigan farm residents, 1976–1980. *Eur. J. Oncol* (in press) (1999).

**Wolff, M.S.; Berkowitz, G. S.; Brower, S.; Senie, R.; Bleiweiss, I.J.; Tartter, P.; Pace, B.; Roy, N.; Wallestein, S.; Weston, A.** Organochlorine exposures and breast cancer risk in New York city women. *Environ Res.* 84: 151-161 (2000b).

**Wolff, M.S.; Toniolo, P.G.** Environmental organochlorine exposure as a potential etiologic factor in breast cancer. *Environ. Health Perspect.* 103 (Suppl 7): 141-145 (1995).

**Wolff, M.S.; Toniolo, P.G.; Lee, E.W.; Rivera, M.; Dubin, N.** Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 85: 648-652 (1993).

**Wolff, M.S.; Zeleniuch-Jacquotte, A.; Dubin, N., Toniolo, P.** Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 9: 271-277 (2000a).

**Wong, CI, Kelce WR, Sar M, Wilson EM** Androgen receptor antagonist versus agonist activities of the fungicide vinclozolin relative to hydroxyflutamide. *J Biol Chem* 270: 1998–2003 (1995).

**Woodruff,T, M.S. Wolff, D.L. Davis, D. Hayward.** Organochlorine exposure estimation in the study of cancer etiology. *Environ. Res.* 65: 132-144 (1994).

**Woolcott, C.G.; Aronson, K.J.; Hanna, W.M.; SenGupta, S.K.; McCready, D.R.; Sterns, E.E.; Miller, A.B.** Organochlorines and breast cancer risk by receptor status, tumor size, and grade (Canada). *Cancer Causes Control.* 12: 395-404 (2001).

**Yamamura J, Miyoshi Y, Tamaki Y, Taguchi T, Iwao K, Monden M, Kato K, Noguchi S.** mRNA expression level of estrogen-inducible gene, alpha1-antichymotrypsin, is a predictor of early tumor recurrence in patients with invasive breast cancers. *Cancer Sci.* 95(11):887-92 (2004).

**Yu WJ, Lee BJ, Nam SY, Ahn B, Hong JT, Do JC, Kim YC, Lee YS, Yun YW.** Reproductive disorders in pubertal and adult phase of the male rats exposed to vinclozolin during puberty. *J Vet Med Sci.* 66(7):847-53 (2004).

**Zhang S, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH, Potter JD.** Better breast cancer survival for postmenopausal women who are less overweight and eat less fat. The Iowa Women's Health Study. *Cancer.* 15;76(2):275-83 (1995).

**Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Ward B, Carter D, Dubrow R, Zahm SH, Boyle P, Tessari J.** Beta-benzene hexachloride in breast adipose tissue and risk of breast carcinoma. *Cancer.* 15;85(10):2212-8 (1999).

**Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Tessari J, Owens PH, Zahm SH, Zhang B, Dubrow R, Ward B, Carter D, Boyle P.** Environmental exposure to hexachlorobenzene (HCB) and risk of female breast cancer in Connecticut. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 8(5):407-11 (1999).

**Zheng, T.; Holford, T.R.; Mayne, S.T.; Owens, P.H.; Ward, B.; Carter, D.; Dubrow, R.; Zahm, S.H.; Boyle, P.; Tessari, J.** Beta-benzene hexachloride in breast adipose tissue and risk of breast carcinoma. *Cancer* 85(10): 2212-2218 (1999b).

**Zheng, T.; Holford, T.R.; Mayne, S.T.; Tessari, J.; Ward, B.; Carter, D.; Owens, P.H.; Boyle, P.; Dubrow, R.; Archibeque-Engle S.; Dawood, O.; Zahm, S.H.** Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2'-bis(*p*-chlorophenyl) ethylene. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 9: 167-174 (2000a).

**Zheng, T.; Holford, T.R.; Mayne, S.T.; Ward, B.; Carter, D.; Owens, P.H.; Dubrow, R.; Zahm, S.H.; Boyle, P.; Archibeque, S.; Tessari, J.** DDE and DDT in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *Am. J. Epidemiol.* 150: 453-458 (1999a).

**Zhong Y, Rafnsson V.** Cancer incidence among Icelandic pesticide users. *Int J Epidemiol.* 25(6):1117-24 (1996).

**Zoeller RT, Bansal R, Parris C.** Bisphenol-A, an Environmental Contaminant that Acts as a Thyroid Hormone Receptor Antagonist In Vitro, Increases Serum Thyroxine and Alters RC3/Neurogranin Expression in the Developing Rat Brain. *Endocrinology* (2004) [Epub ahead of print].