

UNIVERSIDAD DE GRANADA



**ESTIMACIÓN DE LA EXPOSICIÓN NEONATAL A PESTICIDAS
ORGANOCORADOS, DISRUPTORES ENDOCRINOS**

**Memoria que presenta para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Granada Dña. Alicia
Elena Granada García**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Alicia Elena Granada García
D.L.: Gr. 933- 2006
ISBN: 84-338-3879-2

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. ALICIA ELENA GRANADA GARCÍA Lda en Farmacia por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de TESIS DOCTORAL con el título **ESTIMACIÓN DE LA EXPOSICIÓN NEONATAL A PESTICIDAS ORGANOCLORADOS, DISRUPTORES ENDOCRINOS** bajo mi tutela y dirección para optar al grado de DOCTOR 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, 18 de abril de 2006

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. ALICIA ELENA GRANADA GARCÍA Lda en Farmacia por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de TESIS DOCTORAL con el título **ESTIMACIÓN DE LA EXPOSICIÓN NEONATAL A PESTICIDAS ORGANOCLORADOS, DISRUPTORES ENDOCRINOS** bajo mi tutela y dirección para optar al grado de DOCTOR 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, 18 de abril de 2006

Dña. M^a. CONCEPCIÓN LÓPEZ MARTÍNEZ, Doctora en Farmacia, Profesora Titular de Química Física del Departamento de Química Física de la Universidad de Granada.

CERTIFICA:

Que Dña. ALICIA ELENA GRANADA GARCÍA Lda en Farmacia por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de TESIS DOCTORAL con el título **ESTIMACIÓN DE LA EXPOSICIÓN NEONATAL A PESTICIDAS ORGANOCLORADOS, DISRUPTORES ENDOCRINOS** bajo mi tutela y dirección para optar al grado de DOCTOR 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, 18 de abril de 2006

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 **Lda. ALICIA ELENA GRANADA GARCÍA** en el Departamento de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.

Granada, 18 de abril de 2006

Fdo.Profa.Dra. Fátima Olea Serrano

La memoria de Tesis Doctoral que lleva por título **ESTIMACIÓN DE LA EXPOSICIÓN NEONATAL A PESTICIDAS ORGANOCLORADOS DISRUPTORES ENDOCRINOS**, ha sido presentada por la Lda. Alicia Elena Granada García para aspirar al grado de Doctor en Farmacia, habiendo sido dirigida por Dña. Fátima Olea Serrano, Catedrática del Departamento de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, por D. Nicolás Olea Serrano, Catedrático del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada y por Dña. Concepción López Martínez, Profesora Titular del Departamento de Química Física de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada

Fdo. Alicia Elena Granada García

El trabajo experimental de esta Tesis Doctoral ha sido realizado en parte gracias a los Proyectos Europeos del 5º Programa Marco nº QLRT-1990-01422 y nº QRLT-2001-00603 que llevan por título “INCREASING INCIDENCE OF HUMAN MALE REPRODUCTIVE HEALTH DISORDERS IN REALTION TO ENVIRONMENTAL EFFECTS ON GROWTH-AND SEX STERID-INDUCED ALTERATIONS IN PROGRAMMED DEVELOPMENT” Y “EDEN- ENDOCRINE DISRUPTERS: EXPLORING NOVEL ENDPOINTS, EXPOSURE, LOW-DOSE AND MIXTURE-EFFECT IN HUMANS, AQUATIC WILDLIFE AND LABORATORY ANIMALS” respectivamente y por la Red de Excelencia CASCADE del 6º Programa Marco nº 506319.

Este trabajo se ha realizado en el Hospital Clínico “San Cecilio” de Granada, habiéndose recibido ayuda económica de la “Fundación de Investigación” para la elaboración del manuscrito.

INDICE

		Página
1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Fisiología de la placenta y del cordón umbilical.	5
1.2	Funciones de la placenta.	6
1.3.	Transferencia placentaria.	7
1.4.	Metabolismo y degradación de los pesticidas.	10
1.5.	Exposición a compuestos organoclorados.	12
1.5.1.	Exposición humana a disruptores endocrinos.	13
1.6.	Descripción de los pesticidas organoclorados considerados en este trabajo.	16
1.6.1.	DDT y metabolitos.	17
1.6.2.	Hexaclorociclohexano.	20
1.6.3.	Aldrín, dieldrín y endrín.	20
1.6.4.	Endosulfán y derivados.	21
1.6.5.	Metoxicloro.	23
1.6.6.	Mirex.	24
1.6.7.	Hexaclorobenceno.	24

2.	OBJETIVOS	27
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	29
3.1.	Material e instrumentación.	29
3.2.	Población de estudio.	32
3.3.	Metodología para la recogida de la información.	32
3.3.1.	Encuesta epidemiológica.	33
3.4.	Metodología para el análisis químico.	34
3.4.1.	Obtención y almacenamiento de las muestras biológicas.	34
3.4.2.	Muestras totales analizadas.	34
3.4.3.	Análisis químico en muestras de suero de cordón umbilical y en muestras de tejido placentario.	35
3.4.4.	Cromatografía de gases con detector de captura de electrones (CG/DCE).	37
3.4.5.	Cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG/EM).	38
3.4.6.	Determinación de lípidos totales en muestras de suero.	39
3.5.	Variables recogidas.	40
3.5.1.	Variables de la encuesta epidemiológica.	40
3.5.2.	Variables del análisis de las muestras de suero de cordón umbilical y tejido placentario.	43
3.6.	Análisis estadístico.	44
3.6.1.	Estadística descriptiva.	44
3.6.2.	Estadística inferencial.	44
4.	RESULTADOS	45
4.1.	Características de la población de estudio.	45
4.1.1.	Características de la madre.	46
4.1.2.	Características del parto.	62
4.1.3.	Características del padre.	62
4.1.4.	Características del niño.	65
4.2.	Exposición a pesticidas organoclorados mediante la cuantificación de los niveles en suero de cordón y tejido placentario.	68
4.2.1.	Niveles de pesticidas organoclorados en muestras de suero de cordón umbilical.	68
4.2.2.	Niveles de pesticidas organoclorados en muestras de tejido placentario.	77
4.2.3.	Correlación entre las muestras de suero de cordón umbilical y las muestras de tejido placentario.	83

5.	ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES DEL CUESTIONARIO Y LA EXPOSICIÓN A PESTICIDAS ORGANOCLORADOS	90
5.1.	Variables de la madre.	90
5.1.1.	Edad.	90
5.1.2.	Índice de Masa Corporal de la madre.	96
5.1.3.	Ganancia de peso durante el embarazo.	104
5.1.4.	Paridad.	113
5.1.5.	Trabajo ocupacional de la madre.	117
5.1.6.	Alimentación de las madres durante el embarazo.	121
5.2.	Variables del padre.	125
5.2.1.	Edad del padre.	125
5.2.2.	Trabajo ocupacional del padre.	129
5.3.	Variables del niño.	133
5.3.1.	Peso del niño.	133
5.3.2.	Índice Ponderal Neonatal.	142
5.3.3.	Edad gestacional.	145
5.3.4.	Estación del año.	151
6.	DISCUSIÓN	155
7.	CONCLUSIONES	173
8.	BIBLIOGRAFÍA	177
9.	ANEXOS	

1. INTRODUCCIÓN

La exposición a ciertos compuestos químicos, introducidos en el medio ambiente por la actividad humana, y la aparición de nuevos síndromes y 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 *et al.*,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 *et al.*,1993). La preocupación por la prevalencia 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. 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 a englobarlas bajo el epígrafe de xenoestrógenos, denominación que abarca a todos aquellos compuestos que manifiestan actividad estrogénica en ensayos *in vitro* e *in vivo* independientemente de su estructura química, procedencia y aplicaciones (Olea *et al.*, 1996a).

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 lipofilidad y bioacumulación (Longnecker *et al.*, 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. 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 que se ha continuado en forma de conferencias periódicas (Granada, San Sebastián, Barcelona, Madrid, Elche, La Coruña) en la que la hipótesis ambiental de disrupción endocrina se ha visto paulatinamente reforzada.

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 *et al.*, 2002). Muchos de los pesticidas organoclorados tienen una gran inercia química (persistencia en el medio, efectos a largo plazo, bioacumulación), de forma que muchos se han dispersado y han logrado contaminar amplias zonas del planeta. Estos compuestos son difíciles de excretar por el cuerpo humano, donde tienen una larga vida media, y donde consiguen almacenarse en los tejidos grasos (Hansen *et al.*, 1998; Martí *et al.*, 2000, EPA, 2000; Olea *et al.*, 2002; Turusov *et al.*, 2002; Physicians for Social Responsibility, 2002). Sería conveniente prestar especial atención, además a la exposición de grupos de individuos de mayor riesgo (Olea *et al.*, 1999b; Needham and Sexton 2000; Charnley and Putzrath 2001, Branum *et al.*, 2003) 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. El incremento importante de patologías en este grupo de individuos como no descenso testicular e hipospadias y el hecho de que estos cambios estén ocurriendo en el curso de unas pocas generaciones, orienta sobre la búsqueda de causas ambientales (Toppari *et al.*, 1996), actuando quizás sobre el fondo de predisposición genética que implicaría alguna forma de susceptibilidad individual (Nef y Parada, 2000).

Dentro de la hipótesis general de la disrupción endocrina, es necesario profundizar en el estudio de estos compuestos, presentes en los nuevos individuos en desarrollo, por lo que son necesarios estudios a este respecto.

1.1. FISILOGIA DE LA PLACENTA Y DEL CORDÓN UMBILICAL.

Uno de los rasgos más característicos y sobresalientes del desarrollo embrionario humano es la íntima relación entre el embrión y la madre. El óvulo fecundado de los mamíferos no tiene vitelio de forma que el embrión para sobrevivir y crecer durante la vida intrauterina debe mantener una relación “parasitaria” con el cuerpo de la madre, con objeto de adquirir el oxígeno y los nutrientes y eliminar los desechos. El nuevo individuo tiene que evitar que el sistema inmunológico de su receptora lo rechace como un cuerpo extraño, para ello, la placenta y las membranas extraembrionarias rodean al embrión y le sirven como interfase entre el embrión y la madre, cumpliendo con estos requisitos. El cordón umbilical ejerce un papel importante con respecto a la unión entre el feto y su progenitora, este órgano se convierte en un elemento vital que permite la unión entre la placenta y el feto, pero se trata de un órgano transitorio, ya que se hace inútil e innecesario para la vida extrauterina y cuando la placenta deja de funcionar se tiende a desecar y desprender, dejando una pequeña herida en el punto de implantación.

Los tejidos que componen la interfase feto-materna son derivados del trofoblasto y de la masa celular interna. Del trofoblasto deriva el corion y las vellosidades de la placa coriónica y de la masa celular interna derivarán otros tejidos extraembrionarios, como es el caso del amnios (un derivado ectodérmico), que forma una cápsula protectora llena de líquido alrededor del embrión, el saco vitelino (derivado del endodermo) que en los embriones de los mamíferos ya no cumple una función nutritiva primaria, la alantoides (derivado del endodermo) que se asocia con la eliminación de los desechos del embrión, el corion (constituido a partir del mesodermo extraembrionario y del trofoblasto también) y el cordón umbilical, el tejido conectivo, que sustenta a las membranas extraembrionarias.

En la placenta podemos distinguir dos lados o caras: una cara fetal, recubierta por amnios y corion, en la cual se implanta el cordón umbilical y una cara materna opaca que presenta un aspecto lobulado con unos surcos que la dividen en 15-20 cotiledones (hasta incluso 35), cada uno de los cuales se corresponde al tronco vascular de una vellosidad principal. Estas vellosidades junto con la superficie externa de la placa coriónica constituye una zona bañada por la sangre materna.

El cordón umbilical o funículus umbilicalis, se extiende desde el ombligo del feto a la placenta, donde se ramifica a los diversos cotiledones. La implantación del funículo a nivel de la placenta puede ser central o marginal, situación ésta que presupone un peligro en el momento del parto. La longitud del cordón umbilical es variable entre 50 y 60 cm, con un grosor de un dedo, presentando una disposición espiroidal, casi siempre con vueltas hacia la izquierda.

La constitución del cordón umbilical es característica. La superficie se halla recubierta por la membrana amniótica y en su interior se encuentra la gelatina de Wharton, en cuyo seno se encuentran elementos formes. Estos pueden ser de dos tipos: constantes, los vasos umbilicales, y otros inconstantes en el momento del parto, pero que en determinados momentos del desarrollo han estado en situación intrafunicular. Tales son los restos alantoides (la alantoides se ubica entre el amnios y el corion y servirá en principio como un depósito de productos de desecho, interviniendo también en la respiración y nutrición del embrión) y del conducto onfalomesentérico. Por lo demás el cordón carece de nervios y de otros elementos formes. Los vasos constantes del cordón umbilical, son las dos arterias umbilicales que constituyen la prolongación de las arterias hipogástricas y conduce la sangre venosa fetal a la placenta. La sangre se oxigena en la placenta y es recogida en la vena umbilical pasando de nuevo al feto para proporcionarle el oxígeno necesario para su metabolismo.

1.2. FUNCIONES DE LA PLACENTA.

La placenta conecta y separa dos individuos que son diferentes genéticamente: la madre y el embrión o feto. Esta estructura es el resultado de la interacción entre los tejidos extraembrionarios del embrión y los tejidos endometriales de la madre. El espacio entre los componentes fetal y materno de la placenta está ocupado por sangre materna que circula libremente. Muchos aspectos de la función de la placenta son críticos para el crecimiento y desarrollo fetal, además de una adecuada invasión del trofoblasto, un incremento en el flujo sanguíneo útero-placenta durante la gestación y un transporte adecuado de nutrientes como glucosa y aminoácidos de la madre al feto (Murphy *et al.*,2006).

La placenta presenta muchas funciones, algunas de ellas son poco conocidas, entre las que destacan:

- Función respiratoria. Actúa como pulmón fetal, ya que el feto a través de la circulación funicular, transfiere el anhídrido carbónico a la circulación placentaria materna, y simultáneamente el feto obtiene oxígeno de la hemoglobina materna.
- Nutrición. La placenta es un órgano activo metabólicamente que permite suministrar entre un 40-60% del total de glucosa y oxígeno a través de la circulación uterina. Los nutrientes y metabolitos son transportados de la placenta al feto por difusión pasiva, difusión facilitada, transporte activo (Economides *et al.*,1989) y endocitosis o exocitosis (Sibley *et al.*,2002). El transporte por difusión pasiva (oxígeno, dióxido de carbono y urea) está limitado por el área de intercambio de la placenta y por el flujo sanguíneo. La difusión facilitada (de glucosa y lactosa) implica la transferencia de estos compuestos a favor de un gradiente, y la necesidad de una molécula transportadora (generalmente una proteína) pero sin requerimiento de energía. Para el transporte activo de otros

- nutrientes, será necesario no sólo una proteína transportadora, sino también un aporte adicional de energía (Bauer *et al.*,1998).
- Excreción. Los productos de desecho pasan a la sangre materna a través de la placenta para ser expulsados.
 - Barrera protectora y defensiva. Son muy pocos los gérmenes que pueden atravesar la barrera placentaria. No obstante, estudios recientes muestran que la placenta no es una barrera totalmente impermeable, ya que determinadas sustancias tóxicas pueden llegar al feto, como más adelante se muestra en el apartado: "*Transferencia Placentaria*".
 - Productora de hormonas. Durante el embarazo, la placenta humana es un importante órgano endocrino, destacando por su capacidad de síntesis de hormonas. Estas desempeñan un papel fundamental en la vida del feto o embrión, pudiendo ser usadas como biomarcadores que indiquen el adecuado desarrollo del feto.

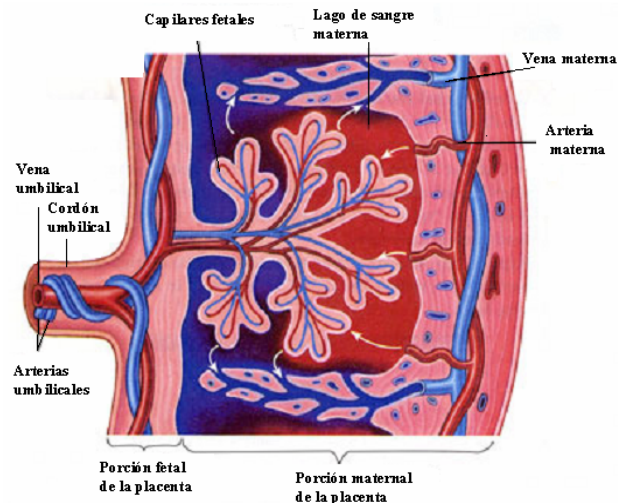
Determinados compuestos tóxicos y/o extraños pueden interferir en las funciones de la placenta a diferentes niveles: en la producción y liberación de hormonas y enzimas, en el transporte de nutrientes y productos de desecho, en el crecimiento celular y de maduración y, finalmente, en la fase terminal de la propia vida de la placenta, el parto.

1.3. TRANSFERENCIA PLACENTARIA.

Tanto el feto como la madre contribuyen a la circulación placentaria. La circulación fetal está formada por el sistema de los vasos umbilicales y placentarios. La sangre fetal llega a la placenta a través de las dos arterias umbilicales (continuación de las hipogástricas del feto), que se ramifican por toda la placa coriónica. Las ramas más pequeñas de estas arterias entran en las vellosidades coriónicas y después se dividen en redes capilares en las ramas terminales de las vellosidades coriónicas, donde tiene lugar el intercambio de materiales con la sangre materna. Desde el lecho capilar vellosito, los vasos sanguíneos se reúnen en ramas venosas cada vez más gruesas. Éstas recorren inversamente el camino a través de la placenta coriónica hacia la gran vena umbilical única y de vuelta al feto (pasando en parte a la cava inferior a través del conducto venoso de Arancio y en parte mezclándose con la sangre del sistema portal al hígado).

En contraste con la circulación fetal, que discurre siempre dentro de los vasos sanguíneos, el abastecimiento de sangre materna a la placenta es un lago de flujo libre que no está limitado por paredes vasculares. Como resultado de las actividades invasoras del trofoblasto, entre 80 y 100 arterias espirales uterinas se abren directamente a los espacios intervillosos y bañan las vellosidades con unos 150 mL de sangre materna, que se recambia de tres a cuatro veces por minuto. La presión de la sangre materna es suficiente para forzar el paso de la sangre arterial materna oxigenada hacia las bases de las ramificaciones vellosas en

la placa coriónica. Desde la placa coriónica, la sangre se filtra sobre la vellosidad terminal a medida que regresa hacia las vías de drenaje venoso localizadas en la placa decidual (materna) de la placenta. Un flujo adecuado de la sangre materna asegura el suficiente desarrollo del útero, la placenta y el feto durante el embarazo (Murphy *et al.*,2006).



Transferencia placentaria de los compuestos organoclorados.

La placenta no sólo permite el transporte de los nutrientes y metabolitos, sino que compuestos lipofílicos también pueden atravesarla con facilidad (Saxena *et al.*,1981; Jacobson *et al.*,1984; Ando *et al.*,1985; Walliszewski *et al.*,1996), tal es el caso de los compuestos organoclorados. Durante mucho tiempo se pensó que la placenta protegía al feto de agentes perjudiciales. Sin embargo, la catástrofe de la talidomida en 1960 mostró la evidencia de que los compuestos químicos pueden atravesar la placenta y ocasionar serios problemas de toxicidad en organismos en desarrollo. Esta idea se recoge en el libro "Silent Spring" de Rachel Carson (Carson 1962) al advertir que los efectos de estas sustancias químicas sintéticas se harían patentes en las generaciones venideras, pues pueden atravesar la placenta, además de excretarse en la leche materna, con el peligro que supone para animales y humanos en desarrollo la acumulación de dichas sustancias en sus organismos.

Recientemente se ha mostrado que la exposición a una contaminación medio ambiental puede causar daño en el desarrollo embrionario y fetal mediante una exposición transplacentaria. Estudios realizados en animales, muestran los efectos carcinogénicos de estos compuestos y sus efectos transplacentarios. Por ejemplo, el arsénico inorgánico presente en el agua de bebida induce a la formación de tumores en el hígado, ovarios, pulmones y sistema adrenal de ratones (Diwan *et al.*,1999; Waalkes *et al.*,2003).

El más conocido carcinógeno transplacentario en humanos es el diestilbestrol (DES), un estrógeno sintético utilizado en terapéutica entre 1948 y 1971 para prevenir los

abortos espontáneos. Pero también otros fármacos como la fenitoina pueden provocar estos efectos.

La lista de este tipo de compuestos que conducen a una exposición en el útero del nuevo ser formado y que posteriormente, a lo largo de su vida, pueden aumentar el riesgo de sufrir cáncer, está en continuo crecimiento.

Durante el embarazo puede producirse la movilización de la grasa almacenada en sus tejidos adiposos (Waliszewski *et al.*,2000; Sala *et al.*,2001; Waliszewski *et al.*,2001; Falcon *et al.*, 2004), llevándose a cabo una importante liberación a sangre de los compuestos bioacumulados en el tejido adiposo. Su presencia en la sangre de la madre conducirá a una exposición prenatal significativa del feto (Schwartz *et al.*,1983; Moss 1997; Muckle *et al.*,2001) ya que estos compuestos pueden atravesar con facilidad la barrera placentaria y llegar a la sangre del nuevo organismo en desarrollo mediante diversos mecanismos, como por ejemplo, mediante el transporte pasivo (Juchau, 1983) a través de la difusión facilitada o la difusión simple, o por transporte activo, pinocitosis y filtración (Reynolds *et al.*,1989; Pacifici *et al.*,1995). Dependiendo del tipo de transporte, se requerirá a veces la cooperación de moléculas como la albúmina y las lipoproteínas, presentes en el suero de la madre (Noren *et al.*,1999; Mohammed *et al.*,1990). Las propiedades de estos compuestos (peso molecular, pK_a , solubilidad lipídica y capacidad de unión a las proteínas) determinarán su presencia en la placenta. Su distribución tenderá a formar un equilibrio entre el organismo materno y el feto (Mess, 1992; Parham *et al.*,1997; Waliszewski *et al.*,2000) y una vez presentes en el nuevo individuo, debido a los pobres mecanismos de detoxificación, por la escasa actividad enzimática, (Eckenhansen *et al.*,1981; Saxena *et al.*,1981; Kanja *et al.*,1992) se acumularán en sus tejidos atendiendo a las propiedades físico-químicas de cada uno de ellos.

Por otra parte, los compuestos naturales de bajo peso molecular, pueden atravesar la placenta pasivamente, pero este mecanismo no es suficiente para garantizar la disponibilidad y el transporte de nutrientes esenciales para el feto. Alrededor de 20 proteínas transportadoras han sido detectadas en la placenta humana, pero sólo unas pocas han mostrado experimentalmente su capacidad para transportar fármacos y otros xenobióticos en preparaciones placentarias *in vitro* o en modelos de perfusión. No está claro si estos transportadores actúan como parte activa de la barrera placenta-feto pero algunos de ellos previenen la entrada de xenobióticos dentro de dicha unidad (placenta-feto). El más conocido de todos ellos es la glicoproteína-P, una bomba transportadora que permite el paso de los sustratos desde el medio intracelular al compartimento extracelular y que ha sido detectada en los trofoblastos de la placenta humana ya en el primer trimestre del embarazo hasta el final (Tanabe *et al.*,2001). La hipótesis se basa en que la glicoproteína-P protege al embrión en desarrollo y al feto de las sustancias tóxicas pudiendo prevenir efectos tóxicos o teratogénicos. Se ha mostrado que en ratones, la inhibición de la glicoproteína P aumenta el paso a través de la placenta de compuestos como la digoxina, saquinavir y paclitaxel hasta el feto (Smit *et al.*, 1999).

Otros transportadores, sin embargo, pueden facilitar la transferencia de los xenobióticos a los compartimentos del embrión. Por ejemplo, algunos de los transportadores de los aminoácidos pueden estar involucrados en el transporte de drogas farmacológicamente activas, y que presentan un parecido estructural con los aminoácidos, como es el caso del gabapentin (Ganapathy *et al.*, 2000). Este compuesto es transportado a través del transportador LAT1 (L-type amino acid transporter 1). Determinados compuestos de origen exógeno pueden interferir en la transferencia de los compuestos endógenos a través de la placenta. Se ha demostrado que la cocaína, la nicotina y el cannabis, inhiben a los transportadores aminoácidos en la placenta (Ganapathy *et al.*, 1999; Pastrakuljic *et al.*, 2000). Otras sustancias como el etanol, reduce significativamente la transferencia a través de la placenta del ácido linoleico y docosahexaenoico en el sistema de perfusión de la placenta humana (Haggarty *et al.*, 2002). Cualquier interferencia con los transportadores de la placenta, puede tener efectos adversos en el desarrollo del feto y en la función de la placenta. Muchos compuestos extraños, tales como los pesticidas, se sabe que afectan al balance de hormonas esteroideas que son producidas en la placenta, a través de la alteración de la actividad aromatasa. Este es el caso del endosulfán, que presenta un ligero efecto inhibitorio sobre la enzima aromatasa (Andersen *et al.*, 2002) presente en la placenta y encargada de la transformación de los andrógenos en estrógenos. Este podría ser el eslabón de enlace con los diferentes compuestos químicos, transportadores de la placenta y enzimas que intervienen en la metabolización.

1.4. METABOLISMO Y DEGRADACIÓN DE LOS PESTICIDAS

Los pesticidas una vez aplicados en el medio para el que son recomendados reaccionan con su entorno mediante oxidaciones o hidrólisis, generando sustancias generalmente menos activas y por tanto menos tóxicas. El tiempo de degradación de un pesticida esta vinculado con sus características fisico-químicas (Coscolla 1993), de tal manera que estos compuestos pueden ser degradados por efectos de la luz solar o por acción de microorganismos presentes en su entorno. El pesticida debe pasar por ciertas fases para ser metabolizado, ya que debe ser absorbido, transportado, biotransformado, acumulado y excretado, si es el caso. Algunos compuestos pueden iniciar su degradación fuera del organismo, como es el caso de los compuestos sensibles al pH (Fischer, 1991), la luz o el calor (Matsumura, 1975).

Los pesticidas que son aplicados en espacios cerrados se degradan más lentamente, debido principalmente a la falta de rayos ultravioleta, radiación que se absorbe en los cristales/plásticos de los invernaderos haciendo más lenta la degradación.

Metabolismo en placenta de los compuestos organoclorados

En humanos, el hígado desempeña el papel más importante dentro del metabolismo de xenobióticos, pero como fue mostrado, hace muchos años, la placenta también es capaz de metabolizar compuestos extraños al organismo durante el embarazo (Welch *et al.*,1968), debido a la presencia de enzimas de metabolización. Se ha visto que la placenta expresa una amplia variedad de enzimas que metabolizan los xenobióticos y que están presentes desde el primer trimestre del embarazo (Hakkola *et al.*,1996; Hakkola *et al.*,1996); tal es el caso de la enzima citocromo P450. El metabolismo mediado por esta enzima en la placenta es más limitado que el metabolismo hepático, pero muchas de estas enzimas son capaces de metabolizar muchos fármacos y compuestos muy extraños (Hakkola *et al.*,1998; Pasanen 1999). Hay además, otros dos tipos de enzimas: las enzimas de metabolización fase 1, que llevan a cabo reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis, con la finalidad de introducir grupos polares en la molécula y las enzimas de metabolización fase 2, que son responsables de reacciones de conjugación involucrando a las moléculas obtenidas en la fase I con una o más sustancias endógenas, para formar grupos polares que son fácilmente excretados, siendo esta fase de gran importancia en la desintoxicación de pesticidas. No obstante, hay un amplio grupo de compuestos cuyos metabolitos no tienden a formar grupos conjugados (Dorough, 1984). Dentro del primer grupo (enzimas de fase I) aparece la alcohol deshidrogenasa, que ha sido detectada en placenta (Karl *et al.*,1988) y en el segundo grupo (enzimas de fase II), se encuentran enzimas como la glutatión transferasa, hidrolasa epóxido, N-acetiltransferasa, sulfotransferasa y UDP-glucuronosil transferasa, que también aparecen expresadas en el tejido placentario (Collier *et al.*,2002; Stanley *et al.*,2001; Collier *et al.*,2000; Smelt *et al.*,2000; Pasanen 1999). Este último grupo de enzimas, presentan una actividad metabólica baja, pero algunas de ellas son capaces de actuar sobre el metabolismo de xenobióticos.

La expresión en la placenta de ambos tipos de enzimas (fase 1 y fase 2), está más estrechamente asociada con las funciones endocrinas de la placenta que con el metabolismo de los xenobióticos (Pasanen 1999). Los factores relacionados con la exposición medio ambiental y ocupacional afectan a estas enzimas que metabolizan xenobióticos en la placenta, de forma que la exposición a pesticidas organoclorados esta asociada con la actividad de la enzima citocromo P450 CYP1A1 (Lagueux *et al.*, 1999). Las consecuencias de la exposición a dichos compuestos, puede conllevar a una serie de cambios sobre las enzimas presentes en la placenta humana, conduciendo a la producción de metabolitos reactivos que pueden reaccionar con el DNA, creando aductos (Carlber *et al.*,2000; Marafic *et al.*,2000; Everson *et al.*,1986). La presencia de estos aductos en el ADN fetal pueden producir daños en el desarrollo, enfermedades, trastornos mentales (Perera *et al.*, 2002; Perera *et al.*,1998; Hansen *et al.*,1993), mutaciones y diferentes tipos de cáncer, siempre y cuando estas lesiones no sean reparadas a tiempo por las enzimas reparadoras del ADN (Belisnski *et al.*,1990; Béland and Poirier, 1993).

1.5. EXPOSICIÓN A COMPUESTOS ORGANOCOLORADOS.

Hay tres rutas principales de absorción de los pesticidas: la oral, la dérmica y la respiratoria. Hay sustancias que acceden específicamente por solo una de estas vías, pero es más habitual que lo hagan por las tres.

En el caso de una exposición laboral a estos compuestos, ésta se desarrollará principalmente por vía respiratoria y dérmica (Hayes *et al.*,1991), mientras que para la población en general, la exposición alimentaria ocupa el primer lugar en orden de frecuencia e importancia. Los alimentos pueden contener residuos considerables de múltiples pesticidas, ya que la mayoría de los alimentos se someten a algún tratamiento con pesticidas, ya sea en la siembra, en el transporte y/o almacenamiento.

En la actualidad muchos países cuentan con normativas estrictas y una legislación específica sobre la contaminación de alimentos. La relevancia del tema ha llevado a la realización de diversos estudios, con el fin de monitorizar las concentraciones de pesticidas presentes en los alimentos. Los alimentos en los que generalmente se encuentran más residuos de pesticidas corresponden a los vegetales, tubérculos y frutas frescas (Schinas *et al.*,2000; Kobayaski *et al.*, 2001; Fenske *et al.*,2002; Moysich *et al.*,2002) sobre los cuales se deposita en forma directa el pesticida. En España, no obstante, otros muchos estudios han observado que frecuentemente alimentos como la carne, el pescado, los huevos, la leche, la mantequilla, el queso o los cereales contienen pesticidas tales como DDE, PCB, hexaclorobenceno e isómeros del lindano (Hernández *et al.*,1994; Lázaro *et al.*,1996; Herrera *et al.*,1996; Martí *et al.*,2000; Kalantzi *et al.*, 2001). También se han publicado datos referentes a los niveles de lindano, HCB, aldrín, DDT y sus metabolitos en muestras de miel de España y Portugal (Blasco *et al.*,2003).

Los pesticidas organoclorados son liposolubles y tiende a bioacumularse de tal manera que aparecen frecuentemente como contaminantes en los alimentos, estando más afectados aquellos alimentos con mayor contenido de grasa. Según el estudio de Pandit *et al.* en el 2002, las mayores cantidades de DDT en derivados lácteos se encontraron en la mantequilla, seguida por el queso y la leche en polvo. También se han encontrado cantidades significativas de estos compuestos en el pescado y la carne (Shinas *et al.*,2000; Moysich *et al.*,2002). Un estudio, ha confirmado que la contaminación por organoclorados en los alimentos españoles es más importante que la del resto de Europa al encontrar diferencias significativas en los niveles de lindano, HCB y β -HCB en mantequillas españolas en relación con las de otros países (Badia-Vila *et al.*, 2000). Otros autores han encontrado diferencias en los niveles de lindano, DDE y dieldrín medidos en el tejido graso de las perdiceras españolas del norte y del sur (Herrera *et al.*, 2000).

Como puede observarse, estos compuestos están presentes en una gran variedad de alimentos, y dentro de la cadena alimentaria es el hombre quien ocupa la cúspide, siendo el destinatario final de los compuestos bioacumulables, y en forma muy especial de los pesticidas organoclorados

1.5.1 Exposición humana a disruptores endocrinos

Las concentraciones de pesticidas organoclorados encontradas en tejidos humanos están relacionadas con el lugar de residencia, los hábitos alimentarios y la edad de los individuos. Esta es de una especial relevancia ya que la capacidad metabólica de cada individuo es distinta según su edad. Sea como fuere, lo cierto es que la exposición a pesticidas organoclorados se encuadra dentro de la exposición a un grupo más amplio de compuestos químicos conocidos como disruptores endocrinos.

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

Como se ha comentado anteriormente, los pesticidas organoclorados ocupan un lugar prominente entre los disruptores endocrinos. Debido a su lipofilia muchos de los pesticidas disruptores endocrinos, se acumulan en diversos compartimentos con alto contenido lipídico: tejido adiposo y lípidos del suero (Archibeque-Engle *et al.*,1997; Longnecker *et al.*,1997; Stellman *et al.*,1998; López-Carrillo *et al.*,1999; Rivas *et al.*,2001; Pauwels *et al.*,2000; Waliszewski *et al.*,2001; Covaci *et al.*,2001; Botella *et al.*,2004). Otros compartimentos en los cuales se han encontrado residuos de pesticidas organoclorados son los fluidos de quistes mamarios (Blackwood *et al.*,1998), hígado y pulmón (Weistrand *et al.*,1997) que han sido presentados como medios potenciales para la estimación de la exposición.

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

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

al.,2000). Otros pesticidas se han asociado con los descensos de la fertilidad (Koifman *et al.*,2002), reduciendo la fertilidad también en mujeres (Abell *et al.*,2000).

Si difícil ha resultado encontrar una asociación entre la exposición a disruptores endocrinos pesticidas organoclorados y patologías en los sistemas hormonales, fundamentalmente debido a las dificultades en la estimación correcta de exposición, mayor es esta dificultad cuando se trata de enfermedades multicausales con largos periodos de incubación, como es el caso del cáncer. Relacionar un pesticida con un proceso cancerígeno es un asunto complejo, dado que un individuo no solo está expuesto a este tipo de compuestos sino que son muchos los agentes que pueden contribuir al riesgo de enfermedad. A pesar de ello, se han establecido algunas relaciones entre exposición a pesticidas, laboral o no, y algunos tipos de cáncer, que merece la pena ser comentados. Así por ejemplo, se ha evidenciado un incremento de leucemia y linfomas no Hodgkin en adultos, trabajadores o no en el medio agrario, expuestos a diferentes pesticidas (Cullen *et al.*,1990; Hardell *et al.*,2001; McDuffie *et al.*,2001). Las neoplasias de origen hematopoyético también se han relacionado con la exposición directa e indirecta a pesticidas (Contantini *et al.*,2001). Otros cánceres como el pancreático se han asociado con la exposición a pesticidas (Ji *et al.*, 2001), cáncer de pulmón (Blair *et al.*,1983; Safi, 2002), los cánceres de estómago, hígado y vejiga (Stubbs *et al.*,1984; Safi.,2002), de vesícula biliar (Shukla *et al.*,2001), mieloma múltiple (Brown *et al.*,1990; Eriksson y Karlsson, 1992), sarcomas de tejido blando (Hardell y Erikson,1988; Kogevinas *et al.*,1995; Lynge,1998); Wiklund y Holm en 1986, encontraron un elevado riesgo de padecer cáncer testicular en trabajadores agrícolas en Suecia. Por último cánceres de útero, mama, tiroides, colon, próstata, y cerebro (Safi., 2002), que en diversos grados se correlacionan con un incremento en la mortalidad (Koifman *et al.*,2002).

1.5.1.1. Exposición infantil

El acumulo de xenoestrógenos en el tejido graso, durante la vida de la madre, supone una importante vía de exposición del feto durante la gestación (Olea *et al.*,1999b; Botella 2004) ya que como se ha indicado en el apartado 1.3. (*Transferencia placentaria*) éstos compuestos pueden atravesar la barrera placentaria y llegar al nuevo individuo en desarrollo. De esta forma, la exposición histórica de la madre es transmitida al nuevo individuo. Según esto, los mayores niveles de xenobióticos determinados en niños de corta edad reflejarán casi con exclusividad niveles maternos más elevados, ya que no parece plausible que en tan corto período de tiempo las diferencias en las concentraciones de xenobióticos pudieran atribuirse a las diferencias en la exposición a otras fuentes, como el tipo de dieta ingerida por los niños, pues la exposición alimentaria no parece contribuir de forma tan importante en las primeras semanas/meses de vida.

Por otro lado, dar el pecho supone la principal vía de excreción de estos compuestos organoclorados, almacenados en la madre y se trata de una considerable fuente de exposición para el recién nacido (Rogan *et al.*,1986b; Cok *et al.*,2004; Kunisue *et al.*,2004). Los neonatos lactantes, presentan mayores niveles de compuestos organoclorados (Longnecker and Rogan, 2001) y son las madres que presentan menores niveles aquellas que dieron el pecho, sugiriendo una importante vía de aclaración de xenobióticos (López-Carrillo *et al.*,2001). Laug en 1950, fue el primero en informar de la presencia de DDT en leche materna humana, hecho que sería confirmado por sucesivos autores. En un trabajo realizado por nuestro grupo, sobre leche materna de mujeres de Almería y Granada, se concluyó que los niveles de organoclorados encontrados en leche materna, suero y tejido adiposo de mujeres embarazadas representan claramente un riesgo de exposición fetal (Campoy *et al.*,2001). Por otro lado, Waliszewski y col. en el 2000, llevaron a cabo un estudio en el que se analizaron muestras de tejido adiposo, suero de madre, leche, calostro materno y suero de cordón umbilical, indicando la circulación de estos compuestos por todos los compartimentos de la madre e incluso su paso a través de la barrera placentaria. Sólo esta vía de exposición placentaria y leche materna pueden explicar los niveles de algunos disruptores detectados en grasa de niños de corta edad (Olea *et al.*,1999b; Jiménez *et al.*,2000; López-Navarrete,2001; Cerillo *et al.*,2004).

Son limitados los estudios que se han llevado a cabo para evaluar la exposición prenatal del neonato a estos compuestos organoclorados, en los cuales se ha tomado como muestras de análisis el suero de cordón umbilical (Martinez Montero *et al.*,1993; Rhainds *et al.*,1999; Burse *et al.*,2000; Waliszewski *et al.*,2000,2001; Sala *et al.*,2001; Dorea *et al.*,2001; Dallaire *et al.*, 2002; Covaci *et al.*,2002; Sarcinelli *et al.*,2003; Walter *et al.*,2003; Ribas-Fito *et al.*,2003; Fukata *et al.*, 2005). Además en muchas ocasiones se han limitado a la estimación de la exposición utilizando exclusivamente muestras de placenta (Falcon *et al.*,2002, 2004;). No obstante en otros estudios en los que se analizan muestras de placenta, se acompañan del análisis de muestras de cordón umbilical (Saxena *et al.*,1981; Rogan *et al.*, 1986; Klopov 1998; Sharon *et al.*,2001; Siddiqui *et al.*,2003; Cerrillo *et al.*,2005). Algunos autores como Iyengar and Rapp (Iyengar and Rapp, 2001) apoyan el empleo de muestreo placentario ya que consideran que la placenta puede proveernos de información a dos niveles: por un lado, del grado de impregnación maternal de estas sustancias y por el otro, del grado de exposición del feto.

Aunque las consecuencias a largo plazo de la exposición temprana del embrión masculino a xenoestrógenos no son bien conocidas, lo cierto es que las observaciones experimentales y los datos provenientes del mundo animal crean el clima apropiado para pensar que el asunto es, cuanto menos, digno de ser estudiado en profundidad y encaja muy bien en la base conceptual de la hipótesis del síndrome de disgenesia testicular. Ciertos trabajos sugieren que la exposición durante el embarazo a pesticidas organoclorados puede estar asociada con el riesgo de sufrir criptorquidismo e hipospadias por parte de los recién nacidos (Birnbbaum, 1994; Olea *et al.*,1998; Hosie *et al.*,2000). Posteriormente, estos niños

pueden padecer cáncer testicular, enfermedad que no ha sido considerada como enfermedad ocupacional (Hardell *et al.*,1998), pero que si parece estar relacionada con el riesgo de haber sufrido crisptorquidismo. El cáncer testicular ha sido vinculado con la exposición a disruptores endocrinos durante el período fetal (Hardell *et al.*,2003).

Además del efecto disruptor endocrino, la exposición materno-infantil a pesticidas puede tener consecuencias sobre la salud del niño. En 1997, Pastore y colaboradores mostraron una clara asociación positiva entre la exposición ocupacional a pesticidas, especialmente durante las primeras etapas del embarazo y el riesgo de mortinatalidad en California Estados Unidos. Bell y colaboradores (2001) demostraron que el riesgo de muerte fetal debido a anomalías congénitas, aumenta cuando existe exposición materna a pesticidas entre la tercera y octava semana de embarazo.

Por otro lado, nos encontramos con los efectos del desfoliante conocido como agente naranja utilizado en la guerra de Vietnam, cuyos efectos persisten hoy día en forma de aumentos en el número de abortos, malformaciones, discapacidades y nacimientos prematuros entre la población expuesta (Le y Johansson., 2000).

Otros pesticidas han sido también asociados con abortos espontáneos, partos prematuros, disminución en el crecimiento fetal, malformaciones (O'Leary *et al.*,1970; Saxena *et al.*, 1980,81; Wassermann *et al.*,1982; Longnecker *et al.*,1997; Arbuckle y Sever, 1998; Korrick *et al.*,2001; Longnecker *et al.*,2001) y anomalías congénitas (Shaw *et al.*,1999). Algunos de estos compuestos tienen la capacidad de poder interactuar con las hormonas que regulan el temprano desarrollo del individuo, con los sistemas transportadores de la placenta afectando así al transporte de los nutrientes, y también pueden conducir a la producción de peróxidos afectando en consecuencia al desarrollo normal del niño. Este es el caso del DDE, que dificulta la unión del andrógeno (Kelce *et al.*,1995) y la progesterona (Klotz *et al.*,1997) a sus receptores, lo cual podría explicar el retraso del crecimiento fetal a nivel intrauterino (Siddiqui *et al.*,2003). Por último se ha observado que además, estos compuestos pueden provocar efectos neurotóxicos sobre el feto (Spyker, 1975; Swain,1991; Tilson *et al.*,1998), viéndose alterados los procesos de neurodesarrollo que afectan a la conducta y la función cognitiva del niño (Rice *et al.*, 2000). En otros estudios se ha vinculado la exposición a pesticidas con hipotonía e hiporreflexia (Martínez Montero *et al.*,1993) e incluso en situaciones más graves, como cáncer infantil (Zahm and Ward, 1998).

1.6. DESCRIPCIÓN DE LOS PESTICIDAS ORGANOCLORADOS CONSIDERADOS EN ESTE TRABAJO.

Según la FAO/OMS, el término *pesticida* define las sustancias o mezcla de sustancias utilizadas para prevenir o controlar cualquier especie de plantas o animales perjudiciales para otras plantas, animales o el propio hombre. Incluye también otras sustancias o mezclas de ellas utilizadas como reguladoras de crecimiento de las plantas, defoliantes y desecantes. Este

término no se aplica a los antibióticos, ni a los fertilizantes, ni a otros productos químicos administrados a los animales con objetivos diferentes, como son el estímulo de su crecimiento y el comportamiento reproductivo. De forma más concreta, *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 carboximidias 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 *et al.*, 1997).

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

La característica toxicológica general de los plaguicidas organoclorados es la estimulación del sistema nervioso central, aunque algunos pueden producir un efecto antagónico. El mecanismo de actuación para ciclodienos, HCB y HCH se produce mediante la interferencia de los receptores GABA (ácido γ aminobutírico). El DDT y derivados actúan alterando el transporte de Na^+ y K^+ e inhibiendo la actividad neuronal de las ATPasas y de la calmodulina (Ecobichon, 1996).

En el presente trabajo se ha seleccionado un grupo discreto de pesticidas para su estudio, que se comentan a continuación.

1.6.1. 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 desarrollo 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 este declive 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. Esto dio lugar a 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 estas se acumula en concentraciones diez veces mayores.

Si el insecto resiste al DDT puede servir de alimentos a las ranas, por ejemplo, la concentración en estas alcanza ahora valores 100 veces mayores a los de las plantas. Las rapaces que se 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. Estudios realizados en EE.UU. reflejan que los niveles de DDT y sus derivados en tejido adiposo eran de 5 ppm a principios de los 50, aumentaron entre tres y cuatro veces a finales de esa década y descendieron progresivamente en las tres décadas posteriores. Una tendencia similar se ha observado en los niveles sanguíneos de estos organoclorados (Kutz et al., 1991; Levine, 1991). La evolución de los niveles poblacionales de DDT y sus metabolitos ha sido estudiada en profundidad en muy diversas partes del planeta (Longnecker et al., 1997; Cooper et al., 2004). Todas las poblaciones humanas, en cualquier parte del mundo, están expuestas a DDT y presentan niveles tisulares y séricos apreciables (Longnecker et al., 1997; Pawuwels et al., 2000; Sala et al., 2001; Rivas et al., 2001; Porta et al., 2002; Muscat et al., 2003; Cooper et al., 2004; Ibarlucea et al., 2004; Petreas et al., 2004; Botella et al., 2004; Cerrillo et al., 2004; Zumbado et al., 2005; Cerrillo et al., 2005; Raaschov-Nielsen et al., 2005; Tsukino et al., 2005).

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 se dice que la producción mundial de DDT es mayor en la actualidad que en el pasado (Sharpe et al., 1995). El DDT comercial está formado por aproximadamente un 77% de p,p'DDT, un 15% de o,p'DDT, un 4% de p,p'DDE y porcentajes menores de otros isómeros. El metabolito lipofílico más

estable del p,p'DDT es el p,p'DDE, que es el resultado de la dehidrocloración en el medio ambiente y en el hombre. Su presencia en los seres humanos puede reflejar tanto una exposición temprana al DDT como la exposición directa al DDE medio ambiental. En general, los niveles de DDT/DDE representan un índice útil para evaluar el tiempo en que ocurrió la exposición. En comparación con otros países europeos, los niveles de DDT y DDE en la población española se encuentran en el rango medio-alto (Porta *et al.*,2002; Botella *et al.*,2004).

La posibilidad de una exposición actual al pesticida no degradado aún existe en 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 *et al.*,2003). En segundo lugar, existen indicios de que cantidades menores de DDT podrían estar entrando ilegalmente en España procedentes de otros países. En tercer lugar, periódicamente se tiene noticia de usos ocasionales en explotaciones agrícolas y ganaderas. En cuarto lugar, hay información de que el Instituto de Toxicología recibe periódicamente notificaciones y consultas relacionadas con personas que sufren episodios de intoxicación aguda por DDT (Porta *et al.*,2002).

Recientemente, se ha descubierto que 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 *et al.*,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 *et al.*,1994; Hunter *et al.*,1997; Van't Veer *et al.*,1997; López-Carrillo *et al.*,1997; Olaya-Contreras *et al.*, 1998). En estudios *in vivo*, la exposición a este compuesto causa malformaciones en el tracto reproductivo masculino en neonatos, incluyendo disminución del peso de la próstata, supresión de los genes regulados por andrógenos, reducción del pezón y disminución del tamaño de la próstata ventral (Gray *et al.*.,1994, Kelce *et al.*.,1997). De todos los derivados del DDT el o,p'DDT es el más estrogénico, si bien el p,p'DDT muestra también una leve actividad 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.

1.6.2. 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 su uso está prohibido en los países occidentales o bien es muy restringido. Ha sido utilizado en agricultura y también en salud pública para el control de vectores y es uno de los pesticidas organoclorados más antiguos. A pesar de todo, el lindano se sigue vendiendo en las farmacias españolas para el tratamiento contra la sarna y se sigue utilizando en diversas zonas agrícolas.

El riesgo de exposición al HCH no ha desaparecido todavía debido al carácter persistente y estable en el ambiente de su molécula. 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 *et al.*,1996) producida por el isómero β , y los efectos a nivel de epitelio uterino o vaginal en hembras ooforectomizadas en ratas, ratones y carneros expuestos a lindano o a β -HCH.

En machos produce atrofia de los conductos seminíferos y células de Leydig y un comportamiento reproductivo atenuado (Van Velsen *et al.*.,1986; Chowdhury *et al.*.,1987; Huang y Huang, 1987; Beard *et al.*.,1999; Ulrich *et al.*.,2001). El efecto cancerígeno en el hombre no está demostrado aunque sí se ha observado este efecto en algunos modelos animales (IARC, 2003).

1.6.3. Aldrín, dieldrín y endrín

Los denominados drines, son un grupo muy homogéneo de pesticidas derivados del dimetana-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 aldrín es un plaguicida ciclodieno ampliamente utilizado como insecticida en cultivos de maíz y algodón en las décadas de los 50 y 70, que se transforma rápidamente en dieldrín tanto en el medio ambiente como tras ser absorbido por el organismo. El 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 dieldrín se acumula en el tejido adiposo, mostrando una concentración en este compartimento 100 veces superior a la encontrada en sangre. Una vez que el aldrín se transforma en dieldrín, éste se metaboliza en el hígado y se excreta en heces y orina. La leche materna también puede ser una vía de excreción importante. La medida de dieldrín en tejido adiposo y sangre se ha empleado para monitorizar la exposición a ambos compuestos.

Además del tejido adiposo, el dieldrín se concentra en el hígado, leche humana y semen. También se acumula en el cuerpo lúteo del ovario, placenta, glándula mamaria y en la médula espinal de la mujer (Murphy *et al.*, 1983; Matsumura, 1985). A diferencia del DDT y otros organoclorados en los que la concentración en la médula ósea es menor que en el tejido adiposo, existen datos que demuestran que el dieldrín se concentra en la médula ósea 19 veces más que en el tejido adiposo (Scheele, 1998). Otros estudios han mostrado que el dieldrín pasa a través de la placenta y se acumula en el feto, particularmente en el hígado, grasa e intestino (Salama *et al.*, 1993). 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 la del DDT (Soto *et al.*, 1994). La exposición al mismo se sigue, en ocasiones, de alteraciones en la fertilidad masculina (Toppari *et al.*, 1996).

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

1.6.4. 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 endosulfán se sospechó al observar atrofia testicular y una caída de los niveles de testosterona en ratas y ratones expuestos al mismo (Maier-Bode, 1968; Gupta y Gupta, 1979), pero hasta 1995 no se presentó el primer informe sobre la estrogenicidad 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 *et al.*, 1995). Se ha demostrado, asimismo, que el endosulfán mimetiza el efecto estrogénico en muy diversos modelos *in vitro* e *in vivo* (Andersen *et al.*, 1999). Otros estudios han atribuido al endosulfán actividades hormonales distintas de la estrogenicidad, al ser un buen competidor para el receptor de progesterona (Vonier *et al.*, 1996). Algunos autores sugieren que la actividad hormonal de endosulfán es independiente del receptor (Jin *et al.*, 1997). Otros, atribuyen al endosulfán un papel inmunológico (Banerjee *et al.*, 1986).

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

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

Las grandes áreas de agricultura intensiva en Europa se encuentran en el sureste español, cerca de la costa mediterránea. Este tipo de agricultura requiere el uso de grandes cantidades de pesticidas (Olea *et al.*, 1999b). Apoyándonos en este hecho nuestro grupo de trabajo ha llevado a cabo un estudio (Cerrillo *et al.*, 2004) en mujeres y niños de la zona de Granada y Almería con objeto de analizar los niveles de endosulfán y metabolitos en los diferentes compartimentos corporales y su distribución corporal. Los resultados del mismo señalan que la mayor concentración del endosulfán comercial I y II se produce en el tejido adiposo, seguido de leche humana, hecho que apoya la idea de la eliminación de compuestos lipofílicos a través de la misma. Los metabolitos más hidrofílicos se encontraron en placenta y sangre de cordón umbilical en concentraciones elevadas (el endosulfán diol presentó un valor medio 8.22 ng/mL en suero y 4.06 ng/g en placenta). 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 *et al.*, 2004; Cerrillo *et al.*, 2004).

1.6.5. 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 *et al.*, 1998) para la génesis del metabolito activo. Su actividad hormonal estrogénica ha sido demostrada *in vivo* e *in vitro* (Bulger *et al.*, 1978; Cummings y Metcalf, 1994; Vom Saal *et al.*, 1995; Cummings y Metcalf, 1995 a,b). Cuando se administra *in vivo* produce efectos adversos sobre la fertilidad y sobre la actividad uterina en hembras (Ousterhout *et al.*, 1981). También se han descrito efectos adversos en animales machos como son las alteraciones del comportamiento sexual cuando han resultado 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.

1.6.6. 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 *et al.*, 1995). Ha habido pocos estudios sobre exposición humana a mirex, y existen pocos datos sobre sus efectos en salud humana. Dosis de mirex similares a las ingeridas en la dieta han inducido reacciones adversas en animales (ATSDR, 1996).

1.6.7. Hexaclorobenceno

El Hexaclorobenceno (HCB) es un conocido disruptor endocrino (Gocmen *et al.*, 1989; Smith *et al.*, 1987) que se bioconcentra en la grasa de los organismos vivos (Ernst *et al.*, 1986; Hayes *et al.*, 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 *et al.*, 1990). Cientos de personas estuvieron expuestas a HCB en el Kurdistan (este de Turquía) entre 1955 y 1961. El HCB está presente en alimentos, por ejemplo, margarinas (Pozo Lora *et al.*, 1983), leche humana (Conde *et al.*, 1993), leche esterilizada (Garrido *et al.*, 1994) y queso (Bentabol *et al.*, 1994). Para medir la ingesta diaria de HCB en la población catalana, Falcó 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 lácteos de consumo diario (0,869 ng/g de peso húmedo). En 1994, un estudio realizado en la población de Flix (Ribera del Ebro, Tarragona) puso en evidencia que sus habitantes presentaban unas concentraciones séricas muy elevadas de HCB debido a la proximidad a una empresa electroquímica (Sala *et al.*, 1999). Asimismo se observó que los niños nacidos en dicha población entre 1997 y 1999 presentaban, en el momento de nacer, concentraciones muy elevadas de HCB, así como concentraciones

detectables de PCB y p,p'DDE en sangre (Sala *et al.*.,2001). Aunque los niveles de contaminación por HCB en esta población continúan siendo elevados, se ha comprobado que las mujeres de 18-40 años presentaron concentraciones en sangre venosa un 61% más bajas en 1997-1999 que en 1994 (4,1 ng/ml frente a 10,6 ng/ml). Las concentraciones de p,p'DDE y lindano también mostraron esta tendencia a la baja, aunque su disminución no fue estadísticamente significativa (Ribas-Fitó *et al.*.,2003). Otros estudios han encontrado también niveles de HCB en la población española (Barcelona). Por ello, a pesar de que la exposición ha sido reducida, la población estudiada aún acumula cantidades significativas de este posible carcinógeno (To-Figueras *et al.*.,1986; To-Figueras *et al.*.,1995).

El HCB es muy persistente en el medio ambiente y sus efectos en animales de laboratorio resultan ser los siguientes: alteración de la función ovárica, disminución de la fertilidad y disminución del peso de ambas vesículas seminales y de la próstata ventral (Elissalde y Clark, 1979; Foster *et al.*.,1996; Muller *et al.*.,1978). La exposición en niños puede afectar el desarrollo reproductivo, físico y mental. Se ha demostrado que las muestras de tejido de niños con criptorquidismo presentaban elevados niveles de HCB en comparación con los individuos controles (Hosie *et al.*.,2000). Otro estudio sugiere que, tanto *in vivo* como *in vitro*, el HCB agoniza débilmente la acción de los andrógenos y, como consecuencia, bajos niveles de HCB incrementan la acción de los andrógenos mientras que altos niveles la reducen (Ralph *et al.*.,2003).

Existe controversia en cuanto a sí el HCB está asociado o no al cáncer de mama. Mussalo-Rauhamaa *et al.* (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, no apoyan esta hipótesis (Zheng *et al.*.,1999 a,b,c).

2. OBJETIVOS

Aunque son muchos los efectos beneficiosos de los pesticidas debemos considerar también que su uso continuo y abusivo, junto con las pobres normas para su prevención, han determinado la aparición de problemas para la salud humana y la supervivencia de especies animales y vegetales.

Todo ello, hace necesaria la adopción de programas de carácter preventivo y de control, con el fin de disminuir la exposición, y más concretamente en aquellos individuos considerados “de mayor riesgo”, siendo de especial interés la etapa de crecimiento embrionario y de maduración fetal, ya que se trata de un momento crítico en el que los contaminantes ambientales pueden provocar efectos perjudiciales por su actividad hormonal, aprovechando los escasos mecanismos de detoxificación que poseen los individuos en desarrollo para hacer frente a ellos.

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

información sobre el grado de exposición de la población de riesgo y la susceptibilidad particular de estos individuos.

El análisis de la exposición a pesticidas organoclorados mediante la cuantificación de los mismos y la identificación de las posibles causas que pudieran condicionar la exposición, define el ámbito de conocimiento científico en el que se enmarca la investigación propuesta, cuya hipótesis principal recae en la influencia que factores relacionados con los padres (sociodemográficos, hábitos de vida, actividad laboral..etc) pueden tener sobre el acumulo de los pesticidas en ellos y su paso a la descendencia.

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

1. Investigar el grado de exposición a pesticidas organoclorados de los recién nacidos del sureste peninsular, en concreto de la provincia de Granada.
2. Analizar como las características sociodemográficas, historial de los padres y sus hábitos de vida pueden condicionar el grado de exposición de los recién nacidos.
3. Determinar dicha exposición en muestras de placenta y de suero de cordón umbilical, para obtener una mayor información sobre dicha exposición y poder establecer comparaciones con otras poblaciones.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL E INSTRUMENTACIÓN

Cámara fría y congeladores.

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

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

Centrífugas

Se ha empleado de modo general una centrífuga Heraeus modelo Universal Junior IS y una centrífuga refrigerada convencional Beckman TJ/6 (Beckman Instruments Inc.), dotada con una unidad adicional de refrigeración que permite centrifugar muestras a baja temperatura (4°-6°C). Esta última unidad posee un rotor con cuatro soportes intercambiables para la centrifugación simultánea de un número de muestras variable (de 4 a 120).

Pipetas automáticas

Para manipular los reactivos se han utilizado pipetas con succión y expulsión automática de fluido de la marca Tecnomar (Suiza), modelo R301. Para la realización de los ensayos químicos y bioquímicos se emplearon pipetas de volumen variable de 0-10 μL y 20-100 μL , modelo Microtransferpettor Digital Brand.

Para la preparación de las muestras se utilizó una micropipeta, marca Socorex Isba S.A. (Suiza), de volumen variable comprendido entre 0 y 100 μL .

Rotavapor

Se ha empleado un rotavapor Büchi R-3007 (Büchi, Italia) para la concentración de las muestras a presión reducida y temperatura controlada.

Balanzas

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

Cartuchos de sílice

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

Disolventes

Se han utilizado n-hexano, metanol, 2-isopropanol, eter etílico, cloroformo, ácido sulfúrico y etanol. Todos ellos de calidad analítica y suministrados por Merck (Alemania).

Compuestos químicos patrones

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

Otro material

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

Columnas para cromatografía

Para las diferentes técnicas cromatográficas se han empleado diversas columnas:

- 1) columna de vidrio para cromatografía Pyrex con 6 mm de diámetro interno rellena con Alúmina de Merck (Alemania) [90 (70-230) n°. 1097]
- 2) columna modelo Lichrocart de Merck para HPLC rellena de Lichrospher (Si-60) con tamaño de partícula interno de 5 µm
- 3) columna capilar de metil silicona, para cromatografía de gases (VF-5ms 30 m x 0,25mm DF=0,25 CP894415) de Quadrex (EE.UU.)
- 4) columna de sílice para cromatografía de gases/espectrometría de masas (VF-5ms 30 m x 0,25mm DF=0,25 CP894415).

Equipo de filtración para HPLC

Para la preparación y limpieza de los disolventes a emplear en los procesos de cromatografía se ha utilizado un equipo de filtración aplicado sobre un kitasato de Millipore. Así mismo, se utilizó un baño de ultrasonidos en el que se introducían los disolventes químicos durante diez minutos, para eliminar las posibles burbujas de aire contenidas.

Cromatógrafo líquido (HPLC)

Para el análisis de los contaminantes químicos presentes en las muestras de placentas se ha utilizado un cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC), modelo Waters 501 Millipore, equipado con dos bombas y un inyector modelo U6K con capacidad de carga de 500 µL. El detector Ultravioleta/Visible del mismo es del tipo Waters 490 Millipore, provisto del programa Millennium Chromatography Manager software.

Cromatógrafo de gases (CG)

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

Cromatógrafo de gases masas (GC/MS)

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

3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

En octubre de 2000 se inició el reclutamiento de madres que daban a luz un varón, obteniéndose en el momento del parto una muestra de cordón umbilical y la placenta, con objeto de establecer una cohorte de recién nacidos varones. De esta manera se reclutaron 668 parejas madre-recién nacido en el Servicio de Ginecología del Hospital Clínico San Cecilio.

Los criterios de inclusión en la cohorte fueron muy simples: alumbramiento de hijo varón, procedencia de la madre de la provincia de Granada, embarazos sin complicaciones graves, partos vaginales y cesáreas y consentimiento de las madres en participar en el estudio.

Tras el alumbramiento se procedió al examen físico del niño y a la toma de muestra indicada (placenta y cordón).

En el día posterior al alumbramiento se procedió a la realización de la encuesta diseñada mediante una entrevista personal entre el encuestador formado y la madre.

El estudio incluía el seguimiento del niño tras el parto:

- a los tres meses se procedía a la toma de muestra de sangre del niño y leche materna. Se pasaba a la madre la encuesta de los 3 meses y se le realizaba al niño un nuevo examen físico
- a los seis meses se realizaba a la madre la encuesta de los 6 meses.

De la cohorte total reclutada se tomaron de forma aleatoria 318 parejas madre-hijo para su análisis en el presente trabajo.

Para todos ellos se cumplen los criterios de inclusión en la cohorte, existe un consentimiento informado y se ha dispuesto de la muestra biológica apropiada así como del cuestionario.

En todo momento se operó con el conocimiento del paciente de acuerdo con los criterios éticos definidos por la Comisión de investigación del Hospital Clínico San Cecilio.

3.3. METODOLOGÍA PARA LA RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

En el momento del parto se obtuvieron las muestras de placenta y cordón umbilical, a continuación se procedió al examen físico del recién nacido. En el día posterior al parto se pasaron las encuestas al padre y a la madre.

3.3.1. Encuesta epidemiológica

La encuesta epidemiológica mostrada en el ANEXO I, es una adaptación de una encuesta preparada en Copenhague por el Prof. Niels Skakebaek como instrumento de trabajo para un estudio de exposición medioambiental en una cohorte de recién nacidos. Dentro del contexto del proyecto Europeo “Increasing incidence of human male reproductive health disorders in relation to environmental effects on growth and sex -steroid -induced alterations in programmed development”, en el que se incluye el presente trabajo.

Se procedió a la traducción primera y aplicación a la población española después de la encuesta en su versión inglesa.

Entrevistadores entrenados contactaban con los padres en el momento del parto, para realizarles durante su estancia en el hospital una encuesta estructurada en la que se incluían los siguientes apartados:

- **Hoja de no respuesta**

Recoge las variables de identificación, municipios de residencia y fecha del parto.

- **Características sociodemográficas de los padres**

Incluye las variables de identificación, edad, lugares de residencia, estado civil, grado de escolaridad, actividad laboral actual, ocupación y exposición ocupacional, entre otras.

- **Características antropométricas de la madre**

Recoge las variables de peso (Kg) al principio y al final del embarazo, y la altura (cm) para poder estimar el Índice de Masa Corporal (IMC).

- **Historia reproductiva de la madre**

Los datos recogidos fueron: edad de menarquia, número de embarazos, número de hijos nacidos vivos y/o muertos, abortos, problemas durante el embarazo como náuseas, vómitos, pérdida de líquido amniótico y hemorragias.

- **Anticonceptivos**

Recoge la utilización de anticonceptivos orales y cualquier otro tipo de medidas anticonceptivas hormonales, edad de inicio y duración, así como, el tiempo que transcurre desde que los abandona hasta quedarse embarazada.

- **Consumo de tabaco, alcohol y otras drogas por parte de la madre.**

Incluye las variables referentes al consumo de alcohol y al hábito tabáquico: frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas, número de cigarrillos consumidos diariamente y consumo de marihuana, pastillas, anfetaminas y otras drogas estimulantes.

- **Aspectos relacionados con la nutrición de la madre.**

Se recogen datos generales sobre la frecuencia de consumo de alimentos (veces/semana): pescado, marisco, carne, verduras, legumbres, fruta, huevos, leche y productos lácteos, conservas y comida orgánica o de cosecha propia.

- **Estilo de vida de la madre**

Recoge información sobre el uso de cosméticos por parte de la madre durante el embarazo, de qué tipo, en qué parte del cuerpo y con qué frecuencia; el empleo de recipientes de plástico para el microondas y su frecuencia de uso; el tratamiento de su pelo con mechas, tintes o permanentes, considerando las veces y la semana de gestación en que se la/las realizó; si es vegetariana o no y el consumo de comida ecológica y de qué tipo.

3.4. METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS QUÍMICO

3.4.1. Obtención y almacenamiento de las muestras biológicas

Las muestras de placenta fueron obtenidas en paritorio, durante el parto y se transvasaron a un vial de congelación tras su identificación, manteniéndose a -86°C hasta su estudio. En el caso del suero de cordón umbilical, el volumen aproximado de suero obtenido tras la centrifugación de la sangre fue de 2 mL, éste fue almacenado en viales de cristal a -86° hasta su procesamiento.

A cada muestra se le asignó un número de código que consta de la letra C y 3 dígitos, que permiten la relación con la encuesta y la exploración física del neonato, manteniéndose siempre el anonimato del par madre-hijo.

3.4.2. Muestras totales analizadas

En la presente Tesis Doctoral han sido procesadas un total de 318 muestras de suero de cordón umbilical y 189 muestras de placenta.

3.4.3. Análisis químico en muestras de suero de cordón umbilical y en muestras de tejido placentario

El suero obtenido a partir de la sangre de cordón fue procesado, al igual que las muestras de placenta, para determinar los residuos de un grupo seleccionado de pesticidas organoclorados clasificados como xenoestrógenos.

3.4.3.1. Extracción y purificación de las muestras de suero de cordón umbilical.

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 *et al.*, 2004).

Como método de extracción se ha utilizado el siguiente:

1. Se toman 1-2 mL de la muestra de suero de cordón umbilical y se coloca en un tubo de ensayo con tapón de teflón.
2. Se adiciona 1 mL de metanol, para precipitar las proteínas, se agita y se centrifuga durante 10 minutos a 3000 rpm.
3. Al sobrenadante, se añade 3 mL de éter etílico-hexano 1:1 y se agita con fuerza.

La operación de extracción se repite tres veces.

4. Se separa la fase orgánica y se reduce hasta 1 mL en corriente de nitrógeno.
5. Al residuo obtenido se le añade 0,2 mL de H₂SO₄ de alta pureza. Se agita vigorosamente y se le adiciona 1mL de hexano; se centrifuga el extracto durante 10 minutos a 3000 rpm y finalmente volvemos a separar la fase superior.
6. La fase acuosa se extrae dos veces más con 1 mL de hexano.
7. Se toman las fases orgánicas y se desecan en corriente de nitrógeno.

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

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

Las recuperaciones obtenidas, para los isómeros del endosulfán y sus metabolitos, con la mezcla y con hexano se representan a continuación.

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

Porcentajes de recuperación para isómeros del endosulfán

3.4.3.2. Extracción y purificación de las muestras de placenta.

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

- 1) Se deseca alúmina Merck 90 durante 4 horas a 600 °C.
- 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 1,6 g de la muestra de placenta, mantenida hasta su procesamiento a una temperatura de -70°C.
- 5) Dicha alícuota de tejido placentario 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 de hexano 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.

La purificación del residuo seco se realiza mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC): se disuelve el extracto en 1 mL de hexano y se somete a un proceso cromatográfico que permite la separación de xenoestrógenos de estrógenos naturales, sin destruirlos. Los extractos eluyen mediante un gradiente de concentraciones con dos fases móviles: n-hexano (fase A) y n-hexano: metanol: 2-isopropanol (40:45:15)(v/v) (fase B) 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. Tres fracciones llamadas α , x y β , se separan mediante HPLC.

La fracción α se colecta durante los 11 primeros minutos, la fracción x entre los minutos 11 y 13 y por último la fracción β se colecta entre los minutos 13 y 25 (Rivas *et al.*, 2001; Brotons, 1994; Valenzuela, 1996). Las fracciones α de HPLC se secaron, disolvieron en hexano, marcaron con el patrón interno (p,p'-diclorobenzofenona) e inyectaron en el cromatógrafo de gases con detector de captura de electrones (DCE). En cromatografía de gases, las fracciones x y β no presentaron señal.

3.4.4 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. Se ha trabajado con un cromatógrafo de gases Varian-3350 (EE.UU) con detector de captura de electrones (^{63}Ni) y el sistema Millennium Chromatography Manager como software, siguiendo las condiciones de trabajo que se describen a continuación:

DCE a 300°C; inyector a 250°C; Programa: T^a inicial 130°C (1 min); rampa de 20°C/min hasta 150°C; rampa de 10°C/min hasta 200°C; rampa de 20°C/min hasta 260°C (20 min). 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 . Para la técnica cromatográfica se ha empleado una columna de referencia comercial: CP-Sil 8 CB LB/MS # CP5860; de metil silicona, para cromatografía de gases de longitud 30 m, diámetro exterior 0,25 mm y diámetro interior de 0,25 μm de Varian. 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 grado de pureza superior al 99 %. La reproducibilidad para el patrón interno

4,4'-diclorobenzofenona (DCBF) fue excelente; el área media obtenida y su correspondiente desviación estándar fue de $7.456.239 \pm 33.398$ y la curva de calibrado ($y = 3 \cdot 10^6 x + 3 \cdot 10^6$) tuvo un ajuste $R^2 = 0,999$. El tiempo de elución de la DCBF en el cromatograma fue 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 (MacDougall D. *et al.*, 1980) y Long y Winefordner (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 (TR) de los 17 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 cuantificación de los pesticidas organoclorados en cromatografía de gases.

Compuesto químico	TR (min.)	Curva de calibrado	R^2	Límite de cuantificación (ng/mL)
o,p' DDT	12,237	$y = 7,835 x + 0,047$	$R^2 = 0,9975$	1,0
p,p' DDT	12,964	$y = 6,532 x + 0,014$	$R^2 = 0,9986$	1,0
o,p' DDD	11,508	$y = 3,448 x + 0,157$	$R^2 = 0,9974$	1,0
p,p' DDE	11,382	$y = 8,106 x + 0,170$	$R^2 = 0,9818$	1,0
Metoxicloro	14,306	$y = 2,411 x + 0,084$	$R^2 = 0,9964$	1,0
Mirex	16,372	$y = 4,217 x + 0,140$	$R^2 = 0,9966$	1,0
Lindano	8,231	$y = 5,517 x + 0,325$	$R^2 = 0,9801$	1,0
Hexaclorobenceno (HCB)	7,701	$y = 11,219x + 0,051$	$R^2 = 0,9976$	1,0
Aldrín	9,964	$y = 9,473 x + 0,076$	$R^2 = 0,9779$	1,0
Endrín	12,024	$y = 9,736 x + 0,106$	$R^2 = 0,9892$	3,0
Diendrín	11,603	$y = 8,754 x + 0,154$	$R^2 = 0,9933$	1,0
*E-I	11,133	$y = 10,602 x + 0,06$	$R^2 = 0,9950$	0,5
*E-II	12,207	$y = 6,507 x + 0,260$	$R^2 = 0,9984$	2,0
*E-eter	9,010	$y = 2,881 x + 0,524$	$R^2 = 0,9859$	0,1
*E-lactona	10,494	$y = 4,849 x + 0,344$	$R^2 = 0,9819$	0,1
*E-diol	10,832	$y = 13,075 x + 0,027$	$R^2 = 0,9809$	0,5
*E-sulfato	12,986	$y = 7,1373x + 0,099$	$R^2 = 0,9963$	0,5

*E= Endosulfán

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

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

Pesticida	Tiempo de retención (min)
o,p' DDT	24,433
p,p' DDT	26,996
o,p' DDD	21,925
p,p'DDE	21,504
Metoxicloro	31,482
Mirex	34,633
Lindano	11,741
HCB	10,892
Aldrín	15,999
Endrín	23,102
Dieldrín	21,755
E-I*	20,084
E-II	23,880
E-Eter	13.332
E-Lactona	11.409
E-Diol	23.500
E-sulfato	26.554
DCBF (PI)**	16,559

* E = Endosulfán; **PI= Patrón Interno

3.4.6. 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 *et al.*, 2001; Philips *et al.*, 1989):

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

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

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

3.5. VARIABLES RECOGIDAS

A continuación se describen sólo las variables de la encuesta que han sido sometidas a transformaciones y recodificaciones para el presente estudio. En el anexo I se presenta la encuesta epidemiológica realizada tras el parto al padre y a la madre.

3.5.1. Variables de la encuesta epidemiológica

3.5.1.1. De la madre

- Lugar de residencia durante el embarazo: variable categórica nominal policotómica, con tantas posibles categorías como municipios figuran en el censo correspondiente a la provincia de Granada. Esta variable se recategorizó posteriormente, con los siguientes grupos: municipios rurales (aquéllos con menos de 10.000 habitantes) / municipios urbanos (aquéllos con más de 10.000 habitantes).
- Edad de la madre al parto: variable cuantitativa continua, expresada en años completos. Para el análisis descriptivo esta variable se codificó en cuatro categorías: <20 años/ 20-26años/27-30años/ >30 años. Para el análisis estadístico bivariante fue recodificada en sólo 2 categorías: ≤ 32 años y >32 años.
- Peso al inicio del embarazo: variable cuantitativa continua expresada en Kg. Esta variable se codificó en cuatro categorías: <55 Kg/ 55-60 Kg/ 61-68 Kg/ ≥ 69 Kg.
- Peso en la última visita durante el embarazo registrada: variable cuantitativa continua expresada en Kg. Esta variable se codificó en cuatro categorías: <67Kg/ 67-74 Kg/ >74-82Kg/ >82Kg.
- Cambio de peso: variable cuantitativa continua expresada en Kg. Para el análisis estadístico bivariante fue recodificada en sólo 2 categorías: ≤ 12 Kg y >12 Kg.
- Índice de masa corporal (IMC): variable cuantitativa continua calculada dividiendo el peso de la mujer en Kg entre la talla en m al cuadrado. Se categorizó posteriormente mediante los cuartiles, en las siguientes categorías: <20.65 Kg/m² / 20.65-23.05 Kg/m²/ >23.05-25.80 Kg/m² y >25.80 Kg/m². Para el análisis bivariante, dicha variable fue recodificada en 2 categorías: ≤ 25 y >25 Kg/m².
- Semana gestacional al parto: variable cuantitativa continua expresada en semanas.

-
- Nivel de escolaridad: variable categórica nominal policotómica con las siguientes categorías: sin estudios, estudios primarios, estudios medios, Formación profesional (FP), Diplomatura y Licenciatura. Fue recodificada en tres categorías: sin estudios- estudios primarios / estudios medios –Formación profesional y estudios superiores, para el análisis bivalente.
 - Actividad laboral actual: variable categórica nominal policotómica con tantas categorías como profesiones afines. Posteriormente fue recodificada en tres categorías: hogar/ agricultura/ otras.
 - Edad de la menarquia: variable cuantitativa continua expresada en años completos. Se utilizaron las categorías: ≤ 11 años / 12-13 años / > 13 años en el análisis descriptivo.
 - Paridad: variable categórica nominal dicotómica con las categorías: primípara y múltípara.
 - Tipo de terminación del parto: variable categórica nominal policotómica con las siguientes categorías: espontáneo / cesárea / instrumental.
 - Frecuencia de consumo de productos lácteos (yogurt, queso fresco y queso añejo): variable categórica nominal policotómica con las siguientes categorías: nunca/ 1-3 veces al mes/ 1-3 veces semana/ 4-6 veces semana/ una o más veces al día; para cada uno de los alimentos citados en este grupo.
 - Frecuencia de consumo de vegetales (ensalada, vegetales verdes frescos, vegetales frescos, vegetales congelados y vegetales en conserva) y legumbres: variable categórica nominal policotómica con las siguientes categorías: nunca/ 1-3 veces al mes/ 1-3 veces semana/ 4-6 veces semana/ una o más veces al día; para cada uno de los alimentos pertenecientes a este grupo.
 - Frecuencia de consumo de frutas (fruta, zumo fruta fresco y zumo de fruta envasado) y frutos secos: variable categórica nominal policotómica con las siguientes categorías: nunca/ 1-3 veces al mes/ 1-3 veces semana/ 4-6 veces semana/ una o más veces al día; para cada uno de los alimentos incluidos en este grupo.

- Frecuencia de consumo de huevos, carnes (blancas y rojas) e hígado: variable categórica nominal policotómica con las siguientes categorías: nunca/ 1-3 veces al mes/ 1-3 veces semana/ 4-6 veces semana/ una o más veces al día; para cada uno de los alimentos pertenecientes a este grupo.
- Frecuencia de consumo de pescado (blanco y azul) y marisco: variable categórica nominal policotómica con las siguientes categorías: nunca/ 1-3 veces al mes/ 1-3 veces semana/ 4-6 veces semana/ una o más veces al día; para cada uno de los alimentos citados en este grupo
- Frecuencia de consumo de conservas (pescado, carne, judías guisadas y alubias): variable categórica nominal policotómica con las siguientes categorías: nunca/ 1-3 veces al mes/ 1-3 veces semana/ 4-6 veces semana/ una o más veces al día; para cada uno de los alimentos incluidos en este grupo.
- Frecuencia de consumo de otros alimentos (productos ecológicos y chocolate): variable categórica nominal policotómica con las siguientes categorías: nunca/ 1-3 veces al mes/ 1-3 veces semana/ 4-6 veces semana/ una o más veces al día; para cada uno de los alimentos de este apartado.

3.5.1.2. *Del padre*

- Edad: Variable cuantitativa continua expresada en años completos. Para el análisis descriptivo esta variable se codificó en cinco categorías: <25 años/ 25-29años/ 30-39años/ 40-45años y >45años. Para el análisis estadístico bivalente fue recodificada en sólo 2 categorías: ≤ 34 años y >34 años.
- Nivel de escolaridad: variable categórica nominal policotómica con las siguientes categorías: sin estudios, estudios primarios, estudios medios, Formación profesional (FP), Diplomatura y Licenciatura. Fue recodificada en tres categorías: sin estudios- estudios primarios / estudios medios –Formación profesional y estudios superiores, para el análisis bivalente.
- Profesión: variable categórica nominal policotómica con tantas categorías como profesiones afines existen. Posteriormente fue recodificada en dos categorías: agricultura/ otras.

3.5.1.3. Del niño

- Edad gestacional: variable cuantitativa continua expresada en semanas. Se establecieron las siguientes categorías: 32-36 semanas/ 37-39 semanas / ≥ 39 semanas.
- Estación de año: variable categórica nominal policotómica en la que se recogen las siguientes categorías: primavera/ verano/ otoño/ invierno.
- Peso al nacer: variable cuantitativa continua expresada en gramos. Fue categorizada en $<2500\text{g}$ y $\geq 2500\text{g}$.
- Longitud: variable cuantitativa continua expresada en centímetros.
- Perímetro cefálico: variable cuantitativa continua expresada en centímetros.

3.5.2. Variables del análisis de las muestras de suero de cordón umbilical y tejido placentario.

- Presencia de cada uno de los 17 pesticidas analizados en muestras de suero y muestras de tejido placentario. Variable dicotómica con las categorías si y no.
- Concentración de cada uno de los 17 pesticidas analizados en muestras de suero de cordón umbilical y muestras de placenta : variable cuantitativa continua expresada en ng/mL de suero y ng/g de placenta, obtenida para los pesticidas organoclorados analizados: aldrín, endrín, dieldrín, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol, endosulfán sulfato, o,p'-DDT, pp'-DDT, o,p'-DDD, p,p'-DDE, lindano, mirex, hexaclorobenceno y metoxicloro.
- Esta variable cuantitativa continua se ha caracterizado en rangos distintos según cada caso. Para DDT se calculó además el sumatorio de las concentraciones de este compuesto y metabolitos halladas en la muestra, expresado como ng DDE/mL suero para las muestras de suero y ng DDE/g placenta para las muestras de placenta. Igualmente se ha hecho con endosulfán y metabolitos, expresando el sumatorio como ng endosulfán I/ mL suero y ng endosulfán I/g placenta, en las muestras de suero de cordón umbilical y muestras de placenta, respectivamente.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.6.1. Estadística descriptiva.

En las variables continuas se determinaron medias, desviaciones típicas, medianas, máximos, mínimos y test de asimetría y en las variables discontinuas cualitativas se determinó la distribución según el test χ^2 .

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

3.6.2. Estadística inferencial.

Los pesticidas analizados fueron: o,p´DDT, p,p´DDT, o,p´DDD, p,p´DDE, metoxicloro, mirex, lindano, hexaclorobenceno (HCB), aldrín, endrín, dieldrín, endosulfán-I, endosulfán-II, endosulfán-éter, endosulfán-lactona, endosulfán-diol y endosulfán-sulfato. Estos compuestos se relacionaron con las variables de la historia y encuesta epidemiológica de la siguiente manera:

- como variables cuantitativas de comportamiento no normal (niveles de pesticidas), que al asociarlas con otras variables cuantitativas recogidas en la encuesta epidemiológica como: edad de la madre, Índice de Masa Corporal de la madre, variación del peso de la madre durante el embarazo, edad del padre, peso del niño, Índice Ponderal Neonatal y edad gestacional; se utilizó las correlaciones bivariadas de Spearman.

Posteriormente, dichas variables fueron transformadas en variables dicotómicas, excepto la edad gestacional del niño, que fué transformada en una variable policotómica. De tal forma que al relacionar estas variables dicotómicas o policotómicas con los niveles de los compuestos organoclorados, se aplicó para las primeras la prueba de Mann-Whitney y para las segundas la prueba de Kruskal Wallis.

La relación entre estos niveles de pesticidas y dichas variables cuantitativas independientes, se llevó a cabo a través de la regresión lineal simple.

- como variables cualitativas (si=presencia / no=ausencia del compuesto). En este caso, la asociación entre dichas variables cualitativas y el resto de variables cualitativas recogidas en la encuesta, se llevó a cabo a través de las tablas de contingencia.

Finalmente, la relación entre sí de las variables cuantitativas independientes con comportamiento normal, recogidas en la encuesta epidemiológica, se estableció mediante la correlación bivariada de Pearson.

En todos los análisis se consideró como estadísticamente significativos los valores de $p \leq 0.01$ (representados con **) y $p \leq 0.05$ (representados con *).

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En primer lugar, se presenta la información obtenida en el cuestionario epidemiológico pasado a las 318 madres reclutadas en el momento del parto, así como los parámetros recogidos tras el examen físico realizado a los recién nacidos, con objeto de utilizar la información con posterioridad, para analizar los posibles factores determinantes de la concentración de compuestos organoclorados en muestras de suero de cordón umbilical y tejido placentario .

Se muestran a continuación las secciones que recogen los datos estadísticos descriptivos para cada una de las características epidemiológicas de la población de estudio. En el caso de las variables cuantitativas se estima media, desviación estándar y mediana para cada una de ellas. Para las variables cualitativas se calculó el valor de N y el porcentaje de frecuencia, y algunas de ellas, fueron categorizadas en el rango de valores que pudieron tomar.

4.1.1. Características de la madre

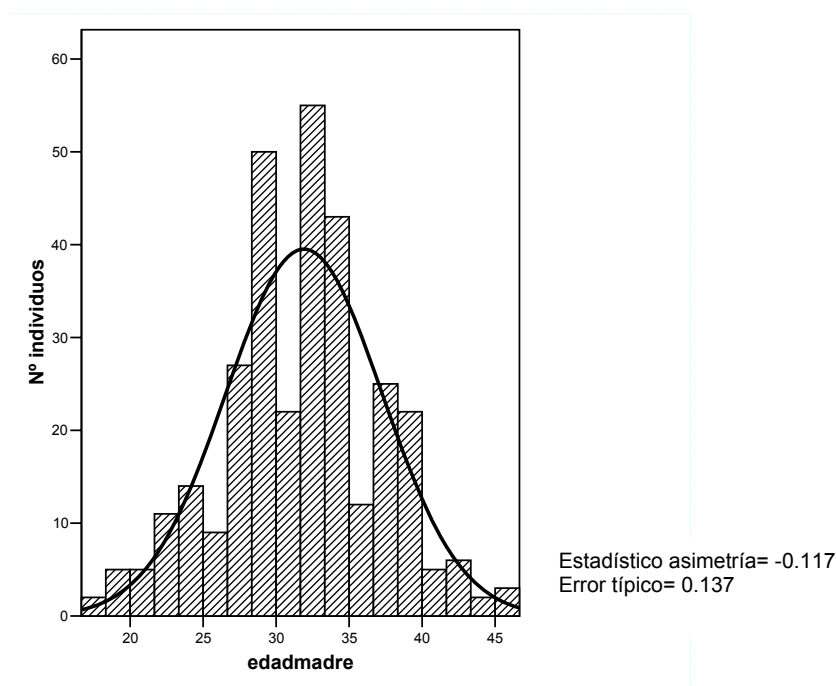
Se muestran a continuación los datos obtenidos en el análisis de las encuestas para la información concerniente a las madres.

4.1.1.1. Variables antropométricas

Edad: la edad media de las madres incluidas en el estudio en el momento del parto fue de 32 años ($DE \pm 5,35$), con un mínimo y un máximo de 17 y 46 años, respectivamente.

Edad (años)	n	Frecuencia %	Media (años)	Desv.Tip.	Mediana (años)	Estadísticos	
						χ^2	p
< 20	4	1.3				257.27	<0.001
20-26	33	10.4					
27-30	86	27.0					
>30	195	61.3					
Total	318	100	31.91	5.35	32		

La gráfica siguiente muestra el histograma de frecuencias de presentación por edades.



El valor de la mediana fue el punto de corte seleccionado para el análisis bivalente. La variable se recodificó en 2 categorías como se presenta en la tabla siguiente.

Edad (años)	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
≤32	175	55	3.220	0.073
>32	143	45		
Total	318	100		

Peso al inicio del embarazo: esta variable recoge el peso de la madre al principio del embarazo. El valor medio fue de 61.63 Kg (DE ±11.07), con un rango de valores entre 40 y 112.50 Kg.

Peso (Kg)	n	Frecuencia %	Media (Kg)	Desv.Tip.	Mediana (Kg)	Estadísticos	
						χ^2	p
< 55	89	27.98	61.63	11.07	60	3.337	0.343
55-60	86	27.04					
>60-68	68	21.38					
> 68	75	23.60					
Total	318	100					

Peso al final del embarazo: esta variable recoge el peso de la madre al final del embarazo. La media obtenida fue de 74.52 Kg (DE ±11.16), con un rango de valores entre 52 y 120 Kg. Esto supone un incremento medio de 12.85 Kg, como se muestra en las tablas siguientes:

Peso (Kg)	n	Frecuencia %	Media (Kg)	Desv.Tip.	Mediana (Kg)	Estadísticos	
						χ^2	p
< 67	113	35.53	74.52	11.16	73.00	2.800	0.423
67-74	49	15.40					
>74-82	89	27.98					
> 82	67	21.09					
Total	318	100					

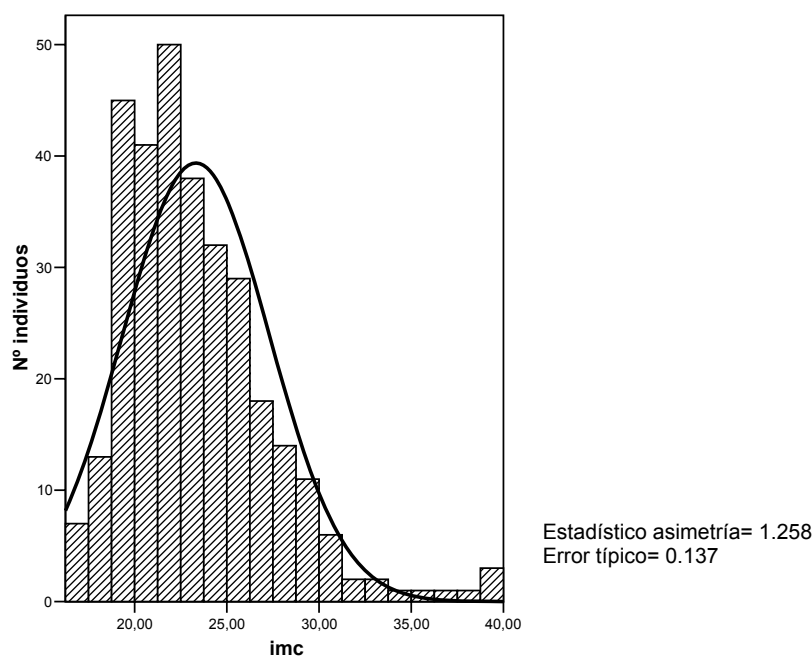
La variación de peso antes/después del embarazo, sitúa el incremento medio en 12,85 Kg.

Media	Desv.Tip.	Mediana	Mínimo	Máximo
12.85	5.07	12.00	-10.00	27.00

Índice de masa corporal (IMC): la variable cuantitativa IMC fue calculada dividiendo el peso de la mujer antes del embarazo en Kg entre la talla en metros, elevada al cuadrado (kg/m^2). La media (23.32 ± 3.98) esta dentro de los valores normales de IMC que considera la OMS, de este modo la mayoría de las madres de nuestro estudio no presentaron sobrepeso.

IMC (Kg/m ²)	n	Frecuencia %	Media (Kg/m ²)	Desv.Tip.	Mediana (Kg/m ²)	Estadísticos	
						χ^2	p
< 20.65	90	28.30				3.580	0.311
20.65-23.05	85	26.72					
>23.05-25.80	67	21.07					
>25.80	76	23.91					
Total	318	100	23.32	3.98	22.58		

La gráfica siguiente muestra el histograma de frecuencias de presentación del IMC



A continuación se muestra la distribución de madres según su IMC cuando se toma como referencia los rangos de IMC adoptados por la OMS, observándose que un 61,95% de las madres de nuestro estudio se engloban en los rangos correspondientes a peso normal. Por otro lado existe un 22.95 % de madres que presentan sobrepeso, y un 5.35% obesidad.

IMC según la OMS (Kg/m ²)	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Bajo peso (≤ 18.99)	31	9.75	514.054	<0.001
Normal (19-24.99)	197	61.95		
Sobrepeso (25-29.99)	73	22.95		
Obesidad, Clase I (30-34.99)	11	3.45		
Obesidad, Clase II (35-35.99)	6	1.9		
Total	318	100		

4.1.1.2. Características sociodemográficas

Se presentan a continuación algunas de las características sociales, educativas y laborales de la población de estudio.

Estado civil: las mujeres casadas representan la mayoría de la población de estudio (91.82%), de modo que existe una distribución no normal.

Estado civil	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Casada	292	91.82	491.849	<0.001
Convive con su pareja	24	7.54		
Soltera	2	0.64		
Total	318	100		

Lugar de residencia: esta variable se categorizó considerando ambiente rural a aquellas poblaciones con un número de habitantes menor o igual a 10000 y a ambiente urbano aquellas poblaciones con más de 10000 habitantes.

Lugar de residencia	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Rural (≤ 10000)	189	59.4	10.646	<0.001
Urbana (>10000)	129	40.6		
Total	318	100		

Nivel de escolaridad: las madres reclutadas poseen en su mayoría estudios primarios, solamente el 4.4 % admitieron no tener estudios de ningún tipo y un 15.7% declararon tener estudios universitarios.

Nivel de escolaridad	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Sin estudios	14	4.4	281.849	0.003
Primarios	160	50.3		
Medios	55	17.3		
Formación profesional	39	12.3		
Diplomatura	15	4.7		
Licenciatura	35	11		
Total	318	100		

Actividad laboral actual: la mayoría de las madres reclutadas se dedican a las tareas del hogar (37,1%) o a tareas de tipo administrativo (22%).

Actividad laboral actual	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Administración	70	22	291.679	<0.001
Agricultura	15	4.7		
Autónoma	9	2.8		
Hogar	118	37.1		
Hostelería	22	6.9		
Limpieza	26	8.2		
Peluquería	12	3.8		
Sanitaria	18	5.7		
Profesional Liberal	28	8.8		
Total	318	100		

*En la categoría de profesional liberal se han incluido las siguientes profesiones declaradas: traductora, profesora, abogada, guía, música, economista.

En muchos estudios epidemiológicos se ha relacionado la ocupación de los padres, específicamente en actividades agrícolas, con altos niveles de compuestos organoclorados detectados en las muestras biológicas de los niños, por eso, esta variable se ha recalculado en tres categorías (hogar, agricultura y otras); sólo el 4,7% de las madres participantes en el estudio se dedican a actividades del campo.

Actividad laboral actual	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Hogar	118	37.1	161.566	<0.001
Agricultura	15	4.7		
Otras	185	58.2		
Total	318	100		

Percepción de la exposición a productos químicos: esta variable recoge la percepción que las madres tienen de haber estado expuestas a compuestos químicos como pesticidas, desinfectantes, productos de limpieza, productos fitosanitarios, etc. En su mayoría (89.9%) las madres no tienen percepción de haber estado expuestas a ningún tipo de compuesto químico, como se muestra a continuación.

Percepción de la exposición a productos químicos	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	32	10.1	202.881	<0.001
No	286	89.9		
Total	318	100		

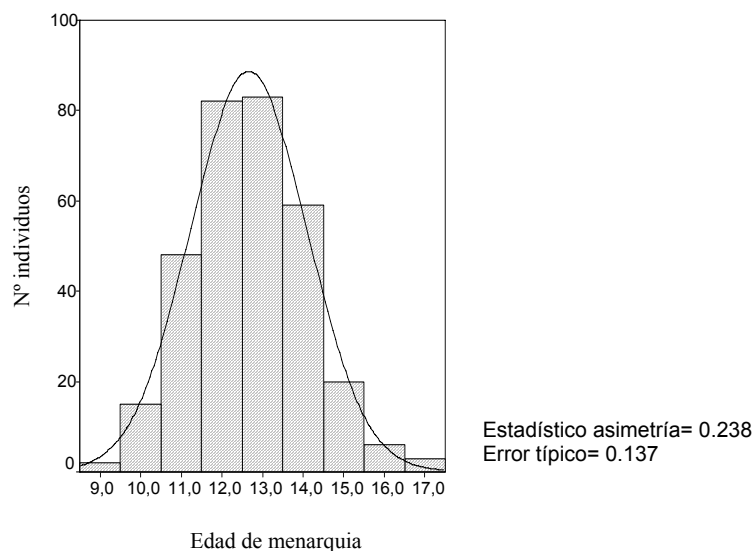
4.1.1.3. Características reproductivas de la madre

Se muestran a continuación los datos obtenidos en el análisis de las encuestas en lo referente a historia ginecológica y reproductiva de las participantes.

Edad de menarquia: la edad media de la primera menstruación en las madres participantes es de 12 años y 7 meses (DE \pm 1.43), con un mínimo y un máximo de 9 y 17 años respectivamente. El 20,4% de las madres presentaron su primera menstruación antes de los 11 años.

Edad de menarquia (años)	n	Frecuencia %	Media (años)	Des.Tip.	Mediana (años)	Estadísticos	
						χ^2	p
\leq 11	65	20.4				50.873	0.002
12 – 13 años	165	51.9					
>13 años	88	27.7					
Total	318	100	12.66	1.43	13.00		

La figura siguiente muestra el histograma de distribución de las madres en función de la edad de menarquia. La distribución de valores para esta variable es normal.



Paridad: esta variable clasifica a las mujeres según el número de niños nacidos vivos y/o de niños nacidos muertos (abortos) previos al reclutamiento. Si el niño reclutado es el primer niño nacido vivo, sin antecedentes previos de otros embarazos la madre se clasifica como primípara, en todos los demás casos la madre se clasifica como múltipara. De esta manera, la distribución fue casi paritaria.

Paridad	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Primipara	155	48.7	0.201	0.654
Múltipara	163	51.3		
Total	318	100		

Métodos anticonceptivos: dentro de esta variable se incluye la utilización de algún método anticonceptivo, entre los que se incluyen: dispositivo intrauterino (DIU), anticonceptivos orales (ACO), diafragma, gel, cremas, espumas, y/o método de la temperatura basal, en algún momento de la vida reproductiva de la mujer. En nuestra población de estudio, el 53.1% de las madres declararon no haber usado ninguno de los métodos citados anteriormente.

Uso de anticonceptivos	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	149	46.9	1.258	0.262
No	169	53.1		
Total	318	100		

Tratamiento de infertilidad: sólo el 3,1 % de las mujeres reclutadas en el estudio declararon haberse sometido a tratamiento de infertilidad.

Tratamiento de infertilidad	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	10	3.1	279.258	<0.001
No	308	96.9		
Total	318	100		

4.1.1.4. Antecedentes clínicos

A continuación se muestran las variables que hacen referencia a los problemas que han tenido durante el embarazo así como el consumo de medicamentos y suplementos dietéticos en su transcurso.

Problemas durante el embarazo: el 62.3% de las madres tuvieron algún problema durante el embarazo. Las incidencias más frecuentes dentro de estas 198 mujeres fueron náuseas (52,8%) y vómitos (47,5%) y tan sólo un 6,3% tuvieron pérdidas de líquido amniótico.

Problemas durante el embarazo	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	198	62.3	19.132	<0.001
No	120	37.7		
Total	318	100		

Tipo de problema	n	%
Pérdida de líquido amniótico	20	6.3
Náuseas	168	52.8
Vómitos	151	47.5
Hemorragia vaginal	45	14.2

Consumo de fármacos en los meses anteriores a quedarse embarazada: la mayor parte de las mujeres reclutadas declararon no haber tomado ninguna medicación en los meses anteriores al embarazo.

Consumo de fármacos	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	24	7.5	229.245	0.003
No	294	92.5		
Total	318	100		

Consumo de fármacos durante el embarazo: el 43.4% de las mujeres afirmaron haber tomado alguna medicación durante la gestación.

Consumo de fármacos	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	138	43.4	5.547	0.019
No	180	56.6		
Total	318	100		

Consumo de suplementos dietéticos: a las madres se les preguntó si habían tomado ácido fólico, hierro, calcio u otro tipo de preparado vitamínico durante el embarazo. La mayor parte de las mujeres reclutadas afirmaron tomar algún tipo de preparado vitamínico; su distribución se muestra a continuación.

Suplementos dietéticos	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	268	84.3	149.447	<0.001
No	50	15.7		
Total	318	100		

La mayor parte de las embarazadas tomaron ácido fólico (62.2%). La tabla que se muestra a continuación esta construida con las 268 mujeres, que contestaron haber tomado algún tipo de suplemento dietético durante el embarazo.

Tipo de suplemento	n	%
Acido Fólico	199	62.2
Hierro	169	53.1
Calcio	54	17
Otros preparados vitamínicos	13	4.1

4.1.1.5. Hábitos de consumo de alcohol, tabaco y otro tipo de drogas.

A continuación se muestran los datos obtenidos en el análisis de las encuestas en lo referente al consumo de alcohol, tabaco y otro tipo de drogas.

Consumo de alcohol durante el embarazo: sólo 2 mujeres del estudio refirieron haber consumido alcohol en exceso durante el embarazo.

Consumo de alcohol	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	2	0.6	310.050	<0.001
No	316	99.4		
Total	318	100		

Consumo de drogas durante el embarazo (pastillas y marihuana): ninguna de las mujeres confirmaron haber consumido drogas de síntesis o marihuana durante el embarazo.

Consumo de tabaco durante el embarazo: el 26.1% de las mujeres reclutadas declararon haber fumado durante el embarazo. Por otra parte, el 59.7% de las madres reconocieron haber estado expuestas al humo del tabaco de forma pasiva. Los resultados se muestran a continuación:

Consumo de tabaco	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	83	26.1	72.654	<0.001
No	235	73.9		
Total	318	100		

Exposición pasiva al tabaco	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	190	59.7	12.088	<0.001
No	128	40.3		
Total	318	100		

4.1.1.6. Estilo de vida y exposición durante el embarazo.

Se muestra a continuación los datos obtenidos en el análisis de las encuestas en lo referente al estilo de vida llevado a cabo por las madres durante el embarazo; en la encuesta se les preguntaba si eran vegetarianas y si la respuesta era positiva que indicaran el tipo. Otra pregunta fue si habían consumido comida ecológica durante el periodo de gestación.

Vegetariana: sólo 7 de las madres encuestadas declararon ser vegetarianas. Cuatro de ellas consumían además de frutas y verduras, pescado o aves de corral y las 3 restantes consumían además de frutas y verduras, huevos y leche.

Consumo de comida ecológica: el 25,5 % de las madres declararon haber consumido durante el embarazo comida ecológica. La frecuencia de consumo en las madres que consumían este tipo de comida (81 mujeres) fue de 1-4 veces al mes (38.3%) y sobre todo destacaba el consumo de frutas y verduras ecológicas. Los datos se muestran a continuación:

Consumo de comida ecológica	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	81	25.5	76.528	<0.001
No	237	74.5		
Total	318	100		

Frecuencia de consumo de comida ecológica	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Diariamente/ varias veces semana	30	37	2,741	0.254
1-4 veces al mes	31	38.3		
Rara vez	20	24.7		
Total	81	100		

Dentro de nuestro interés por conocer las vías de exposición durante el embarazo a diferentes compuestos químicos, se incluyó en la encuesta epidemiológica una serie de preguntas con el objeto de investigar la exposición a compuestos químicos vehiculizados a través de empastes dentales, recipientes de plástico para microondas y cosméticos.

Empleo de recipientes de plástico para calentar la comida en el microondas: casi la mitad de las mujeres reclutadas (45.3%) usaron recipientes de plástico para calentar la comida en el microondas. La distribución se muestra a continuación:

Empleo de recipientes de plástico en microondas	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	144	45.3	2.830	0.093
No	174	54.7		
Total	318	100		

Colocación de un empaste dental blanco durante el embarazo: sólo a 26 mujeres de la población de estudio se les puso un empaste dental blanco durante el embarazo.

Colocación de un empaste dental blanco	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	26	8.2	222.503	<0.001
No	292	91.8		
Total	318	100		

Empleo de cosméticos: la mayor parte de las mujeres reclutadas usaron algún cosmético durante el embarazo (81.8%).

Uso de cosméticos	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	260	81.8	128.314	0.002
No	58	18.2		
Total	318	100		

Las tablas siguientes recogen el tipo de cosmético empleado, la parte del cuerpo en la que se aplicó y la frecuencia con que fueron usados. Estas tablas se han calculado sobre las 260 mujeres que declararon usar cosméticos durante el embarazo. La mayor parte de las mujeres afirmaron haber usado principalmente crema (61.9%). El concepto “varios” se emplea para englobar a aquellas mujeres que usaban de forma conjunta varios cosméticos a la vez como crema y loción, crema y aceite, entre otros.

Tipo de cosmético	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Crema	161	61.9	625.600	<0.001
Loción	5	1.9		
Aceite	24	9.2		
Varios	70	27		
Total	260	100		

El 71.2% de las mujeres que confirmaron usar cosméticos durante el embarazo, afirmaron que éstos fueron aplicados por todo el cuerpo. Los resultados se muestran a continuación:

Parte del cuerpo en la que usó los cosméticos	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Todo el cuerpo	185	71.2	565.415	<0.001
Parte superior del cuerpo	25	9.6		
Parte inferior del cuerpo	5	1.8		
Sólo barriga	20	7.7		
Brazos y/o piernas	3	1.2		
Varias	22	8.5		
Total	260	100		

La mayoría de las mujeres (79.6%), usaban los cosméticos diariamente y sólo el 3,1 % de las mujeres declararon haberlos usado rara vez o menos de una vez al mes.

Frecuencia de uso de los cosméticos	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Diariamente	207	79.6	424.154	<0.001
Mas de una vez a la semana	39	15.0		
Mas de una vez al mes	6	2.3		
Menos de una vez al mes/rara vez	8	3.1		
Total	260	100		

En este bloque de información, también se recoge la aplicación de algún tipo de tratamiento para el pelo durante el embarazo (mechas, tintes, permanente o champú colorante). La mayoría de las madres contestaron haberse sometido a algún tipo de tratamiento (67.6%)

Tratamiento del pelo durante el embarazo	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	215	67.6	39.447	<0.001
No	103	32.4		
Total	318	100		

Sobre las 215 madres que afirmaron haber recibido algún tipo de tratamiento para el pelo, el tinte fue el tratamiento más frecuente que éstas recibieron. Los datos se muestran a continuación:

Tipo de tratamiento del pelo	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Mechas	51	23.72	153.986	<0.001
Tinte/Champú colorante	128	59.53		
Permanente-ondulada	8	3.72		
Varios	28	13.03		
Total	215	100		

4.1.1.7. Resultados obtenidos referentes a aspectos relacionados con la dieta.

Se muestran a continuación los datos obtenidos en el análisis de las encuestas en lo referente a hábitos alimentarios, expresando el consumo de cada alimento como frecuencia diaria, semanal y mensual (diariamente, veces/ semana y veces/mes).

De forma sucesiva se presentan los resultados correspondientes a productos lácteos, vegetales, frutas, huevos, carnes, pescado y conservas.

Productos lácteos	Nunca		1-3 veces/mes		1-3 veces/ semana		4-6 veces/ semana		Diariamente	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Yogurt	27	8.49	32	10.06	50	15,72	25	7,86	184	57,87
Queso fresco	84	26,41	48	15,09	66	20,75	39	12,26	81	25,49
Queso añejo	108	33,96	46	14,46	80	25,15	37	11,63	47	14,80

Vegetales	Nunca		1-3 veces/mes		1-3 veces/semana		4-6 veces /semana		Diariamente	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Legumbres	2	0,63	7	2,20	146	45,91	108	33,96	55	17,30
Ensalada	9	2.83	3	0.94	27	8.50	32	10.06	247	77.67
Vegetales verdes frescos	33	10.37	27	8.49	78	24.52	92	28.93	88	27.69
Vegetales frescos	37	11.66	24	7.54	80	25.15	94	29.55	83	26.10
Vegetales congelados	96	30.18	100	31.44	86	27.04	29	9.12	7	2.22
Vegetales en conserva	166	52.20	74	23.27	58	18.24	16	5.03	4	1.26

Frutas	Nunca		1-3 veces/ mes		1-3 veces/ semana		4-6 veces/ semana		Diariamente	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Frutas	1	0.31	13	4.09	17	5.34	24	7.55	263	82.71
Zumo fruta fresco	84	26.41	38	11.95	41	12.89	36	11.32	119	37.43
Zumo fruta envasado	98	30.81	45	14.15	73	22.95	40	12.59	62	19.50
Frutos secos	93	29.24	96	30.19	72	22.64	31	9.74	26	8.19

Alimentos proteicos	Nunca		1-3 veces/mes		1-3 veces/ semana		4-6 veces/ semana		Diariamente	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Huevos	11	3,46	17	5,34	254	79,87	33	10,37	3	0,96

Carnes	Nunca		1-3 veces/mes		1-3 veces/ semana		4-6 veces/ semana		Diariamente	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Aves	8	2,51	11	3,46	242	76,10	49	15,41	8	2,52
Carne (cerdo, ternera)	23	7,23	32	10,06	229	72,01	30	9,44	4	1,26
Hígado	170	53,46	50	15,72	89	27,98	6	1,89	3	0,95

Pescado	Nunca		1-3 veces/mes		1-3 veces/ semana		4-6 veces/ semana		Diariamente	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pescado blanco	13	4,09	40	12,58	224	70,44	35	11,0	6	1,89
Pescado azul	18	5,66	48	15,09	215	67,61	30	9,43	7	2,21
Marisco	84	26,41	159	50	68	21,33	7	2,20	0	0

Conservas	Nunca		1-3 veces/mes		1-3 veces/ semana		4-6 veces/ semana		Diariamente	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pescado	122	38,37	77	24,21	105	33,02	9	2,84	4	1,56
Carne	309	97,17	7	2,21	1	0,31	1	0,31	0	0
Judías guisadas	179	56,29	45	14,15	82	25,78	11	3,47	1	0,31
Alubias	273	85,52	22	6,92	21	6,60	3	0,96	0	0

Otros alimentos	Nunca		1-3 veces/ mes		1-3 veces/ semana		4-6 veces/ semana		Diariamente	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Productos ecológicos	129	40,56	41	12,90	65	20,44	42	13,20	41	12,90
Chocolate	92	28,93	69	21,70	71	22,32	39	12,27	47	14,78

Otra de las preguntas realizadas en la encuesta epidemiológica fue referente al número de vasos de agua consumidos diariamente durante el embarazo. De las 318 madres encuestadas sólo 3 de ellas declararon no beber agua de forma diaria.

Consumo de agua en el embarazo	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Ninguno	3	0,9	364.132	<0.001
1-3 vasos diarios	51	16		
Mas de 3 vasos diarios	264	83,1		
Total	318	100		

4.1.2. Características del parto

Terminación del parto: el parto fue espontáneo en el 69.5% de las madres para las que se pudo recoger esta variable (n=302), necesitando asistencia instrumental tan sólo 42 de ellas. El porcentaje de cesáreas recogido en nuestro estudio, está próximo a los valores para esta cirugía practicados en España: entre el 20 y 22 por ciento de los nacimientos. Como en la mayoría de los países desarrollados, se superó el límite del 15 por ciento de cesáreas aconsejado por la Organización Mundial de la Salud.

Terminación del parto	n	%	Estadísticos	
			χ^2	p
Espontáneo	210	69.5	180.047	<0.001
Cesárea	50	16.6		
Instrumental	42	13.9		
Total	302	100		

4.1.3. Características del padre

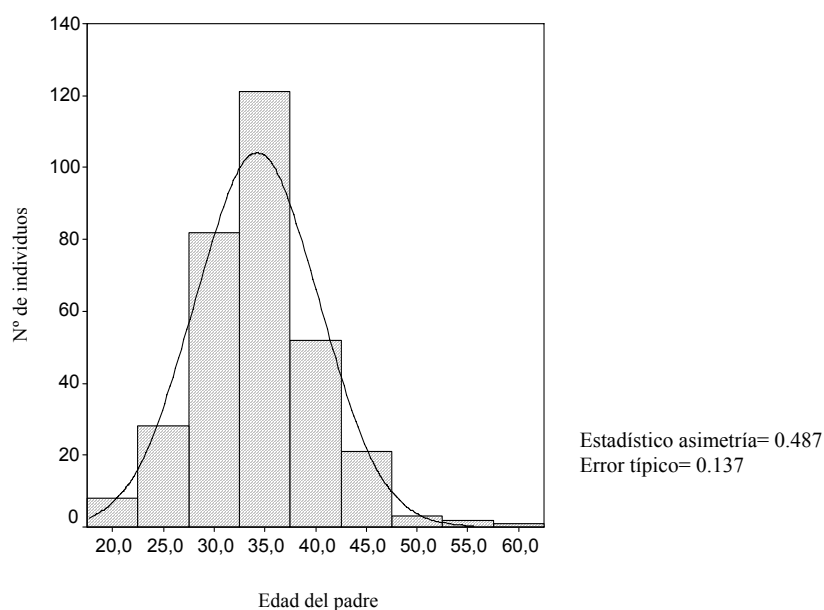
Se presentan a continuación algunas de las características de interés para este estudio obtenidas en la información de los cuestionarios referente a los padres.

Edad: la edad media de los padres incluidos en el estudio fue de 34 años (DE \pm 6.08), con un mínimo y un máximo de 19 y 62 años respectivamente. La edad media del padre y de la madre no coincide ni en su valor medio, ni en el rango de edades. El valor de n a disminuido a 316, debido a que 2 de las madres eran solteras.

Si establecemos diferentes intervalos para la edad del padre, se observa que la mayoría de los padres (91.8%) tienen una edad comprendida entre los 25 y 45 años.

Edad (años)	n	Frecuencia %	Media (años)	Desv.Tip.	Mediana (años)	Estadísticos	
						χ^2	p
< 25	16	5.4	34.25	6.08	34.00	350.553	<0.001
25-29	50	15.7					
30-39	192	60.7					
40-45	49	15.4					
>45	9	2.8					
Total	316	100					

La gráfica siguiente muestra el histograma de frecuencias de presentación por edades.



El valor de la mediana fue el punto de corte seleccionado para el análisis bivalente. La variable se recodificó en 2 categorías como se presenta en la tabla siguiente.

Edad (años)	Estadísticos		χ^2	p
	n	%		
≤34	164	51.9	0.453	0.501
>34	152	48.1		
Total	316	100		

Nivel de escolaridad del padre: al igual que ocurría con las madres, el nivel de estudios que predomina es la educación primaria (52.5%). Un 8.2 % de los individuos no tienen estudios y un 15.8% de los padres poseen estudios superiores, como se observa en la siguiente tabla.

En el análisis bivalente la variable nivel de escolaridad se recodificó en 3 categorías (Sin estudios-Primarios/ Medios-FP/ Diplomatura-Superiores).

Nivel de escolaridad	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Sin estudios	26	8.2	309.063	<0.001
Primarios	167	52.8		
Medios	24	7.6		
Formación profesional	49	15.5		
Diplomatura	17	5.4		
Licenciatura	33	10.4		
Total	316	100		

Actividad laboral del padre: en el momento de la entrevista, las ocupaciones más frecuentes de los padres eran: la construcción, el trabajo de tipo administrativo y la hostelería con un porcentaje del 23.7%, 19.6% y 11.1% respectivamente, como se muestra en la tabla siguiente:

Actividad laboral actual	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Construcción	75	23.7	234.443	<0.001
Limpieza	3	0.9		
Campo	23	7.3		
Administrativo	62	19.6		
Peluquero	2	0.6		
Hostelería	35	11.1		
Sanitario	10	3.2		
Profesión liberal *	20	6.3		
Autónomo	11	3.5		
Mecánico, conductor	25	7.9		
Pintor	23	7.3		
Metalurgia	12	3.8		
Otros*	15	4.7		
Total	316	100		

*En la categoría de profesional liberal se han incluido las siguientes profesiones declaradas: traductor, profesor, abogado, guía, músico, economista.

*En la categoría de otros se han incluido el resto de profesiones no incluidas en los grupos anteriores

Debido a que muchos estudios epidemiológicos han relacionado la ocupación de los padres, específicamente en actividades agrícolas, con malformaciones congénitas, esta variable se ha recalculado en dos categorías (agricultura y otras), la mayoría de los padres de nuestro estudio (93.1%) tienen una actividad laboral diferente a la agricultura, al igual que ocurría con las madres.

Actividad laboral actual	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Agricultura	22	7,0	234.127	<0.001
Otros	294	93,0		
Total	316	100		

Percepción de la exposición a productos químicos: por último esta variable refleja la percepción que los padres de nuestro estudio tienen sobre su exposición a compuestos químicos como pesticidas, desinfectantes, productos de limpieza y productos fitosanitarios, entre otros. Como se recordará el cuestionario se pasó a la madre durante la hospitalización por parto y el padre puede que no estuviese presente cuando se le hizo la entrevista, por ello, a veces, es la madre quien estima la exposición a productos químicos de su marido. En la mayor parte de los casos (82,9%) no se tiene la percepción de estar expuesto laboralmente.

Percepción de la exposición a productos químicos	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Si	54	17,1	136.911	<0.001
No	262	82,9		
Total	316	100		

4.1.4. Características del niño

Se presentan a continuación las variables de interés para el estudio, recogidas en el momento de inclusión de los recién nacidos en el grupo objeto de estudio.

Edad gestacional: la mayoría de los niños (90.1%) presentaron una edad gestacional por encima de 37 semanas (259 días) con un rango comprendido entre 32 (224 días) y 42 (294 días) semanas de gestación. Estos datos fueron calculados para 304 recién nacidos (95.59%), ya que en el resto no se pudo conseguir dicha información.

Para el análisis descriptivo, esta variable se codificó en tres categorías y para el análisis bivalente esta variable se recodificó en dos categorías, por encima y por debajo de 37 semanas, criterio establecido para considerar un recién nacido prematuro. Los resultados se muestran a continuación:

Edad gestacional	Media	Des.Tip.	Mediana	Mínimo	Máximo
Semanas	39,23	1,572	39	32	42
Días	274,58	11,0	273	224	294

La distribución de las pacientes en función de la edad gestacional se recoge en la tabla siguiente:

Edad gestacional (semanas)	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
32- 36	30	9,9	85.854	<0.001
37-39	114	37,5		
> 39	160	52,6		
Total	304	100		

Estación del año: en relación con la estación del año en que nacieron los niños se observa que hay una proporción de nacimientos discretamente superior en primavera, en detrimento del otoño.

Estación del año	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
Primavera	110	34,6	33.975	<0.001
Verano	100	31,4		
Otoño	49	15,4		
Invierno	59	18,6		
Total	316	100		

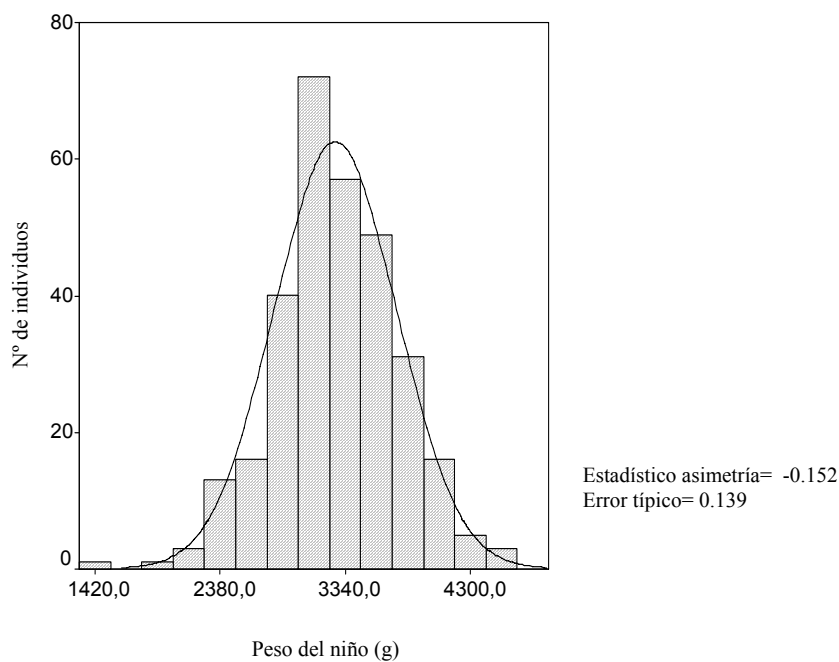
Peso al nacer: el peso medio de los recién nacidos se situó en torno a los 3257 g. Esta variable fue obtenida en 309 recién nacidos (97.17%).

Media	Des.Tip.	Mediana	Mínimo	Máximo
(g)		(g)	(g)	(g)
3256.72	478.643	3250.00	1450	4590

A su vez esta variable se categorizó en bajo peso (peso inferior a 2500g) y peso normal (\geq 2500g). Tan sólo 22 niños mostraron bajo peso al nacer.

Peso al nacer (g)	Frecuencia		Estadísticos	
	n	%	χ^2	p
< 2500 g	22	7.1	232.212	<0.001
\geq 2500 g	287	92.9		
Total	309	100		

En el histograma siguiente se muestra la normalidad de la distribución de valores para la variable peso al nacer.



A continuación se muestran los valores medios para la talla de los niños, perímetro cefálico y torácico, así como el rango de dichas medidas antropométricas

	Media	Des.Tip.	Mediana	Mínimo	Máximo
Longitud (cm)	50.50	2.57	50.00	44.50	60.00
Perímetro cefálico (cm)	34.69	1.32	35.00	30.50	39.50
Perímetro torácico (cm)	32.94	2.02	33.00	28	38

4.2.EXPOSICIÓN A PESTICIDAS ORGANOCLORADOS MEDIANTE LA CUANTIFICACIÓN DE LOS NIVELES EN SUERO DE CORDÓN Y TEJIDO PLACENTARIO

Se presentan a continuación los estadísticos de frecuencia y las medias de tendencia central de las concentraciones de pesticidas organoclorados cuantificados en las muestras de suero de cordón umbilical y tejido placentario, de los recién nacidos participantes. El apartado 4.2.1.1. recoge los valores de las medias, desviaciones típicas, medianas y valores mínimos y máximos de colesterol y triglicéridos, utilizados para expresar los niveles de los pesticidas en función del contenido graso del suero (ng/g de lípidos). Los apartados 4.2.1.2. a 4.2.1.5. y 4.2.2.1. a 4.2.2.4. recogen la frecuencia de detección de los distintos grupos de pesticidas en las muestras de suero de cordón umbilical y tejido placentario respectivamente y el valor medio de dichos niveles con sus desviaciones típicas, medianas y los valores mínimos y máximos de los niveles de los compuestos estudiados.

4.2.1 Niveles de pesticidas organoclorados en muestras de suero de cordón umbilical.

4.2.1.1. Determinación de colesterol y triglicéridos en suero de cordón umbilical.

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

	Media	Des. Tip.	Mediana	Mínimo	Máximo
Colesterol	68.95	9.45	68.95	51	96
Triglicéridos	49.09	11.13	49.09	31	87

Des.Tip.: desviación típica * (mg/dL).
n=125

El valor de la media de colesterol y triglicéridos en los recién nacidos es de 68.95 y 49.09, respectivamente. Estos valores se encuentran en el rango de la normalidad para recién nacidos, según la clasificación del Journal of Pediatric. Estos parámetros pudieron ser obtenidos en sólo 125 muestras de las 318 que componen la totalidad del estudio, por lo que en los datos referidos para cada pesticida se indica el valor "n" adecuado.

4.2.1.2. Resultados estadísticos para la presencia y la concentración de aldrín, endrín y dieldrín en las muestras de suero de cordón umbilical.

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

Compuesto químico	n	%
Aldrín	125	39,3
Endrín	124	39
Dieldrín	98	30,8

n= 318

Parámetros de tendencia central considerando sólo aquellos valores situados por encima del límite de cuantificación y expresados en ng/mL de suero y en ng/g de lípidos.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Aldrín	2,61	2,03	2,28	LC	15,03
Endrín	5,41	4,71	3,00	LC	22,27
Dieldrín	2,68	2,95	1,56	LC	15,41

Des. Tip.: desviación típica, LC: límite de cuantificación, * ng/mL suero.
n= 318

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Aldrín	837.39	498.24	743.65	308.58	2075.37
Endrín	1504.41	837.67	1199.35	448.30	5014.29
Dieldrín	660.20	412.88	479.02	318.21	1947.85

Des. Tip.: desviación típica, * ng/g lípidos.
n=125

Como se muestra en este primer apartado, en el grupo de los ciclodienos, el endrín es el compuesto más frecuentemente detectado en las muestras de suero de cordón umbilical (39,3%), seguido muy de cerca por el aldrín (39%). El endrín también resulta ser el compuesto más abundante dentro de este grupo, ya que su valor medio en suero de cordón es de 5,41 ng/mL suero, superior a los niveles de los otros pesticidas englobados en este grupo.

Parámetros de tendencia central considerando la totalidad de las muestras y asignando el valor cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación, expresados en ng/mL de suero.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Aldrín	1.01	1.79	n.d.	n.d.	15.03
Endrín	2.16	3.99	n.d.	n.d.	22.27
Dieldrín	0.82	2.05	n.d.	n.d.	15.41

Des. Tip.: desviación típica, n.d.: no detectado, * ng/mL suero.
n= 318

4.2.1.3. Resultados estadísticos para la presencia y la concentración de endosulfán-I, endosulfán-II y metabolitos en la muestras de suero de cordón umbilical.

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

Compuesto químico	n	%
Endosulfán-I	220	69,2
Endosulfán-II	126	39,6
Endosulfán-éter	156	49,1
Endosulfán-lactona	193	60,7
Endosulfán-diol	246	77,4
Endosulfán-sulfato	103	32,4
ΣEndosulfanes	307	96,5

n= 318

Parámetros de tendencia central considerando sólo aquellos valores situados por encima del límite de cuantificación y expresados en ng/mL de suero y en ng/g de lípidos.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Endosulfán-I	2,44	2,90	1,31	LC	15,15
Endosulfán-II	2,83	1,38	2,00	LC	7,63
Endosulfán-éter	0,92	1,33	0,46	LC	8,65
Endosulfán-lactona	2,59	2,66	1,61	LC	14,28
Endosulfán-diol	10,63	7,99	8,38	LC	45,96
Endosulfán-sulfato	2,19	2,89	1,27	LC	19,28
ΣEndosulfanes	15,27	13,72	10,85	LC	95,75

Des. Tip.: desviación típica, LC: límite de cuantificación, * ng/mL suero.
n= 318

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Endosulfán-I	633.65	478.65	516.62	53.50	2557.99
Endosulfán-II	971.17	432.96	794.26	617.16	2518.12
Endosulfán-éter	240.92	286.30	143.33	35.54	1377.75
Endosulfán-lactona	794.34	645.41	595.20	37.32	3517.16
Endosulfán-diol	3406.39	2288.38	2806.29	166.07	9622.89
Endosulfán-sulfato	649.58	614.61	427.84	154.29	3174.40
ΣEndosulfanes	4981.74	4263.33	3519.27	150.67	16663.87

Des. Tip.: desviación típica, * ng/g lípidos.
n=125

Parámetros de tendencia central considerando la totalidad de las muestras y asignando el valor cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación, expresados en ng/mL de suero.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Endosulfán-I	1.69	2.66	0.85	n.d.	15.15
Endosulfán-II	1.11	1.63	n.d.	n.d.	7.63
Endosulfán-éter	0.45	1.03	n.d.	n.d.	8.65
Endosulfán-lactona	1.57	2.42	0.80	n.d.	14.28
Endosulfán-diol	8.22	8.32	6.27	n.d.	45.96
Endosulfán-sulfato	0.70	1.93	n.d.	n.d.	19.28
ΣEndosulfanes	14.74	13.77	10.49	n.d.	95.75

Des. Tip.: desviación típica, n.d.: no detectado, * ng/mL suero.
n= 318

De entre estos compuestos, el detectado con mayor frecuencia y el más abundante es el endosulfán-diol que se halló en un 77,4%, con un valor medio de 10,63 ng/mL suero. También resultó ser el pesticida que presenta mayores concentraciones de entre los 17 pesticidas analizados. Se han considerado además los datos estadísticos descriptivos de la suma de endosulfán y metabolitos, referidos a endosulfán I (ng/mL suero), resultando que cerca del 97% de los recién nacidos están expuestos a través de la sangre de cordón umbilical a endosulfán con una media de 14.74 ng/mL suero.

4.2.1.4. Resultados estadísticos para la presencia y la concentración de DDT y metabolitos en suero de cordón umbilical.

Distribución de frecuencias de la población de estudio en función a la determinación de o,p´DDD, p,p´DDE y sus metabolitos en suero de cordón umbilical.

Compuesto químico	n	%
o,p´ DDT	184	57,9
p,p´ DDT	228	71,7
o,p´ DDD	204	64,2
p,p´ DDE	278	87,4
ΣDDTs	302	95

n= 318

Parámetros de tendencia central considerando sólo aquellos valores situados por encima del límite de cuantificación y expresados en ng/mL de suero y en ng/g de lípidos.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
o,p' DDT	1,73	1,89	1,00	LC	14,66
p,p' DDT	5,37	655	2,56	LC	35.19
o,p' DDD	3,49	3,30	2,37	LC	19,92
p,p' DDE	3,62	3,37	2,64	LC	27,36
ΣDDTs	10,16	8,84	7,16	LC	52,63

Des. Tip.: desviación típica, LC: límite de cuantificación, * ng/mL suero.
n= 318

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
o,p' DDT	520.93	316.04	377.23	288.83	1739.14
p,p' DDT	1772.64	1922.15	1033.37	312.27	9749.73
o,p' DDD	968.40	660.82	775.14	312.28	3036.81
p,p' DDE	1111.74	731.13	903.07	325.75	3744.86
ΣDDTs	3064.92	2046.96	2390.29	322.08	10580.82

Des. Tip.: desviación típica, * ng/g lípidos.
n=125

Parámetros de tendencia central considerando la totalidad de las muestras y asignando el valor cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación, expresados en ng/mL de suero.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
o,p' DDT	1.00	1.67	1.00	n.d.	14,66
p,p' DDT	3.83	6.04	1.00	n.d.	35.19
o,p' DDD	2.23	3.12	1.00	n.d.	19,92
p,p' DDE	3.16	3.37	2.37	n.d.	27,36
ΣDDTs	9.65	8.89	6.89	n.d.	52,63

Des. Tip.: desviación típica, n.d.: no detectado, * ng/mL suero.
n= 318

El compuesto detectado con mayor frecuencia, dentro de este grupo, es el p,p'DDE con una frecuencia del 87,4%. También resultó ser el más frecuente de entre los 17 pesticidas analizados. El compuesto más abundante dentro de esta familia fue el p,p'DDT (mayor concentración media), con un nivel medio detectado de 5,37 ng/mL suero.

Se han considerado además los datos estadísticos descriptivos de la suma de DDT y metabolitos, referidos a DDE (ng/mL suero), alcanzándose un valor medio de 10,16 ng/mL suero y un porcentaje de presencia del 95%.

4.2.1.5. Resultados estadísticos para la presencia y la concentración de lindano, mirex, metoxicloro y hexaclorobenceno en suero de cordón umbilical.

Distribución de frecuencias de la población de estudio en función a la determinación de lindano, metoxicloro, mirex y hexalorobenceno en suero de cordón umbilical.

Compuesto químico	n	%
Hexaclorobenceno	172	54,1
Lindano	209	65,7
Mirex	124	39
Metoxicloro	110	34,6

n= 318

Parámetros de tendencia central considerando sólo aquellos valores situados por encima del límite de cuantificación y expresados en ng/mL de suero y en ng/g de lípidos.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Hexaclorobenceno	2.93	2,29	2,24	LC	11.91
Lindano	1,48	1,03	1,00	LC	7.74
Mirex	2,75	2,92	1,58	LC	16.21
Metoxicloro	3,32	4,01	1,44	LC	21,51

Des. Tip.: desviación típica, LC: límite de cuantificación, * ng/mL suero.
n= 318

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Hexaclorobenceno	1032.03	817.26	790.71	303.96	3840.09
Lindano	559.33	340.04	431.01	148.43	1919.19
Mirex	829.25	791.80	425.46	311.99	3426.69
Metoxicloro	1171.40	1046.55	719.08	326.14	4291.18

Des. Tip.: desviación típica, * ng/g lípidos.
n=125

Parámetros de tendencia central considerando la totalidad de las muestras y asignando el valor cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación, expresados en ng/mL de suero.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Hexaclorobenceno	1.57	2.22	1.00	n.d.	11.91
Lindano	0.97	1.09	1.00	n.d.	7.74
Mirex	1.07	2.26	n.d.	n.d.	16.21
Metoxicloro	1.14	2.83	n.d.	n.d.	21,51

Des. Tip.: desviación típica, n.d.: no detectado, * ng/mL suero.
n= 318

El lindano es, en este grupo, el pesticida más frecuente (65,7%) y el metoxicloro es el que presenta valores más elevados de media (3,32 ng/mL suero).

4.2.1.6. Resultados estadísticos para número de pesticidas detectados en cada muestra de suero de cordón umbilical.

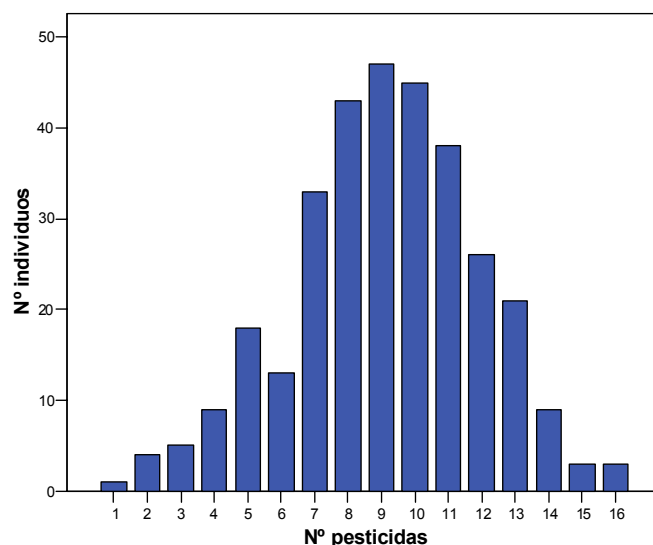
Numero de pesticidas	Media	Des. Tip.	Mediana	Mínimo	Máximo
Nº	9.11	2.80	9.00	1.00	16.00

Des. Tip.: desviación típica

Todas las muestras contenían al menos un pesticida en una concentración cuantificable. La media del número de pesticidas detectados en las muestras de suero de cordón umbilical fue de 9.11, con un rango comprendido entre 1 y 16.

La tabla y la figura siguientes muestran la distribución de la población en función del número de residuos de pesticidas detectados en muestras de suero de cordón umbilical.

Nº pesticidas	n	%	% acumulado
0	0	0	0
1	1	0.3	0.3
2	4	1.3	1.6
3	5	1.6	3.2
4	9	2.8	6.0
5	18	5.7	11.7
6	13	4.1	15.8
7	33	10.4	26.2
8	43	13.5	39.7
9	47	14.8	54.5
10	45	14.2	68.7
11	38	11.9	80.6
12	26	8.2	88.8
13	21	6.6	95.4
14	9	2.8	98.2
15	3	0.9	99.1
16	3	0.9	100
17	0	0.0	
Total	318	100	



4.2.1.7. Relación entre niveles de pesticidas detectados en muestras de suero de cordón umbilical.

Se ha estudiado mediante la aplicación del test estadístico de correlación de Spearman la relación existente entre los niveles de distintos pesticidas en muestras de suero de cordón umbilical. En la tabla siguiente se exponen los resultados de dicho análisis.

Destaca de forma significativa la asociación encontrada entre los pesticidas y sus metabolitos. De esta manera es posible observar como existe una relación significativa ($p < 0.01$) entre DDE y sus congéneres o,p´DDD y p,p´DDT.

En lo que respecta a los isómeros α y β del endosulfán, identificados en esta memoria como endosulfán-I y endosulfán-II, parece no existir ninguna relación estadísticamente significativa entre ambos. Es interesante considerar que la asociación entre el endosulfán-I y todos estos metabolitos (endosulfán-diol, -eter, -lactona y -sulfato) es significativa ($p < 0.01$). Por otra parte, el endosulfán-II mantiene con el endosulfán-diol una asociación significativa ($p < 0.01$), y con los metabolitos endosulfán-sulfato y endosulfán-éter la asociación es de menor significación estadística ($p < 0.05$). No aparece ninguna asociación entre este compuesto y su metabolito endosulfán-lactona.

Por último, la asociación entre aldrín y los compuestos relacionados dieldrín y endrín, es significativa estadísticamente ($p < 0.01$), lo que viene a reforzar la fuerte asociación entre los compuestos de uso comercial y su producto de transformación y/o degradación.

4.2.2. Niveles de pesticidas organoclorados en muestras de tejido placentario.

4.2.2.1. Resultados estadísticos para la presencia y concentración de aldrín, endrín y dieldrín en las muestras de tejido placentario en ng/g de placenta.

Al igual que para las muestras de suero de cordón umbilical, se ha determinado en las muestras de tejido placentario los valores correspondientes a la media aritmética, desviación estándar, mediana y valores mínimo y máximo de los niveles de los pesticidas organoclorados estudiados. El número total de muestras, para llevar a cabo estas determinaciones, fue de 189.

Distribución de frecuencias de la población de estudio en función a la determinación de aldrín, dieldrín y endrín en tejido placentario.

Compuesto químico	n	%
Aldrín	62	32.8
Endrín	59	31.2
Dieldrín	38	20.1

n= 189

Parámetros de tendencia central considerando sólo aquellos valores situados por encima del límite de cuantificación y expresados en ng/g de placenta.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Aldrín	1.03	0.95	0.50	LC	4.52
Endrín	2.29	1.55	1.50	LC	8.82
Dieldrín	1.24	0.91	0.94	LC	4.40

Des. Tip.: desviación típica, LC: límite de cuantificación, *ng/g placenta
n= 189

El compuesto más frecuente dentro de este grupo, fue el aldrín (32,8%). Sin embargo, el que presentó concentraciones medias mayores fue el endrín, pues se obtuvo un nivel medio de este compuesto en el tejido placentario de 2.29 ng/g placenta, correspondiendo al valor más alto dentro de los componentes de este grupo.

Parámetros de tendencia central considerando la totalidad de las muestras y asignando el valor cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación, expresados en ng/g de placenta.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Aldrín	0.33	0.73	n.d.	n.d.	4.52
Endrín	0.71	1.37	n.d.	n.d.	8.82
Dieldrín	0.25	0.64	n.d.	n.d.	4.40

Des. Tip.: desviación típica, n.d.: no detectado, *ng/g placenta
n= 189

4.2.2.2. Resultados estadísticos para la presencia y concentración de endosulfán-I, endosulfán-II y metabolitos en las muestras de tejido placentario en ng/g de placenta.

Distribución de frecuencias de la población de estudio en función a la determinación de endosulfán I, endosulfán II y sus metabolitos en tejido placentario.

Compuesto químico	n	%
Endosulfán-I	115	60.8
Endosulfán-II	58	30.6
Endosulfán-éter	97	51.3
Endosulfán-lactona	84	44.4
Endosulfán-diol	126	66.6
Endosulfán-sulfato	85	44.9
ΣEndosulfanes	184	97.3

n= 189

Parámetros de tendencia central considerando sólo aquellos valores situados por encima del límite de cuantificación y expresados en ng/g de placenta.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Endosulfán-I	1.03	0.96	0.69	LC	5.35
Endosulfán-II	1.59	1.77	1,00	LC	12.89
Endosulfán-éter	0.29	0.37	0.16	LC	3,08
Endosulfán-lactona	1.55	1.25	1.22	LC	8.41
Endosulfán-diol	6.10	3.48	5.21	LC	19.04
Endosulfán-sulfato	1.49	1.69	0.84	LC	8.29
ΣEndosulfanes	13,69	53,04	7,09	LC	701,89

Des. Tip.: desviación típica, LC: límite de cuantificación, *ng/g placenta
n= 189

El compuesto detectado con mayor frecuencia es el endo-diol, con una frecuencia del 66.6%; además es el pesticida con mayor valor medio (6.10 ng/g placenta) de todos los compuestos analizados. Es de considerar que, la suma de los endosulfanes muestra el 97.3% de presencia de estos compuestos en las muestras de placenta.

Parámetros de tendencia central considerando la totalidad de las muestras y asignando el valor cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación, expresados en ng/g de placenta.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Endosulfán-I	0.63	0.90	0.28	n.d.	5.35
Endosulfán-II	0.49	1.22	n.d.	n.d.	12.89
Endosulfán-éter	0.14	0,30	0.10	n.d.	3,08
Endosulfán-lactona	0.69	1.13	n.d.	n.d.	8.41
Endosulfán-diol	4.06	4.04	3.92	n.d.	19.04
Endosulfán-sulfato	0.67	1.35	n.d.	n.d.	8.29
ΣEndosulfanes	13.33	52.38	7.00	n.d.	701,89

Des. Tip.: desviación típica, n.d.: no detectado, *ng/g placenta
n= 189

4.2.2.3. Resultados estadísticos para la presencia y la concentración de DDT y metabolitos en las muestras de tejido placentario en ng/g de placenta.

Distribución de frecuencias de la población de estudio en función a la determinación de o,p´DDD, p,p´DDE y sus metabolitos en tejido placentario.

Compuesto químico	n	%
o,p´ DDT	112	59.3
p,p´ DDT	123	65.1
o,p´ DDD	104	55
p,p´ DDE	180	95.2
ΣDDTs	188	99.5

n= 189

Parámetros de tendencia central considerando sólo aquellos valores situados por encima del límite de cuantificación y expresados en ng/g de placenta.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
o,p' DDT	1,05	0,87	0,56	LC	4,71
p,p' DDT	3.14	1.95	3.07	LC	16.00
o,p' DDD	2.31	2.07	1,68	LC	10.46
p,p' DDE	2.49	1.96	1,86	LC	11.70
ΣDDTs	9,51	13,87	4,84	LC	128,25

Des. Tip.: desviación típica, LC: límite de cuantificación, *ng/g placenta
n= 189

El pesticida encontrado con mayor frecuencia entre los 17 compuestos analizados es el p,p'DDE con un 95.2% de frecuencia y con un valor medio de 2.49 ng/g placenta. Sin embargo, dentro de este grupo, el compuesto que resultó ser el más abundante fue el p,p'DDT, con un nivel medio de 3.14 ng/g placenta.

Parámetros de tendencia central considerando la totalidad de las muestras y asignando el valor cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación, expresados en ng/g de placenta.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
o,p' DDT	0.62	0,85	0.50	n.d.	4,71
p,p' DDT	2.04	2.89	0.51	n.d.	16.00
o,p' DDD	1.27	1.91	0.50	n.d.	10.46
p,p' DDE	2.38	1.98	1.79	n.d.	11.70
ΣDDTs	9.46	13.85	4.82	n.d.	128,25

Des. Tip.: desviación típica, n.d.: no detectado, *ng/g placenta
n= 189

4.2.2.4. Resultados estadísticos para la presencia y concentración de lindano, mirex, metoxicloro y hexaclorobenceno en las muestras de tejido placentario en ng/g de placenta.

Distribución de frecuencias de la población de estudio en función a la determinación de lindano, metoxicloro, mirex y hexalorobenceno en tejido placentario.

Compuesto químico	n	%
Hexaclorobenceno	89	47.1
Lindano	141	74.6
Mirex	60	31.7
Metoxicloro	66	34.9

n= 189

Parámetros de tendencia central considerando sólo aquellos valores situados por encima del límite de cuantificación y expresados en ng/g de placenta.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Hexaclorobenceno	1.23	1.44	0.70	LC	9.54
Lindano	0.58	0.52	0.40	LC	3.62
Mirex	1.38	1,08	1,12	LC	6,14
Metoxicloro	2.12	2.65	0.98	LC	13.86

Des. Tip.: desviación típica, LC: límite de cuantificación, *ng/g placenta
n= 189

El lindano, es el compuesto más frecuente encontrado en este grupo con una frecuencia de 74.6% y ocupa el segundo lugar en presencia después del p,p'DDE.

Parámetros de tendencia central considerando la totalidad de las muestras y asignando el valor cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación, expresados en ng/g de placenta.

Compuesto químico	Media*	Des. Tip.	Mediana*	Mínimo*	Máximo*
Hexaclorobenceno	0.58	1.16	n.d.	n.d.	9.54
Lindano	0.43	0.51	0.30	n.d.	3.62
Mirex	0.44	0.88	n.d.	n.d.	6,14
Metoxicloro	0.74	1.86	n.d.	n.d.	13.86

Des. Tip.: desviación típica, n.d.: no detectado, *ng/g placenta
n= 189

4.2.2.5. Resultados estadísticos para el número de pesticidas detectados en tejido placentario.

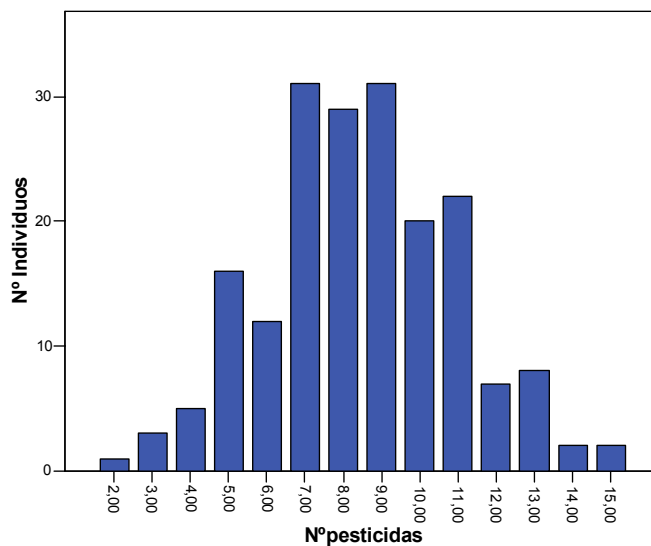
Se ha determinado el número de pesticidas detectado en cada una de las muestras de tejido placentario. Observamos que la mediana referente a la presencia de pesticidas en ambos tipos de muestras biológicas es bastante similar y sólo difieren en un pesticida, ya que la media para las muestras de tejido placentario es de 8 pesticidas frente a 9 pesticidas que aparecían en las muestras de suero de cordón umbilical. El 100% de las muestras de tejido placentario analizadas contienen al menos dos pesticidas, en cantidades cuantificables (rango: 2-15).

Numero de pesticidas	Media	Des. Tip.	Mediana	Mínimo	Máximo
Nº	8.46	2.48	8.00	2.00	15.00

Des. Tip.: desviación típica

N° pesticidas	n	%	% acumulado
0	0	0	0
1	0	0	0
2	1	0.5	0.5
3	3	1.6	2.1
4	5	2.6	4.7
5	16	8.5	13.2
6	12	6.3	19.5
7	31	16.4	35.9
8	29	15.3	51.2
9	31	16.4	67.6
10	20	10.6	78.2
11	22	11.6	89.8
12	7	3.7	93.5
13	8	4.2	97.7
14	2	1.1	98.8
15	2	1.2	100
16	0	0	
17	0	0	
Total	189	100	

La figura siguiente muestra la distribución de la población en función del número de residuos de pesticidas detectados en muestras de tejido placentario.



4.2.3. Correlación entre las muestras de suero de cordón umbilical y las muestras de tejido placentario.

Grupo aldrín, endrín y dieldrín.

En la tabla siguiente se muestra la frecuencia de presentación con valores cuantificables situados por encima del límite de cuantificación para el aldrín, endrín y dieldrín en ambas muestras biológicas.

COMPUESTO QUÍMICO	TEJIDO PLACENTARIO		SUERO CORDÓN UMBILICAL		
	Grupo aldrin/dieldrin/endrín	n	%	n	%
Aldrin	Si	62	32.8	125	39,3
	No	127	67.2	194	61
Dieldrin	Si	38	20.1	98	30.8
	No	151	79.9	220	69.2
Endrin	Si	59	31.2	124	39
	No	130	68.8	193	60.7

Mediante las tablas de contingencia, se intenta mostrar si existen diferencias significativas a la hora de analizar estos compuestos organoclorados en un tipo u otro de muestra (placenta o suero de cordón umbilical).

		SUERO				
		Aldrin		χ^2	p	
PLACENTA	Aldrin	Si	No			1.486
		No	36	91		
			Endrin		χ^2	p
	Endrin	Si	No	0.000		
		No	42		88	
			Dieldrin		χ^2	p
Dieldrin	Si	No	2.626	0.105		
	No	43			108	

Los resultados muestran que no existen diferencias significativas para ninguno de los compuestos en ambas muestras biológicas, esto indica que a la hora de detectar estos compuestos nos daría igual analizar una muestra de tejido placentario o una muestra de suero de cordón umbilical.

A continuación se presenta los valores de los coeficientes de correlación (ρ) obtenidos utilizando el test estadístico de correlación de Spearman. Mediante este test, se relacionan las concentraciones del aldrín, endrín y dieldrín cuantificadas en muestras de cordón umbilical (ng/mL suero) con las concentraciones de estos mismos compuestos en muestras de tejido placentario (ng/g placenta).

PLACENTA (ng/g placenta)	SUERO (ng/mL)		
	Aldrin	Endrin	Dieldrin
Aldrin	0.016	0.070	-0.139
Endrin	-0.021	-0.089	0.047
Dieldrin	-0.099	-0.090	0.047

$p > 0.05$

Grupo endosulfán-I, endosulfán-II y metabolitos.

La tabla siguiente muestra la frecuencia de presentación con valores cuantificables situados por encima del límite de cuantificación para endosulfán-I, endosulfán-II y metabolitos en ambas muestras biológicas.

COMPUESTO QUÍMICO	TEJIDO PLACENTARIO		SUERO CORDÓN UMBILICAL	
	n	%	n	%
Grupo Endosulfan				
Endosulfán éter				
Si	97	51.3	156	49.1
No	92	48.7	162	50.9
Endosulfán lactona				
Si	84	44.4	193	60.7
No	105	55.6	125	39.3
Endosulfán diol				
Si	126	66.6	246	77.4
No	63	33.4	72	22.6
Endosulfan I				
Si	115	60.8	220	69.2
No	74	39.2	98	30.8
Endosulfan II				
Si	58	30.6	126	39.6
No	131	69.4	192	60.4
Endosulfán sulfato				
Si	85	44.9	103	32.4
No	104	54.1	215	67.6
Σ Endosulfanes				
Si	184	97.3	307	96.5
No	5	2.7	11	3.5

Se presenta a continuación las tablas de contingencia donde se recogen los resultados obtenidos al relacionar endosulfán-I , endosulfán-II y metabolitos en los dos tipos de muestras biológicas.

		SUERO				
		Endo-I		χ^2	p	
		Si	No			
PLACENTA	Endo-I	Si	82	33	1.722	0.189
		No	46	28		
			Endo-II		χ^2	p
			Si	No		
	Endo-II	Si	24	34	7.376	0.007**
		No	29	102		
			Endo-éter		χ^2	p
			Si	No		
	Endo-éter	Si	46	51	1.322	0.250
		No	36	56		
			Endo-lactona		χ^2	p
			Si	No		
	Endo-lactona	Si	55	29	4.835	0.028*
		No	52	53		
		Endo-diol		χ^2	p	
		Si	No			
Endo-diol	Si	100	26	0.066	0.797	
	No	51	12			
		Endo-sulfato		χ^2	p	
		Si	No			
Endo-sulfato	Si	32	53	1.293	0.255	
	No	31	73			
		Σ Endos		χ^2	p	
		Si	No			
Σ Endos	Si	177	7	0.383	0.536	
	No	5	0			

En este caso, sólo el endosulfán-lactona muestra significación estadística ($p=0.028$), de manera que, a la hora de analizar este compuesto, no obtendríamos los mismos resultados si partimos de muestra de tejido placentario que si partimos de muestra de suero de cordón umbilical.

La tabla siguiente muestra los coeficientes de correlación (test de Spearman) obtenidos al relacionar los niveles de dichos compuestos entre ambas muestras biológicas.

	SUERO (ng/mL)						
	E-I	E-II	E-eter	E-lactona	E-diol	E-sulfato	Σ Endosulfanes
E-eter	0.116	-0.026	0.019	0.155*	0.013	-0.034	0.009
E-lactona	0.025	-0.030	0.084	0.107	0.087	0.006	0.109
E-diol	-0.082	-0.137	0.040	0.088	-0.045	0.048	-0.053
E-I	0.128	0.069	-0.091	0.002	-0.072	0.041	-0.016
E-II	0.042	0.162*	-0.081	0.029	0.017	-0.029	0.064
E-sulfato	-0.003	-0.005	-0.027	0.115	0.128	-0.025	0.123
ΣEndosulfanes	0.011	-0.025	-0.034	0.033	-0.065	0.004	-0.046

PLACENTA (ng/g placenta)

$p > 0.05$; * $p \leq 0.05$

Grupo *p,p'*DDE, *o,p'*DDD y metabolitos

En la tabla siguiente se muestra la frecuencia de presentación con valores cuantificables situados por encima del límite de cuantificación para el *p,p'*DDE, *o,p'*DDD y metabolitos en ambas muestras biológicas.

COMPUESTO QUÍMICO	TEJIDO PLACENTARIO		SUERO CORDÓN UMBILICAL	
	n	%	n	%
Grupo DDT				
<i>o,p'</i> -DDD				
Si	104	55.0	204	64.2
No	85	45.0	114	35.8
<i>p,p'</i> -DDE				
Si	180	95.2	278	87.4
No	9	4.8	40	12.6
<i>o,p'</i> -DDT				
Si	112	59.3	184	57.9
No	77	40.7	134	42.1
<i>p,p'</i> -DDT				
Si	123	65.1	228	71.7
No	66	34.9	90	28.3
Σ DDTs				
Si	188	99.5	302	95.0
No	1.0	0.5	16	5.0

A continuación, se muestran los resultados obtenidos en las tablas de contingencia al relacionar la presencia/ausencia de estos compuestos en ambas muestras biológicas.

		SUERO				χ^2	p	
		p,p'DDE		Si	No			
PLACENTA	p,p'DDE	Si	163			17		1.213
		No	7	2				
			O,p'DDD		Si	No	χ^2	p
	O,p'DDD	Si	66	38				
		No	54	31	0.000	0.992		
			o,p'DDT				Si	No
	o,p'DDT	Si	66	46				
		No	37	40	2.177	0.140		
			p,p'DDT				Si	No
	p,p'DDT	Si	89	34				
No		38	28	4.258	0.039*			
		Σ DDTs				Si	No	χ^2
Σ DDTs	Si	181	7					
	No	1	0	0.076	0.783			

Los resultados de la tabla anterior, muestran para el p,p'DDT diferencias significativas ($p=0.039$) entre las muestras de suero de cordón umbilical y muestras de tejido placentario.

En la tabla siguiente se presenta los coeficientes de correlación (test de Spearman) obtenidos al relacionar las concentraciones de estos compuestos en las muestras de tejido placentario y las muestras de sangre de cordón umbilical.

PLACENTA (ng/g placenta)	SUERO (ng/mL)				
	DDE	DDD	o,p`DDT	p,p`DDT	ΣDDT
DDE	-0.133	-0.123	-0.076	-0.063	-0.139
DDD	0.045	-0.066	0.022	0.020	-0.007
o,p`DDT	-0.139	0.001	-0.027	0.021	-0.052
p,p`DDT	-0.163*	-0.224**	-0.158*	0.119	-0.088
ΣDDT	-0.115	-0.144*	-0.113	0.027	-0.108

p>0.05; * p≤0.05; ** p≤0.01

Grupo hexaclorobenceno, lindano, mirex y metoxicloro.

En la tabla siguiente se muestra la frecuencia de presentación con valores cuantificables situados por encima del límite de cuantificación para el hexaclorobenceno, lindano, mirex y metoxicloro en ambas muestras biológicas.

COMPUESTO QUÍMICO	TEJIDO PLACENTARIO		SUERO CORDÓN UMBILICAL	
	n	%	n	%
Otros pesticidas				
Hexaclorobenceno				
Si	89	47.1	172	54.1
No	100	52.9	146	45.9
Lindano				
Si	141	74.6	209	65.7
No	48	25.4	109	34.3
Mirex				
Si	60	31.7	39	39.0
No	129	68.3	279	61.0
Metoxicloro				
Si	66	34.9	110	34.6
No	123	65.1	208	65.4

La siguiente tabla presenta los resultados mediante la prueba chi-cuadrado, al relacionar la presencia/ausencia de los compuestos en ambas muestras biológicas.

		SUERO				
		HCB		χ^2	p	
		Si	No			
PLACENTA	HCB	Si	43	46	0.136	0.712
	No	51	49			
			Lindano		χ^2	p
			Si	No		
	Lindano	Si	84	57	1.278	0.258
	No	33	15			
			Metoxicloro		χ^2	p
			Si	No		
	Metoxicloro	Si	24	42	0.007	0.936
	No	44	79			
			Mirex		χ^2	p
			Si	No		
	Mirex	Si	30	30	5.795	0.016*
	No	41	88			

Según muestra la tabla anterior, aparecen asociaciones significativas para el mirex ($p=0.016$). Por lo tanto, el análisis de este compuesto varía dependiendo de la muestra biológica de la que se parta.

Finalmente, se presenta los valores de los coeficientes de correlación (test de Spearman) obtenidos al relacionar las concentraciones de los compuestos hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex en ambas muestras biológicas.

		SUERO (ng/mL)			
		HCB	Lindano	Metoxicloro	Mirex
PLACENTA (ng/g placenta)	HCB	-0.003	0.032	0.004	-0.069
	Lindano	0.158*	0.099	0.030	-0.009
	Metoxicloro	0.115	0.152*	-0.101	-0.054
	Mirex	0.068	-0.056	-0.011	0.024

$p > 0.05$; * $p \leq 0.05$

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

En este apartado se muestran los resultados obtenidos al relacionar las diferentes variables referentes a la madre, el padre y el niño, con los resultados obtenidos en el análisis químico de las muestras de suero de cordón umbilical expresados estos en ng/mL suero y ng/g lípidos. Estas variables pueden influir en la presencia o no de algunos de los pesticidas. Para observar si existe asociación entre estas características y la presencia de tales compuestos en las muestras de suero de cordón umbilical, se han construido las tablas de contingencia (test estadístico χ^2). También se muestran las correlaciones en las que se relacionan los niveles de los pesticidas con las variables cuantitativas de distribución normal (correlación de Pearson) y con otras variables cuantitativas de distribución no normal (correlación de Spearman). A través de la prueba U de Mann Whitney o de Kruskal Wallis (según se trate de variables dicotómicas o policotómicas), se van a relacionar éstas variables con los niveles de pesticidas. Por último, para las variables independientes cuantitativas se utilizó la regresión lineal simple.

5.1 Variables de la madre

5.1.1. Edad.

La edad se ha considerado en muy diversas publicaciones como uno de los mayores determinantes de la concentración de pesticidas bioacumulados en los tejidos corporales, ya sea porque la exposición a pesticidas liposolubles y de baja degradabilidad se incrementa con el tiempo, o porque algunos de estos productos prohibidos en la actualidad han estado en mayor contacto con las personas de más edad (Deutch y Hansen, 2000).

5.1.1.1. Estudio de la asociación entre los niveles de pesticidas en el suero de cordón umbilical y la edad de la madre.

La tabla siguiente muestra las correlaciones entre la edad y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Edad madre (años)		
	ρ	p	N
Aldrin	-0.107	0.056	318
Endrin	-0.080	0.155	318
Dieldrin	0.052	0.352	318

La tabla muestra las correlaciones entre la edad y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones del endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Edad madre (años)		
	ρ	p	N
Endosulfán-I	-0.164	0.003**	318
Endosulfán-II	-0.131	0.019*	318
Endo-éter	-0.082	0.146	318
Endo-lactona	-0.080	0.155	318
Endo-diol	-0.066	0.238	318
Endo-sulfato	-0.041	0.467	318
Σ Endos	-0.059	0.297	318

A continuación se muestran las relaciones entre la edad y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones del pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Edad madre (años)		
	ρ	p	N
p,p'DDE	0.000	0.994	318
o,p'DDD	-0.133	0.018*	318
op'DDT	-0.135	0.016*	318
pp'DDT	0.085	0.130	318
Σ DDT	0.010	0.856	318

La tabla muestra las relaciones entre la edad y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones de hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Edad madre (años)		
	ρ	p	N
HCB	-0.100	0.075	318
Lindano	-0.196	0.001**	318
Metoxicloro	-0.138	0.014*	318
Mirex	0.021	0.707	318

A pesar del corto rango de edades de las mujeres incluidas en este estudio (17-46 años), la edad de la madre al parto mostró, una asociación significativa con los pesticidas: endosulfán-I, endosulfán-II, op'DDD, op'DDT, lindano y metoxicloro. De tal manera que, a mayor edad de la madre menores niveles encontrados de estos pesticidas en las muestras de suero de cordón.

5.1.1.2. Estudio de la asociación entre las concentraciones medias de los pesticidas y la edad de la madre, considerada ésta como variable dicotómica.

Al transformar la edad de la madre en una variable dicotómica, eligiendo como punto de corte la mediana de edad de las madres y ambos grupos de edades se relacionan con los niveles de pesticidas a través de la prueba U de Mann-Whitney, se obtienen los siguientes resultados:

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤ 32 años	>32 años	
Aldrin	12415.00	1.15	0.85	0.608
Endrin	12143.50	2.35	1.94	0.606
Dieldrin	12138.00	0.90	0.72	0.574

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤ 32 años	>32 años	
Endosulfán-I	10037.00	2.04	1.26	0.002**
Endosulfán-II	11660.50	1.19	1.03	0.233
Endo-éter	11486.50	0.63	0.23	0.177
Endo-lactona	11066.00	1.87	1.20	0.067
Endo-diol	11489.50	8.86	7.43	0.207
Endo-sulfato	11763.00	0.76	0.64	0.269
Σ Endos	12140.00	15.58	13.71	0.648

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤ 32 años	>32 años	
p,p´DDE	12457.50	3.28	3.03	0.946
o,p´DDD	10914.00	2.50	1.91	0.044*
op´DDT	10990.50	1.20	0.75	0.046*
pp´DDT	11595.00	3.77	4.18	0.252
Σ DDT	11512.00	9.40	9.94	0.220

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤ 32 años	>32 años	
HCB	11058.50	1.98	1.19	0.061
Lindano	10883.00	1.13	0.85	0.036*
Metoxicloro	10804.00	1.55	0.65	0.013*
Mirex	12445.50	1.30	0.79	0.925

Los compuestos: endosulfán-I, op´DDD, op´DDT, lindano y metoxicloro presentan concentraciones medias mayores en las muestras de suero de cordón de aquellas madres que tienen menos de 32 años.

5.1.1.3. Estimación del coeficiente de regresión para la relación entre concentración de pesticidas y edad de la madre.

La edad de la madre, por tanto, puede influir sobre las concentraciones de algunos de los pesticidas detectados en las muestras de cordón estableciéndose una relación de dependencia que será evidenciada en un modelo de regresión lineal.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre la edad de las madres y las concentraciones expresadas en ng/mL de suero de cordón del aldrín, dieldrín y endrín.

Edad madre				
	Constante	Coefficiente	p	R
Aldrin	3.162	-0.067	0.001**	0.201
Endrin	4.652	-0.078	0.064	0.104
Dieldrin	1.683	-0.027	0.214	0.070

La tabla muestra las relaciones entre la edad de las madres y concentraciones expresadas en ng/mL de suero del endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, determinadas en suero de cordón umbilical.

Edad madre				
	Constante	Coefficiente	p	R
Endosulfán-I	4.596	-0.091	0.001**	0.183
Endosulfán-II	2.375	-0.039	0.022*	0.129
Endo-éter	1.657	-0.038	0.001**	0.195
Endo-lactona	3.122	-0.048	0.057	0.107
Endo-diol	13.572	-0.168	0.055	0.108
Endo-sulfato	2.731	-0.063	0.002**	0.175
Σ Endos	23.69	-0.280	0.052	0.109

A continuación se muestra la tabla que establece las relación existente entre la edad de las madres y las concentraciones expresadas en ng/mL de suero del pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, determinadas en suero de cordón umbilical.

Edad madre				
	Constante	Coefficiente	p	R
p,p'DDE	4.258	-0.034	0.336	0.054
o,p'DDD	4.626	-0.075	0.022*	0.128
op'DDT	2.702	-0.053	0.002**	0.170
pp'DDT	2.052	0.060	0.370	0.050
Σ DDT	12.36	-0.085	0.363	0.051

La tabla siguiente muestra las relaciones entre la edad de las madres y las concentraciones expresadas en ng/mL de suero de cordón del hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex.

	Edad madre			
	Constante	Coefficiente	p	R
HCB	3.410	-0.056	0.026*	0.125
Lindano	2.381	-0.043	0.001**	0.190
Metoxicloro	3.410	-0.056	0.026*	0.125
Mirex	1.964	-0.028	0.241	0.066

Este ajuste fue significativo para los pesticidas: aldrin, endosulfán-I, endosulfán-II, endo-eter, endosulfán-sulfato, op´DDD, op´DDT, HCB, lindano y metoxicloro.

5.1.1.4. Estudio de la asociación entre la presencia/ausencia de pesticidas y la edad de la madre.

Mediante las tablas de contingencia, se relaciona la variable dicotómica edad de la madre (\leq mediana o $>$ mediana) con la presencia o no, de cada uno de los pesticidas en muestras de suero de cordón umbilical. En este caso, lo anteriormente expuesto se vuelve a confirmar pero sólo para los compuestos op´DDD, op´DDT y metoxicloro.

La tabla muestra las relaciones existentes entre la variable dicotómica edad de la madre y la presencia de los compuestos aldrín, endrín y dieldrín, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Edad de la madre		χ^2	p
		≤ 32	> 32		
Aldrin $\rho = 0.010$	Si	69	55	0.031	0.860
	No	106	88		
Endrin $\rho = 0.003$	Si	69	56	0.002	0.961
	No	106	87		
Dieldrin $\rho = -0.040$	Si	51	47	0.512	0.474
	No	124	96		

A continuación se muestra las relaciones existentes entre la variable dicotómica edad de la madre y la presencia de los pesticidas endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, en las muestras de suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Edad de la madre		χ^2	p
		≤ 32	> 32		
Endosulfán- I $\rho= 0.081$	Si	127	93	2.096	0.148
	No	48	50		
Endosulfán- II $\rho= 0.086$	Si	76	99	2.356	0.125
	No	50	93		
Endo-eter $\rho= -0.011$	Si	85	71	0.037	0.848
	No	90	72		
Endo-lactona $\rho= 0.075$	Si	112	81	1.785	0.182
	No	63	62		
Endo- diol $\rho= -0.021$	Si	134	112	0.138	0.711
	No	41	31		
Endo-sulfato $\rho=-0.063$	Si	52	51	1.272	0.259
	No	123	92		
Σ Endos $\rho=0.002$	Si	169	138	0.001	0.974
	No	6	5		

La tabla muestra las relaciones existentes entre la variable dicotómica edad de la madre y la presencia de los compuestos pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Edad de la madre		χ^2	p
		≤ 32	> 32		
p,p'DDE $\rho= 0.066$	Si	150	128	1.031	0.310
	No	25	15		
o,p'DDD $\rho= -0.011$	Si	121	54	4.217	0.040*
	No	54	60		
o,p'DDT $\rho= 0.010$	Si	112	72	6.014	0.014*
	No	63	71		
p,p'DDT $\rho= 0.075$	Si	124	104	0.136	0.713
	No	51	39		
Σ DDT $\rho= -0.035$	Si	165	137	0.380	0.538
	No	10	6		

La siguiente tabla muestra las relaciones existentes entre la variable dicotómica edad de la madre y la presencia de los compuestos hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Edad de la madre		χ^2	p
		≤ 32	> 32		
HCB $\rho= 0.042$	Si	98	74	0.573	0.449
	No	77	69		
Lindano $\rho= 0.066$	Si	120	89	1.401	0.237
	No	55	54		
Metoxicloro $\rho= 0.126$	Si	70	40	5.032	0.025*
	No	105	103		
Mirex $\rho= -0.042$	Si	65	59	0.560	0.454
	No	110	84		

5.1.1.5. Estudio de la asociación entre la edad de la madre y otras variables recogidas en la encuesta epidemiológica.

Por último, se muestra las asociaciones que la edad de la madre presenta con el resto de variables recogidas en la encuesta, para ello se aplicó la correlación de Pearson. Se aprecia una asociación estadísticamente significativa de carácter positivo entre la edad de la madre y las variables: edad del padre, Índice Ponderal Neonatal (IPN) y nº de embarazos previos y de carácter inverso con la ganancia de peso de las madres durante el embarazo.

Otras Variables	Edad madre (años)		
	R	p	N
Edad del padre (años)	0.776	0.001**	318
IPN (kg/m^3)	0.206	0.008**	163
Ganancia de peso (Kg)	-0.190	0.001**	318
Nº embarazos previos	0.395	0.002**	207
Peso del niño (kg)	0.069	0.228	309
IMC de la madre (Kg/m^2)	0.106	0.059	318
Semanas de gestación	0.014	0.809	302
Altura de la madre (m)	-0.022	0.693	316

5.1.2. Índice de Masa Corporal de la Madre.

La estimación del índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo es una forma apropiada para el estudio del contenido en grasa de un individuo y puede ser un condicionante del contenido de pesticidas en sangre ya que estos compuestos poseen una alta liposolubilidad y se fijan a los compartimentos con mayores contenidos lipídicos. Recuérdese que los compuestos lipofílicos han sido detectados en el tejido adiposo de la madre distribuyéndose en el suero y leche materna dependiendo de su proporción de grasa, pudiendo pasar de la madre al feto y al recién nacido (Waliszewski *et al.* 2001; O'Leary *et al.* 1970).

5.1.2.1. Estudio de la asociación entre los niveles de pesticidas en el suero de cordón umbilical y el Índice de Masa Corporal de la madre.

Mediante la aplicación de la correlación de Spearman, se estudió la relación existente entre dicha variable y los niveles de los pesticidas organoclorados detectados en el suero de cordón umbilical. Los resultados se muestran en las siguientes tablas

Pesticidas (ng/mL)	IMC (Kg/m ²)		
	ρ	p	N
Aldrin	-0.039	0.495	318
Endrin	-0.009	0.870	318
Dieldrin	0.043	0.448	318

Pesticidas (ng/mL)	IMC (Kg/m ²)		
	ρ	p	N
Endosulfán-I	0.076	0.178	318
Endosulfán-II	0.008	0.884	318
Endo-éter	-0.005	0.927	318
Endo-lactona	0.032	0.567	318
Endo-diol	0.050	0.379	318
Endo-sulfato	-0.035	0.535	318
Σ Endos	-0.015	0.793	318

Pesticidas (ng/mL)	IMC (Kg/m ²)		
	ρ	p	N
p,p'DDE	-0.008	0.888	318
o,p'DDD	0.054	0.343	318
op'DDT	-0.003	0.958	318
pp'DDT	-0.019	0.732	318
Σ DDT	-0.026	0.648	318

Pesticidas (ng/mL)	IMC (Kg/m ²)		
	ρ	p	N
HCB	0.002	0.970	318
Lindano	-0.074	0.191	318
Metoxicloro	0.028	0.620	318
Mirex	0.003	0.952	318

Como se aprecia en las tablas anteriores, ningún compuesto mostró asociación con la variable IMC.

Algunas de las variables estudiadas pueden influir sobre el contenido lipídico del suero de cordón. Estas variables son: el Índice de Masa Corporal de la Madre, la ganancia de peso de la madre durante el embarazo, el peso del niño y el Índice Ponderal Neonatal (IPN). En este caso, se estudiará además, la relación entre estas variables y los niveles de los pesticidas expresados en ng/g lípidos.

Estudio de la asociación entre los niveles de pesticidas en el suero de cordón umbilical (ng/g lípido) y el IMC de la madre.

A continuación se muestra los resultados obtenidos al relacionar mediante el test de Spearman los niveles de los pesticidas organoclorados en ng/g lípidos (n=125) con la variable IMC de la madre.

Pesticidas (ng/g lípido)	IMC (Kg/m ²)		
	ρ	p	N
Aldrin	-0.095	0.531	125
Endrin	0.042	0.770	125
Dieldrin	0.021	0.907	125

Pesticidas (ng/g lípido)	IMC (Kg/m ²)		
	ρ	p	N
Endosulfán-I	0.021	0.844	125
Endosulfán-II	-0.007	0.959	125
Endo-éter	-0.035	0.791	125
Endo-lactona	-0.142	0.247	125
Endo-diol	0.117	0.284	125
Endo-sulfato	-0.234	0.146	125
Σ Endos	0.028	0.762	125

Pesticidas (ng/g lípido)	IMC (Kg/m ²)		
	ρ	p	N
p,p'DDE	-0.062	0.522	125
o,p'DDD	0.024	0.842	125
op'DDT	-0.176	0.139	125
pp'DDT	-0.107	0.323	125
Σ DDT	-0.005	0.956	125

Pesticidas (ng/g lípido)	IMC (Kg/m ²)		
	ρ	p	N
HCB	0.098	0.417	125
Lindano	-0.206	0.070	125
Metoxicloro	-0.187	0.255	125
Mirex	-0.342	0.019*	125

5.1.2.2. Estudio de la asociación entre las concentraciones medias de los pesticidas y el Índice de Masa Corporal de la madre, considerada ésta como variable dicotómica.

Se ha utilizado la prueba U de Mann-Whitney, para analizar la relación existente entre el IMC y los niveles de los pesticidas, pero se establecieron dos grupos, en función de su IMC, el primer grupo engloba a las madres con un $IMC \leq 25 \text{Kg/m}^2$ (madres con un peso registrado dentro de la normalidad según la OMS) y el segundo engloba a las madres con un $IMC > 25 \text{Kg/m}^2$ (madres que presentan un ligero sobrepeso según la OMS).

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el IMC y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del aldrín, endrín y dieldrín, determinadas en suero de cordón umbilical.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		$\leq 25 \text{Kg/m}^2$	$> 25 \text{Kg/m}^2$	
Aldrin	9890.50	1.05	0.90	0.794
Endrin	9593.00	2.03	2.47	0.467
Dieldrin	9820.00	0.86	0.76	0.691

La siguiente tabla muestra las relaciones entre el IMC y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, determinadas en suero de cordón umbilical.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		$\leq 25 \text{Kg/m}^2$	$> 25 \text{Kg/m}^2$	
Endosulfán-I	9865.00	1.83	1.34	0.789
Endosulfán-II	9800.50	1.14	1.04	0.687
Endo-éter	9781.00	0.45	0.45	0.685
Endo-lactona	9835.00	1.55	1.65	0.753
Endo-diolo	9892.50	8.34	7.96	0.820
Endo-sulfato	9608.50	0.83	0.39	0.457
Σ Endos	9875.00	14.79	14.70	0.803

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el IMC y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, determinadas en suero de cordón umbilical.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤25Kg/m ²	>25Kg/m ²	
p,p'DDE	9663.50	3.24	2.95	0.588
o,p'DDD	8726.00	2.06	2.65	0.061
op'DDT	9799.00	1.01	0.99	0.705
pp'DDT	9832.00	3.96	4.05	0.753
Σ DDT	9846.00	9.97	8.71	0.772

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el IMC y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, determinadas en suero de cordón umbilical.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤25Kg/m ²	>25Kg/m ²	
HCB	9904.50	1.61	1.65	0.826
Lindano	9402.50	1.07	0.82	0.346
Metoxicloro	9978.00	1.21	1.02	0.898
Mirex	9978.50	1.04	1.18	0.902

Estudio de la asociación entre las concentraciones medias de los pesticidas (ng/g lípido) y el Índice de Masa Corporal de la madre, considerada ésta como variable dicotómica.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/g lípido)		p
		≤25Kg/m ²	>25Kg/m ²	
Aldrin	174.50	866.80	731.51	0.884
Endrin	252.00	1519.53	1459.04	0.975
Dieldrin	72.00	695.06	503.35	0.674

	U de Mann-Whitney	Media (ng/g lípido)		p
		≤25Kg/m ²	>25Kg/m ²	
Endosulfán-I	728.00	662.11	566.89	0.547
Endosulfán-II	222.00	1000.02	863.66	0.937
Endo-éter	286.50	253.04	198.04	0.819
Endo-lactona	355.00	851.78	634.78	0.187
Endo-diol	704.00	3466.37	3242.10	0.841
Endo-sulfato	93.00	774.89	319.20	0.044*
Σ Endos	1365.00	5093.40	4657.54	0.859

	U de Mann-Whitney	Media (ng/g lípido)		p
		≤25Kg/m ²	>25Kg/m ²	
p,p'DDE	1088.50	1140.09	1038.05	0.576
o,p'DDD	545.00	976.43	949.42	0.749
op'DDT	425.50	541.14	455.54	0.577
pp'DDT	618.00	1836.27	1595.57	0.256
Σ DDT	1200.00	3082.27	3017.90	0.520

	U de Mann-Whitney	Media (ng/g lípido)		p
		≤25Kg/m ²	>25Kg/m ²	
HCB	340.00	1044.33	1128.08	0.260
Lindano	468.50	586.67	474.44	0.284
Metoxicloro	115.00	1195.26	1078.91	0.754
Mirex	80.50	935.88	379.01	0.014*

5.1.2.3. Estimación del coeficiente de regresión para la relación entre concentración de pesticidas e Índice de Masa Corporal de la madre.

Las tablas siguientes presentan las relaciones entre el IMC y las concentraciones expresadas en ng/mL de suero de cordón, determinadas para los diferentes compuestos organoclorados.

IMC				
	Constante	Coefficiente	p	R
Aldrin	2.015	-0.043	0.090	0.096
Endrin	1.716	0.019	0.737	0.019
Dieldrin	0.938	-0.005	0.878	0.009

IMC				
	Constante	Coefficiente	p	R
Endosulfán-I	2.307	-0.026	0.489	0.039
Endosulfán-II	1.351	-0.010	0.661	0.025
Endo-éter	0.878	-0.018	0.219	0.069
Endo-lactona	1.678	-0.004	0.904	0.007
Endo-diol	8.206	0.001	0.992	0.001
Endo-sulfato	2.213	-0.064	0.019*	0.132
Σ Endos	12.953	0.078	0.691	0.023

IMC				
	Constante	Coefficiente	p	R
p,p'DDE	3.835	-0.029	0.547	0.034
o,p'DDD	0.950	0.055	0.217	0.070
op'DDT	1.057	-0.002	0.928	0.005
pp'DDT	4.546	-0.024	0.791	0.015
Σ DDT	12.22	-0.112	0.375	0.050

IMC				
	Constante	Coefficiente	p	R
HCB	1.496	0.006	0.870	0.009
Lindano	1.703	-0.030	0.082	0.098
Metoxicloro	1.012	0.006	0.875	0.009
Mirex	1.794	-0.031	0.342	0.054

Si se intenta ajustar dicha variable a un modelo de regresión lineal, sólo endosulfán sulfato presentaría un ajuste significativo, aunque el coeficiente es de 0.132.

5.1.2.4. Estudio de la asociación entre la presencia/ausencia de pesticidas y el Índice de Masa Corporal de la madre.

La tabla muestra las relaciones existentes entre la variable dicotómica IMC de la madre y la presencia de los compuestos aldrín, endrín y dieldrín, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Índice de Masa Corporal		χ^2	p
		$\leq 25 \text{ Kg/m}^2$	$> 25 \text{ Kg/m}^2$		
Aldrin $\rho = 0.021$	Si	89	34	0.143	0.706
	No	138	57		
Endrin $\rho = -0.043$	Si	87	39	0.577	0.448
	No	140	52		
Dieldrin $\rho = -0.035$	Si	69	31	0.390	0.532
	No	159	59		

A continuación se muestra las relaciones existentes entre la variable dicotómica IMC y la presencia de los pesticidas endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Índice de Masa Corporal		χ^2	p
		$\leq 25 \text{ Kg/m}^2$	$> 25 \text{ Kg/m}^2$		
Endosulfán- I $\rho = -0.037$	Si	155	65	0.426	0.514
	No	72	26		
Endosulfán- II $\rho = 0.033$	Si	93	34	0.351	0.553
	No	135	56		
Endo-eter $\rho = 0.001$	Si	112	45	0.000	0.985
	No	115	46		
Endo-lactona $\rho = -0.044$	Si	134	58	0.604	0.437
	No	93	33		
Endo- diol $\rho = 0.011$	Si	176	69	0.038	0.845
	No	51	22		
Endo-sulfato $\rho = 0.008$	Si	74	28	0.021	0.886
	No	154	62		
ΣEndos $\rho = 0.073$	Si	220	85	1.664	0.197
	No	7	6		

La tabla muestra las relaciones existentes entre la variable dicotómica IMC y la presencia de los compuestos pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Índice de Masa Corporal		χ^2	p
		$\leq 25 \text{ Kg/m}^2$	$> 25 \text{ Kg/m}^2$		
p,p'DDE $\rho = -0.006$	Si	198	79	0.013	0.910
	No	29	12		
o,p'DDD $\rho = -0.072$	Si	140	63	1.653	0.199
	No	87	28		
o,p'DDT $\rho = -0.019$	Si	131	54	0.108	0.743
	No	97	36		
p,p'DDT $\rho = 0.029$	Si	165	62	0.266	0.606
	No	63	28		
ΣDDT $\rho = -0.081$	Si	212	88	2.400	0.121
	No	15	3		

La siguiente tabla muestra las relaciones existentes entre la variable dicotómica IMC y la presencia de los compuestos hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Índice de Masa Corporal		χ^2	p
		$\leq 25 \text{ Kg/m}^2$	$> 25 \text{ Kg/m}^2$		
HCB $\rho = 0.004$	Si	123	48	0.006	0.937
	No	103	41		
Lindano $\rho = 0.018$	Si	149	57	0.100	0.752
	No	77	32		
Metoxicloro $\rho = -0.014$	Si	78	32	0.058	0.809
	No	148	57		
Mirex $\rho = -0.018$	Si	87	36	0.102	0.749
	No	139	53		

5.1.2.5. Estudio de la asociación entre el Índice de Masa Corporal de la madre y otras variables recogidas en la encuesta epidemiológica.

Tras la aplicación del test de Pearson se muestra la asociación establecida entre el Índice de Masa Corporal de la madre y el resto de variables recogidas en la encuesta. Como se muestra en la tabla siguiente se encontró tan sólo una asociación significativa inversa entre el IMC de las madres y la ganancia de peso que éstas habían sufrido durante el embarazo.

Otras Variables	Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)		
	R	p	N
Edad del padre (años)	0.145	0.010*	316
Ganancia de peso (Kg)	-0.232	0.001**	318
Edad de la madre (años)	0.106	0.059	318
Peso del niño (Kg)	0.095	0.097	309
Semanas de gestación	0.057	0.322	302
IPN (kg/m ³)	0.024	0.759	163
N °embarazos previos	0.089	0.204	207
Altura de la madre (m)	-0.097	0.084	316

Al relacionar el Índice de Masa Corporal de la madre con la variación de peso durante el embarazo, vemos que, si clasificamos las madres en dos grupos, tomando como punto de corte el valor medio de peso ganado durante el embarazo por las madres (≤ 12 Kg y > 12 Kg); se observa que son las madres con menor IMC quienes habían ganado más peso durante el embarazo, situándose en el límite de la significación estadística.

IMC	IMC ≤ 25	Cambio de peso		χ^2	p
		≤ 12	> 12		
$\rho = -0.110$	IMC ≤ 25	107	119	3.806	0.051*
	IMC > 25	53	36		

5.1.3. Ganancia de peso durante el embarazo.

Durante el embarazo tiene lugar la movilización de la grasa corporal materna (Waliszewski *et al.*, 2000, Sala *et al.*, 2001, Waliszewski *et al.*, 2001, Falcon *et al.*, 2004). Esto supone una importante liberación a sangre de los compuestos que la madre ha acumulado en su tejido adiposo, tras largos años de exposición a través de diversas fuentes: alimentaria, ambiental, laboral, entre otras. Por esta razón pareció interesante investigar la relación existente entre el aumento de peso de las madres y los niveles de pesticidas encontrados en el cordón umbilical.

5.1.3.1. Estudio de la asociación entre los niveles de pesticidas en el suero de cordón umbilical y la ganancia de peso de las madres durante el embarazo.

Se analizó mediante la aplicación del test de correlación de Spearman, ya que la variación de peso puede influir sobre los niveles de los diferentes compuestos analizados en suero de cordón umbilical.

La siguiente tabla muestra las correlaciones existentes entre la ganancia de peso de las madres durante el embarazo y los niveles de pesticidas organoclorados expresados en ng/mL de suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en las muestras de suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Ganancia de peso (Kg)		
	ρ	p	N
Aldrin	0.088	0.120	318
Endrin	0.028	0.626	318
Dieldrin	-0.111	0.049*	318

La tabla muestra las correlaciones entre la ganancia de peso de las madres durante el embarazo y las concentraciones de pesticidas expresados en ng/mL de suero del endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Ganancia de peso (Kg)		
	ρ	p	N
Endosulfán-I	-0.050	0.375	318
Endosulfán-II	0.000	0.999	318
Endo-éter	-0.044	0.439	318
Endo-lactona	0.051	0.365	318
Endo-diol	-0.038	0.505	318
Endo-sulfato	0.068	0.232	318
Σ Endos	-0.012	0.835	318

A continuación se muestra las relaciones entre la ganancia de peso de las madres durante el embarazo y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones del pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Ganancia de peso (Kg)		
	ρ	p	N
p,p'DDE	-0.066	0.245	318
o,p'DDD	-0.050	0.379	318
op'DDT	-0.007	0.899	318
pp'DDT	0.011	0.851	318
Σ DDT	0.055	0.331	318

La tabla presenta las relaciones entre la ganancia de peso de las madres durante el embarazo y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones de hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Ganancia de peso (Kg)		
	ρ	p	N
HCB	-0.011	0.841	318
Lindano	-0.037	0.510	318
Metoxicloro	-0.041	0.473	318
Mirex	0.009	0.878	318

Estudio de la asociación entre los niveles de pesticidas en el suero de cordón umbilical (ng/g lípido) y la ganancia de peso de las madres durante el embarazo.

A continuación se muestra los resultados obtenidos al relacionar mediante el test de Spearman los niveles de los pesticidas organoclorados en ng/g lípidos (n=125) con la variable ganancia de peso.

Pesticidas (ng/g lípido)	Ganancia de peso (Kg)		
	ρ	p	N
Aldrin	-0.017	0.909	125
Endrin	0.054	0.705	125
Dieldrin	0.045	0.803	125

Pesticidas (ng/g lípido)	Ganancia de peso (Kg)		
	ρ	p	N
Endosulfán-I	-0.054	0.618	125
Endosulfán-II	-0.062	0.660	125
Endo-éter	-0.020	0.879	125
Endo-lactona	-0.082	0.509	125
Endo-diol	0.065	0.555	125
Endo-sulfato	-0.243	0.131	125
Σ Endos	-0.051	0.577	125

Pesticidas (ng/g lípido)	Ganancia de peso (Kg)		
	ρ	p	N
p,p'DDE	0.072	0.457	125
o,p'DDD	0.102	0.388	125
op'DDT	-0.154	0.196	125
pp'DDT	-0.032	0.768	125
Σ DDT	-0.049	0.604	125

Pesticidas (ng/g lípido)	Ganancia de peso (Kg)		
	ρ	p	N
HCB	-0.257	0.031*	125
Lindano	-0.081	0.478	125
Metoxicloro	-0.047	0.775	125
Mirex	0.091	0.543	125

Apareció una asociación estadísticamente significativa ($p=0.031$) entre los niveles de HCB en suero de cordón (ng/g lípido) y la ganancia de peso de las madres durante el embarazo.

5.1.3.2 .Estudio de la asociación entre las concentraciones medias de los pesticidas y la ganancia de peso de las madres, considerada ésta como una variable dicotómica.

Mediante la aplicación de la prueba U de Mann-Whitney, se ha estudiado la relación entre la ganancia de peso de las madres durante el embarazo y los niveles de los pesticidas. Se establecen dos grupos: ≤ 12 Kg y >12 Kg, ya que este es el valor de la mediana.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre la ganancia de peso de las madres durante el embarazo y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del aldrín, endrín y dieldrín, determinadas en suero de cordón umbilical.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤ 12 Kg	>12 Kg	
Aldrin	11631.00	0.91	1.11	0.278
Endrin	12280.00	2.18	2.13	0.866
Dieldrin	11106.00	1.09	0.56	0.050*

La siguiente tabla muestra las relaciones entre la ganancia de peso de las madres durante el embarazo y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, determinadas en suero de cordón umbilical.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤12Kg	>12Kg	
Endosulfán-I	11859.00	1.95	1.43	0.497
Endosulfán-II	12019.50	1.19	1.03	0.591
Endo-éter	12340.50	0.51	0.39	0.937
Endo-lactona	12018.00	1.59	1.57	0.626
Endo-diol	12017.00	8.41	8.05	0.634
Endo-sulfato	12176.00	0.73	0.68	0.738
Σ Endos	11758.00	15.83	13.67	0.427

La tabla siguiente muestra las relaciones entre la ganancia de peso de las madres durante el embarazo y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, determinadas en suero de cordón umbilical.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤12Kg	>12Kg	
p,p'DDE	11524.00	3.25	3.06	0.278
o,p'DDD	11530.50	2.46	1.98	0.270
op'DDT	12159.50	0.99	1.01	0.750
pp'DDT	11864.50	3.97	4.03	0.500
Σ DDT	12054.00	9.66	9.57	0.669

La tabla siguiente muestra las relaciones entre la ganancia de peso de las madres durante el embarazo y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, determinadas en suero de cordón umbilical.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤12Kg	>12Kg	
HCB	11860.00	1.75	1.49	0.482
Lindano	11603.50	1.08	0.91	0.302
Metoxicloro	11839.00	1.15	1.16	0.414
Mirex	12052.00	1.12	1.03	0.624

En resumen, sólo las concentraciones de dieldrín mostraron una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) con dicha variable, de tal forma, que las muestras de suero de cordón umbilical pertenecientes a las madres que ganaron menos peso durante el embarazo son las que presentan niveles más elevados de este compuesto.

Estudio de la asociación entre las concentraciones medias de los pesticidas (ng/g lípido) y la ganancia de peso de las madres, considerada ésta como una variable dicotómica.

A continuación se muestran los resultados obtenidos al relacionar dicha variable dicotómica con los niveles de pesticidas (ng/g lípido), para n=125

	U de Mann-Whitney	Media (ng/g lípido)		p
		≤12Kg	>12 Kg	
Aldrin	243.50	888.02	798.44	0.715
Endrin	332.50	1536.06	1475.10	0.927
Dieldrin	126.50	625.41	692.94	0.732

	U de Mann-Whitney	Media (ng/g lípido)		p
		≤12Kg	>12 Kg	
Endosulfán-I	799.00	757.15	533.32	0.242
Endosulfán-II	329.50	1022.69	923.48	0.883
Endo-éter	420.00	262.90	214.88	0.855
Endo-lactona	483.00	953.89	652.52	0.253
Endo-diol	881.00	3278.22	3517.85	0.736
Endo-sulfato	89.00	995.50	442.02	0.006**
Σ Endos	1720.00	5427.90	4557.16	0.572

	U de Mann-Whitney	Media (ng/g lípido)		p
		≤12Kg	>12 Kg	
p,p'DDE	1380.50	1157.94	1068.84	0.642
o,p'DDD	643.00	1032.32	900.92	0.657
op'DDT	520.50	597.41	448.58	0.152
pp'DDT	864.50	1758.16	1784.97	0.520
Σ DDT	1539.00	3189.64	2954.51	0.545

	U de Mann-Whitney	Media (ng/g lípido)		P
		≤12Kg	>12 Kg	
HCB	415.00	1284.11	820.35	0.014*
Lindano	620.00	646.25	480.89	0.166
Metoxicloro	163.50	1331.59	1002.76	0.456
Mirex	259.00	966.21	718.63	0.763

Los resultados muestran una asociación estadísticamente significativa entre los compuestos endosulfán-sulfato (p=0.006) y HCB (p=0.014) con la ganancia de peso de las madres durante el embarazo, de tal manera que son las madres que menos peso ganaron durante el embarazo quienes presentan mayores niveles de dichos compuestos.

5.1.3.3. Estimación del coeficiente de regresión para la relación entre concentración de pesticidas y ganancia de peso de las madres durante el embarazo.

Si intentamos ajustar dicha variable cuantitativa con las diferentes concentraciones de los pesticidas organoclorados mediante la regresión lineal, se observa que ningún compuesto se ajusta significativamente a este modelo.

Ganancia de peso				
	Constante	Coefficiente	p	R
Aldrin	0.643	0.029	0.152	0.081
Endrin	1.838	0.025	0.575	0.032
Dieldrin	1.297	-0.036	0.117	0.088

Ganancia de peso				
	Constante	Coefficiente	p	R
Endosulfán-I	2.023	-0.025	0.393	0.048
Endosulfán-II	1.151	-0.003	0.879	0.009
Endo-éter	0.536	-0.006	0.589	0.031
Endo-lactona	1.194	0.030	0.267	0.063
Endo-diol	8.647	-0.032	0.731	0.019
Endo-sulfato	0.534	0.014	0.521	0.036
Σ Endos	17.748	-0.232	0.132	0.085

Ganancia de peso				
	Constante	Coefficiente	p	R
p,p'DDE	3.226	-0.005	0.891	0.008
o,p'DDD	2.643	-0.032	0.357	0.052
op'DDT	0.842	0.013	0.494	0.039
pp'DDT	4.427	-0.034	0.632	0.027
Σ DDT	9.225	0.031	0.757	0.018

Ganancia de peso				
	Constante	Coefficiente	p	R
HCB	1.792	-0.013	0.626	0.028
Lindano	1.090	-0.007	0.625	0.028
Metoxicloro	0.927	0.018	0.570	0.032
Mirex	1.102	-0.002	0.948	0.004

5.1.3.4. Estudio de la asociación entre la presencia/ausencia de pesticidas y la ganancia de peso de las madres durante el embarazo

La tabla muestra las relaciones existentes entre la variable dicotómica ganancia de peso de las madres durante el embarazo y la presencia de los compuestos aldrín, endrín y dieldrín, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Ganancia de peso		χ^2	p
		≤ 12 Kg	> 12 Kg		
Aldrin $\rho = -0.065$	Si	58	66	1.321	0.250
	No	104	90		
Endrin $\rho = 0.013$	Si	64	61	0.055	0.815
	No	97	96		
Dieldrin $\rho = 0.099$	Si	58	42	3.091	0.079
	No	104	114		

A continuación se muestra las relaciones existentes entre la ganancia de peso de las madres durante el embarazo y la presencia de los pesticidas endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Ganancia de peso		χ^2	p
		≤ 12 Kg	> 12 Kg		
Endosulfán- I $\rho = 0.017$	Si	113	107	0.096	0.757
	No	49	49		
Endosulfán- II $\rho = 0.007$	Si	65	62	0.014	0.907
	No	96	95		
Endo-eter $\rho = -0.016$	Si	79	79	0.078	0.780
	No	83	77		
Endo-lactona $\rho = -0.039$	Si	95	98	0.484	0.487
	No	67	58		
Endo- diol $\rho = -0.022$	Si	123	122	0.147	0.701
	No	38	35		
Endo-sulfato $\rho = -0.045$	Si	49	53	0.636	0.425
	No	113	103		
ΣEndos $\rho = -0.014$	Si	154	151	0.064	0.800
	No	7	6		

La tabla muestra las relaciones existentes entre la ganancia de peso de las madres durante el embarazo y la presencia de los compuestos pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, en suero de cordón umbilical

Pesticida	Presencia	Ganancia de peso		χ^2	p
		≤ 12 Kg	> 12 Kg		
p,p'DDE $\rho=0.025$	Si	142	134	0.199	0.656
	No	20	22		
o,p'DDD $\rho=0.045$	Si	107	97	0.637	0.425
	No	55	59		
o,p'DDT $\rho=0.001$	Si	94	91	0.000	0.991
	No	67	66		
p,p'DDT $\rho=-0.011$	Si	115	112	0.039	0.843
	No	47	44		
EDDT $\rho=0.004$	Si	153	148	0.004	0.948
	No	8	9		

La siguiente tabla muestra las relaciones existentes entre la ganancia de peso de las madres durante el embarazo y la presencia de los compuestos hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Ganancia de peso		χ^2	p
		≤ 12 Kg	> 12 Kg		
HCB $\rho=0.002$	Si	87	85	0.001	0.974
	No	74	72		
Lindano $\rho=0.045$	Si	109	99	0.636	0.425
	No	53	57		
Metoxicloro $\rho=0.042$	Si	60	52	0.546	0.460
	No	101	105		
Mirex $\rho=-0.032$	Si	61	64	0.327	0.567
	No	101	92		

5.1.3.5. Estudio de la asociación entre la ganancia de peso de las madres durante el embarazo y otras variables recogidas en la encuesta epidemiológica.

Mediante la aplicación del test de correlación de Pearson se van a relacionar las posibles asociaciones entre la ganancia de peso de las madres durante el embarazo y el resto de variables de interés. Los resultados se muestran en la siguiente tabla, donde se puede observar que existe una asociación estadísticamente significativa de carácter inverso con las variables: IMC de la madre, edad de la madre y edad del padre.

Otras Variables	Ganancia de peso (Kg)		
	R	p	N
IMC de la madre (Kg/m ²)	-0.232	0.001**	318
Edad de la madre (años)	-0.190	0.001**	318
Edad del padre (años)	-0.192	0.001**	316
Nº embarazos previos	-0.119	0.090	207
IPN (kg/m ³)	-0.080	0.309	163
Semanas de gestación	0.008	0.886	302
Peso del niño (Kg)	0.060	0.300	309
Altura de la madre (m)	0.052	0.360	316

También se relacionó mediante el test chi-cuadrado dicha variable con el nivel de estudios de las madres.

Ganancia de peso $\rho = -0.170$		Nivel de estudios de la madre			χ^2	p
		Sin estudios Estudios primarios	Estudios medios FP	Estudios superiores		
$\leq 12\text{Kg}$		75	51	34	9.663	0.008**
$> 12\text{Kg}$		96	43	16		

En la tabla anterior, se aprecia que son las madres con un nivel de estudios inferiores quienes más peso ganaron durante el embarazo.

5.1.4. Paridad.

5.1.4.1. Estudio de la asociación entre las concentraciones medias de los pesticidas y la paridad de las madres, considerada ésta como variable dicotómica.

La paridad podría ser un elemento modificador de la exposición interna a pesticidas organoclorados. En este trabajo, se ha estudiado la asociación entre la concentración de pesticidas organoclorados en suero y la paridad de las madres, para ello se utilizó la prueba de Mann-Whitney, ya que es una variable dicotómica.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		Primípara	Múltipara	
Aldrin	11598.50	1.07	0.96	0.151
Endrin	12556.50	2.30	2.04	0.916
Dieldrin	12404.50	0.86	0.78	0.734

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		Primípara	Múltipara	
Endosulfán-I	9984.00	2.15	3.01	0.001**
Endosulfán-II	11676.00	1.27	0.97	0.183
Endo-éter	11925.00	0.49	0.40	0.354
Endo-lactona	10975.50	1.77	1.38	0.037*
Endo-diol	11329.00	8.94	7.53	0.110
Endo-sulfato	11447.00	0.86	0.55	0.082
Σ Endos	12287.00	14.30	15.17	0.673

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		Primípara	Múltipara	
p,p'DDE	12472.500	3.15	3.18	0.845
o,p'DDD	12090.00	2.36	2.11	0.497
op'DDT	12618.00	0.96	1.03	0.985
pp'DDT	11581.00	3.80	4.10	0.191
Σ DDT	12382.50	9.70	9.60	0.760

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		Primípara	Múltipara	
HCB	12534.00	1.59	1.66	0.899
Lindano	11687.00	1.18	0.85	0.227
Metoxicloro	12167.00	1.12	1.17	0.503
Mirex	12434.50	1.29	0.86	0.783

Los resultados muestran una asociación de dicha variable con los pesticidas: endosulfán-I ($p=0.001$) y endosulfán-lactona ($p=0.037$). Para el primer compuesto, los niveles aparecen mayores en las muestras de cordón umbilical pertenecientes a madres múltiples, mientras que para endosulfán-lactona ocurre lo contrario ya que son las muestras de cordón umbilical de madres primíparas las que poseen mayores niveles para el compuesto endosulfán-lactona.

5.1.4.2. Estudio de la asociación entre la presencia/ausencia de pesticidas y la paridad de las madres.

Si se asocia la paridad de la madre con la variable cualitativa presencia/ausencia de pesticidas a través de la prueba chi-cuadrado, se observa que sólo endosulfán-lactona mantiene una asociación estadísticamente significativa con la variable paridad.

La tabla muestra las relaciones existentes entre la paridad y la presencia de los compuestos aldrín, endrín y dieldrín, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Paridad		χ^2	p
		Primípara	Múltipara		
Aldrin $\rho=0.098$	Si	68	56	3.024	0.082
	No	87	107		
Endrin $\rho=-0.051$	Si	57	68	0.814	0.367
	No	98	95		
Dieldrin $\rho=-0.024$	Si	46	52	0.184	0.668
	No	109	111		

A continuación se muestra las relaciones existentes entre la paridad y la presencia de los pesticidas endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Paridad		χ^2	p
		Primipara	Multipara		
Endo- I $\rho= 0.106$	Si	115	105	3.562	0.059
	No	40	58		
Endo- II $\rho= 0.072$	Si	67	59	1.641	0.200
	No	88	104		
Endo-eter $\rho= 0.000$	Si	76	80	0.000	0.993
	No	79	83		
Endo-lactona $\rho= 0.115$	Si	103	90	4.205	0.040*
	No	52	73		
Endo-diol $\rho= 0.062$	Si	124	122	1.205	0.272
	No	31	41		
Endo-sulfato $\rho= 0.091$	Si	57	46	2.654	0.103
	No	98	117		
ΣEndos $\rho= -0.012$	Si	150	157	0.049	0.824
	No	5	6		

La tabla muestra las relaciones existentes entre la variable paridad y la presencia de los compuestos pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Paridad		χ^2	p
		Primipara	Multipara		
p,p' DDE $\rho= 0.009$	Si	136	142	0.028	0.867
	No	19	21		
o,p' DDD $\rho= 0.021$	Si	101	103	0.134	0.714
	No	54	60		
o,p' DDT $\rho= 0.017$	Si	91	93	0.089	0.765
	No	64	70		
p,p' DDT $\rho= -0.002$	Si	111	117	0.001	0.974
	No	44	46		
ΣDDT $\rho= 0.023$	Si	148	154	0.168	0.682
	No	7	9		

La siguiente tabla muestra las relaciones existentes entre la variable paridad y la presencia de los compuestos hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Paridad		χ^2	p
		Primipara	Multipara		
HCB $\rho= 0.015$	Si	85	87	0.069	0.793
	No	70	76		
Lindano $\rho= 0.041$	Si	105	104	0.547	0.460
	No	50	59		
Mirex $\rho= -0.006$	Si	60	64	0.010	0.919
	No	95	99		
Metoxicloro $\rho= -0.048$	Si	50	60	0.728	0.394
	No	105	103		

5.1.4.3. Estudio de la asociación entre la paridad y otras variables recogidas en la encuesta epidemiológica.

A su vez, la paridad se relacionó con la ganancia de peso que las madres habían sufrido durante los meses de embarazo; para ello se empleó la variable ganancia de peso como dicotómica.

Paridad	Primípara Multípara	Ganancia de peso		χ^2	p
		≤ 12	>12		
$\rho = -0.111$	Primípara	69	84	3.861	0.049*
	Multípara	91	71		

Como muestra la tabla anterior, son las madres primíparas quienes suelen engordar más durante el embarazo, con respecto a las madres multíparas (ganan menos peso).

También se relacionó la paridad con otras variables: residencia de la madre (rural/urbana), peso del niño (≤ 2500 g y >2500 g), edad de la madre (≤ 32 años y >32 años), IMC (≤ 25 Kg/m² y >25 Kg/m²) y estudios de la madre (Sin estudios/primarios, medios/FP y superiores).

La siguiente tabla muestra mediante el test chi-cuadrado la relación existente entre paridad y residencia de las madres.

Paridad	Primípara Multípara	Ruralidad		χ^2	p
		Rural	Urbano		
$\rho = -0.071$	Primípara	85	68	1.610	0.204
	Multípara	102	61		

A continuación se presentan los resultados obtenidos al relacionar la paridad con la edad de la madre. Existe una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables; la mayoría de las madres primíparas suelen tener menos de 32 años.

Paridad	Primípara Multípara	Edad de la madre		χ^2	p
		≤ 32	>32		
$\rho = 0.312$	Primípara	110	45	31.033	0.001**
	Multípara	65	98		

También se relacionó dicha variable con el índice de masa corporal de la madre (IMC). Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

Paridad	Primípara Multípara	IMC		χ^2	p
		≤ 25	>25		
$\rho = 0.102$	Primípara	117	36	3.276	0.070
	Multípara	109	53		

La siguiente tabla muestra la asociación de la variable paridad con el nivel de estudios de la madre.

Paridad $\rho = -0.097$		Nivel de estudios de la madre			χ^2	p
		Sin estudios Estudios primarios	Estudios medios FP	Estudios superiores		
	Primípara	78	48	29	2.985	0.225
	Múltipara	96	46	21		

Por último, se relacionó la paridad con el peso del niño. Los resultados obtenidos se muestran a continuación.

Paridad $\rho = -0.047$		Peso del niño		χ^2	p
		≤ 2500 g	>2500 g		
	Primípara	8	142	0.672	0.412
	Múltipara	12	145		

5.1.5. Trabajo ocupacional de la madre.

Mediante el análisis del trabajo ocupacional de la madre se quiere investigar si el hecho de que las madres trabajen en la agricultura, en el hogar o en otros tipos de trabajos, puede influir sobre los niveles de pesticidas detectados en las muestras de suero de cordón umbilical.

5.1.5.1. Estudio de la asociación entre las concentraciones medias de los pesticidas y el trabajo de las madres, considerada ésta como variable policotómica.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el trabajo desarrollado por las madres y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del aldrín, endrín y dieldrín, determinadas en suero de cordón umbilical.

	Kruskal-Wallis Chi-cuadrado	Media (ng/mL)			p
		Hogar	Agricultura	Otros	
Aldrin	0.978	1.28	0.71	0.89	0.613
Endrin	2.590	2.47	1.18	2.08	0.274
Dieldrin	2.988	0.97	0.16	0.79	0.224

La siguiente tabla muestra las relaciones entre el trabajo desarrollado por las madres y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, determinadas en suero de cordón umbilical.

	Kruskal-Wallis	Media (ng/mL)			p
	Chi-cuadrado	Hogar	Agricultura	Otros	
Endosulfán-I	1.295	1.51	1.93	1.76	0.523
Endosulfán-II	2.502	1.24	0.54	1.10	0.286
Endo-éter	0.488	0.44	0.38	0.46	0.784
Endo-lactona	1.417	1.41	1.62	1.65	0.492
Endo-diol	1.342	7.96	6.98	8.44	0.511
Endo-sulfato	0.958	0.80	1.17	0.69	0.619
Σ Endos	1.485	13.48	16.56	15.26	0.476

La tabla muestra las relaciones entre el trabajo desarrollado por las madres y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, determinadas en suero de cordón umbilical.

	Kruskal-Wallis	Media (ng/mL)			p
	Chi-cuadrado	Hogar	Agricultura	Otros	
p,p'DDE	1.637	3.22	2.99	3.15	0.441
o,p'DDD	9.087	3.17	2.33	1.75	0.011*
op'DDT	0.159	0.98	1.57	0.96	0.924
pp'DDT	1.617	4.33	2.85	3.84	0.446
Σ DDT	1.014	9.36	7.92	9.93	0.602

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el trabajo desarrollado por las madres y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, determinadas en suero de cordón umbilical.

	Kruskal-Wallis	Media (ng/mL)			p
	Chi-cuadrado	Hogar	Agricultura	Otros	
HCB	4.564	1.47	2.75	1.62	0.102
Lindano	0.539	1.01	0.85	1.02	0.764
Metoxicloro	1.016	1.56	2.29	0.84	0.602
Mirex	1.843	1.16	0.30	1.08	0.398

Sólo el compuesto o,p'DDD presentó una asociación estadísticamente significativa con el tipo de trabajo desarrollado por la madre ($p=0.011$). Los valores medios más elevados, encontrados en las muestras de suero de cordón umbilical, se corresponden con las madres que trabajan en el hogar, seguido de las madres que trabajan en la agricultura.

5.1.5.2. Estudio de la asociación entre la presencia/ausencia de pesticidas y el trabajo laboral de las madres.

Si se relaciona el trabajo de la madre con los pesticidas pero desde un punto de vista cualitativo (presencia/ausencia), mediante la aplicación del test chi-cuadrado, se obtienen los siguientes resultados

Pesticida	Presencia	Trabajo			χ^2	p
		Hogar	Agricultura	Otros		
Aldrin $\rho= 0.006$	Si	41	5	78	0.010	0.919
	No	62	10	122		
Endrin $\rho=0.049$	Si	45	4	76	0.777	0.378
	No	58	11	124		
Dieldrin $\rho= -0.074$	Si	28	2	68	1.747	0.186
	No	75	13	132		

Pesticida	Presencia	Trabajo			χ^2	p
		Hogar	Agricultura	Otros		
Endo- I $\rho= -0.036$	Si	70	8	142	2.149	0.341
	No	33	7	58		
Endo- II $\rho= -0.018$	Si	41	3	82	0.100	0.751
	No	62	12	118		
Endo-eter $\rho=- 0.003$	Si	51	6	99	0.517	0.772
	No	52	9	101		
Endo-lactona $\rho=- 0.036$	Si	61	7	125	1.604	0.448
	No	42	8	75		
Endo-diol $\rho= -0.016$	Si	79	11	156	0.080	0.777
	No	24	4	44		
Endo-sulfato $\rho= -0.011$	Si	33	4	66	0.042	0.838
	No	70	11	134		
Σ Endos $\rho= -0.041$	Si	98	15	194	0.606	0.436
	No	5	0	6		

Pesticida	Presencia	Trabajo			χ^2	p
		Hogar	Agricultura	Otros		
p,p' DDE $\rho= -0.002$	Si	90	13	175	0.001	0.971
	No	13	2	25		
o,p' DDD $\rho= 0.086$	Si	72	10	122	2.370	0.124
	No	31	5	78		
o,p' DDT $\rho=0.008$	Si	60	9	115	0.045	0.978
	No	43	6	85		
p,p' DDT $\rho= -0.011$	Si	74	9	145	1.076	0.584
	No	29	6	55		
Σ DDT $\rho= 0.048$	Si	99	15	188	0.743	0.389
	No	4	0	12		

Pesticida	Presencia	Trabajo			χ^2	p
		Hogar	Agricultura	Otros		
HCB $\rho = -0.119$	Si	46	10	116	4.514	0.034*
	No	57	5	84		
Lindano $\rho = 0.020$	Si	69	10	130	0.123	0.726
	No	34	5	70		
Mirex $\rho = -0.029$	Si	39	4	81	0.267	0.605
	No	64	11	119		
Metoxicloro $\rho = 0.040$	Si	38	6	66	0.659	0.719
	No	65	9	134		

Los resultados muestran una asociación estadísticamente significativa entre el HCB y el trabajo realizado por la madre, de tal manera que el trabajo en agricultura parece favorecer una mayor exposición a HCB.

5.1.5.3. Estudio de la asociación entre el trabajo de la madre y otras variables recogidas en la encuesta epidemiológica.

Centrándome, sólo en aquellas madres que trabajan en agricultura, y relacionando esta variable con la percepción que ellas mismas tienen de estar expuestas a compuestos químicos, se observa que la mayoría de las madres no desempeñan trabajos agrícolas y por consiguiente, perciben que la exposición a compuestos químicos es inexistente. Sin embargo, la mayor parte de madres que trabajan en el campo tienen también la percepción de no estar expuestas a ningún tipo de producto químico.

Trabajo agrícola		Exposición química		χ^2	p
		SI	NO		
		SI	5		
NO	27	276			

También se relacionó el hecho de que las madres trabajaran en la agricultura y el entorno en el que éstas vivían. La tabla siguiente muestra que existe una relación significativa entre los trabajos agrícolas que desempeñan las madres y su residencia en núcleos rurales (<10.000 habitantes).

Trabajo agrícola		Ruralidad		χ^2	p
		Rural	Urbano		
		SI	13		
NO	174	127			

La siguiente tabla, muestra que existe una asociación entre esta variable y los estudios desarrollados por las madres, de tal forma, que son las madres con un nivel de estudios inferior quienes principalmente desempeñan trabajos agrícolas.

		Estudios de la madre			χ^2	p
		Sin estudios Estudios primarios	Estudios medios FP	Estudios superiores		
Trabajo agrícola $\rho=0.143$	SI	13	2	0	6.457	0.011*
	NO	161	92	50		

5.1.6. Alimentación de las madres durante el embarazo.

Otra variable a considerar en este estudio fue la alimentación que las madres habían llevado durante el embarazo, ya que la dieta es una de las principales vías de exposición a los compuestos organoclorados (Devoto *et al.*, 1998, Laden *et al.*, 1999).

La encuesta presentaba una parte en la que se recogía mediante frecuencias de consumo, los hábitos dietéticos que las madres habían llevado durante el embarazo. Estas frecuencias fueron transformadas a raciones (variable cuantitativa); para ello, se consideró la ración media de cada alimento para la población española y se tomó como referencia las tablas publicadas por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid, 2003) y las recomendaciones del Centro Andaluz de Medicina del Deporte (Consejería de Turismo y Deporte. Junta de Andalucía). Una vez que se tenía esta variable como cuantitativa, se pudo aplicar el test de correlación de Spearman entre los niveles de los 17 compuestos organoclorados y las diferentes cantidades de los alimentos consumidos por las madres durante el embarazo.

5.1.6.1. Estudio de la asociación entre los niveles de pesticidas en suero de cordón umbilical y los alimentos consumidos por las madres durante el embarazo.

La tabla siguiente muestra las asociaciones existentes entre las concentraciones de los diferentes compuestos organoclorados y las cantidades consumidas por las madres de alimentos lácteos (yogur, queso fresco y queso añejo).

	Yogur			Queso fresco			Queso añejo		
	ρ	p	N	ρ	p	N	ρ	p	N
Endo-eter	0.74	0.413	125	-0.049	0.589	125	-0.021	0.813	125
Endo-lactona	-0.065	0.429	151	0.025	0.761	151	0.006	0.940	151
Endo-diol	0.033	0.646	193	0.000	0.995	193	-0.080	0.270	193
Endo-I	-0.020	0.789	173	-0.118	0.122	173	-0.132	0.083	173
Endo-II	0.015	0.887	91	0.078	0.462	91	0.050	0.640	91
Endo-sulfato	-0.060	0.596	80	0.048	0.670	80	0.024	0.833	80
o,p´DDT	0.030	0.723	140	0.073	0.391	140	0.080	0.348	140
p,p´DDT	-0.058	0.434	183	0.051	0.489	183	0.009	0.908	183
o,pDDD	0.066	0.395	170	0.106	0.168	170	0.081	0.296	170
p,p´DDE	-0.131	0.048*	226	-0.099	0.138	226	0.021	0.756	226
Aldrin	0.066	0.535	90	0.106	0.322	90	0.065	0.544	90
Endrin	0.007	0.942	98	-0.006	0.954	98	-0.001	0.992	98
Dieldrin	-0.052	0.653	78	-0.129	0.262	78	-0.001	0.992	98
HCB	-0.071	0.404	141	-0.141	0.094	141	-0.123	0.147	141
Lindano	0.016	0.839	164	0.066	0.402	164	-0.011	0.888	164
Metoxicloro	0.015	0.890	85	0.064	0.558	85	-0.098	0.371	85
Mirex	0.136	0.191	94	-0.033	0.752	94	-0.123	0.147	141

La tabla muestra las relaciones establecidas entre las concentraciones de los compuestos organoclorados a estudiar y las cantidades consumidas por las madres durante el embarazo de algunos alimentos proteicos (huevos, carne rojas y blancas).

	Huevos			Carne			Aves		
	ρ	p	N	ρ	p	N	ρ	p	N
Endo-eter	-0.090	0.316	125	0.006	0.946	125	0.002	0.984	125
Endo-lactona	-0.073	0.576	89	0.059	0.473	151	-0.047	0.570	151
Endo-diol	0.045	0.533	192	0.024	0.743	193	0.000	0.995	193
Endo-I	-0.097	0.207	172	0.027	0.722	173	-0.014	0.860	172
Endo-II	0.064	0.550	90	0.088	0.409	91	0.074	0.485	91
Endo-sulfato	-0.083	0.463	80	0.075	0.509	80	-0.131	0.245	80
o,p´DDT	0.093	0.276	140	-0.005	0.950	140	-0.032	0.705	139
p,p´DDT	0.097	0.193	182	0.039	0.602	183	0.115	0.122	182
o,pDDD	-0.147	0.057	168	0.078	0.309	170	0.022	0.775	169
p,p´DDE	0.133	0.046*	225	0.079	0.239	226	-0.027	0.683	226
Aldrin	-0.060	0.576	89	-0.029	0.788	90	0.150	0.159	89
Endrin	0.081	0.432	97	0.123	0.226	98	0.086	0.404	97
Dieldrin	0.077	0.500	78	0.064	0.577	78	0.102	0.373	78
HCB	0.025	0.767	140	0.160	0.058	141	0.138	0.102	141
Lindano	-0.092	0.244	163	0.074	0.348	164	0.036	0.647	163
Metoxicloro	0.065	0.554	85	0.042	0.703	85	0.099	0.366	85
Mirex	-0.036	0.733	94	-0.015	0.885	94	-0.231	0.026*	93

A continuación, se presenta las relaciones establecidas entre los niveles de los diferentes compuestos organoclorados y las cantidades consumidas por las madres durante el embarazo de pescado (blanco y azul) y marisco.

	Pescado blanco			Pescado azul			Marisco		
	ρ	p	N	ρ	p	N	ρ	p	N
Endo-eter	0.073	0.420	125	0.109	0.226	125	-0.053	0.555	125
Endo-lactona	-0.057	0.489	151	-0.106	0.195	151	0.010	0.898	151
Endo-diol	-0.004	0.951	193	-0.025	0.729	193	-0.125	0.084	193
Endo-I	-0.058	0.452	173	-0.024	0.757	173	-0.005	0.947	173
Endo-II	0.136	0.200	91	0.148	0.162	91	0.001	0.995	91
Endo-sulfato	-0.110	0.329	80	-0.034	0.765	80	0.028	0.802	80
o,p´DDT	0.044	0.603	140	0.078	0.359	140	-0.060	0.484	140
p,p´DDT	0.039	0.602	183	0.025	0.742	183	-0.035	0.640	182
o,pDDD	0.047	0.541	170	0.078	0.309	170	0.100	0.196	170
p,p´DDE	0.032	0.634	226	0.079	0.239	226	-0.087	0.191	226
Aldrin	0.001	0.994	90	0.098	0.360	90	-0.002	0.987	90
Endrin	-0.089	0.383	98	-0.094	0.357	98	-0.014	0.889	98
Dieldrin	-0.002	0.983	78	0.027	0.816	78	-0.067	0.560	78
HCB	-0.034	0.691	141	-0.044	0.605	141	-0.033	0.639	94
Lindano	0.004	0.962	164	0.010	0.899	164	0.201	0.009**	164
Metoxicloro	0.038	0.727	85	-0.031	0.776	85	0.112	0.306	85
Mirex	-0.026	0.801	94	0.073	0.484	94	-0.049	0.639	94

La tabla muestra las asociaciones establecidas entre las concentraciones de los diferentes compuestos organoclorados y el consumo de vegetales frescos, legumbres y frutas que las madres embarazadas consumieron durante el embarazo.

	Vegetales frescos			Legumbres			Frutas		
	ρ	p	N	ρ	p	N	ρ	p	N
Endo-eter	-0.167	0.063	125	-0.080	0.377	125	-0.061	0.497	125
Endo-lactona	-0.095	0.245	151	0.025	0.766	150	-0.114	0.164	151
Endo-diol	-0.028	0.699	193	0.043	0.551	193	-0.040	0.577	193
Endo-I	0.019	0.800	173	-0.097	0.202	173	-0.121	0.112	173
Endo-II	-0.034	0.752	91	-0.109	0.304	91	0.047	0.656	91
Endo-sulfato	-0.081	0.473	80	-0.106	0.350	80	-0.123	0.275	80
o,p´DDT	0.025	0.773	140	-0.018	0.838	139	0.026	0.764	140
p,p´DDT	-0.168	0.023*	183	0.000	0.998	182	0.050	0.500	183
o,pDDD	0.061	0.430	170	0.006	0.943	169	-0.041	0.598	170
p,p´DDE	0.023	0.730	226	0.149	0.025*	225	0.007	0.922	226
Aldrin	-0.091	0.396	90	0.017	0.877	90	0.104	0.329	90
Endrin	-0.086	0.401	98	-0.005	0.962	97	-0.014	0.893	98
Dieldrin	-0.194	0.089	78	-0.050	0.662	78	0.143	0.211	78
HCB	-0.179	0.033*	141	-0.033	0.694	141	-0.048	0.571	141
Lindano	0.055	0.485	164	0.035	0.656	164	0.085	0.277	164
Metoxicloro	-0.180	0.100	85	-0.245	0.024*	94	-0.118	0.284	85
Mirex	-0.087	0.406	94	-0.122	0.242	94	-0.055	0.601	94

En resumen, se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) entre el consumo de yogur, huevos y legumbres con los niveles de pp´DDE ($p=0.048$, $p=0.046$ y $p=0.025$, respectivamente); entre el consumo de carne de ave y los niveles de mirex ($p=0.026$); entre el consumo de vegetales frescos y las concentraciones de p,p´DDT y hexaclorobenceno ($p=0.023$ y $p=0.033$, respectivamente), entre el consumo de legumbres y las concentraciones del pesticida metoxicloro ($p=0.024$). También apareció una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0.01$), entre el consumo de marisco y los niveles del lindano ($p=0.009$).

La tabla que se muestra a continuación muestra los resultados obtenidos a través de la prueba T para una muestra. A través de ella, se intenta comprobar si existen diferencias significativas entre los hábitos dietéticos seguidos por las madres durante el embarazo y las recomendaciones establecidas.

Alimento	t	p
Yogur	-0.632	0.528
Queso fresco	-10.866	<0.001**
Queso añejo	15.037	<0.001**
Huevos	0.333	0.740
Carnes rojas	21.566	<0.001**
Carne de ave	3.496	0.001**
Pescado blanco	-0.588	0.557
Pescado azul	-1.899	0.059
Marisco	-0.833	0.406
Vegetales verdes frescos	-4.217	<0.001**
Legumbres	-5.793	<0.001**
Frutas	16.890	<0.001**

A la vista de los resultados obtenidos en la tabla anterior y atendiendo al apartado 4.1.1.7 donde se recogen las frecuencias de consumo de alimentos de las madres durante el embarazo, se puede deducir que los hábitos nutricionales de la población de estudio siguen las pautas de la dieta habitual de la región y se pueden considerar próximas a las recomendaciones de la dieta mediterránea.

El consumo de yogur, huevos, pescado blanco, pescado azul y marisco, no muestran diferencias significativas con respecto a lo recomendado ($p=0.528$, $p=0.740$, $p=0.557$, $p=0.059$, $p=0.406$, respectivamente). De forma que si la frecuencia de consumo en lácteos debe ser de 2 a 3 raciones al día, encontramos que el 57,87% de las mujeres incluidas en el estudio consumen a diario yogurt y solamente un 10.06% lo hacen de forma esporádica (1-3 veces/mes). En cuanto a los alimentos como el huevo, encontramos que un 79.87% de las madres consumen huevos de 1-3 veces a la semana, ajustándose a la recomendación de 3 raciones a la semana. La mayor parte de las mujeres de nuestro estudio afirman haber consumido pescado blanco y azul principalmente de 1-3 veces/semana (70,44% y 67,61%, respectivamente), en este caso, las mujeres deberían consumir algo más de pescado (sobre todo azul) para ajustarse a las recomendaciones, ya que el consumo mínimo debe ser de 4 raciones a la semana, no obstante, a pesar de esto no muestran diferencias significativas con respecto a lo recomendado. Por otro lado, el consumo de marisco debe ser de un par de veces al mes, y en nuestra población de estudio nos encontramos que el 50.0% lo consume de 1-3 veces/mes, ajustándose a las recomendaciones.

Para el resto de alimentos (queso fresco y añejo, carnes rojas y de ave, vegetales verdes fresco, legumbres y frutas) se encontraron diferencias significativas entre el consumo llevado por las madres durante el embarazo y las recomendaciones ($p < 0.001$). Destaca un consumo por encima de lo recomendado de las carnes rojas y de ave ya que el 76.10% y el 72.01% de las madres declaran consumirlas de 1-3 veces/mes, respectivamente.

5.2 Variables del padre

5.2.1. Edad del padre.

5.2.1.1. Estudio de la asociación entre los niveles de pesticidas en el suero de cordón umbilical y la edad del padre.

La tabla siguiente muestra las asociaciones entre la edad del padre y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Edad del padre (años)		
	ρ	p	N
Aldrin	-0.120	0.032*	316
Endrin	-0.041	0.463	316
Dieldrin	0.017	0.767	316

La tabla muestra las correlaciones entre la edad del padre y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones del endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Edad del padre (años)		
	ρ	p	N
Endosulfán-I	-0.167	0.003**	316
Endosulfán-II	-0.086	0.128	316
Endo-éter	-0.024	0.669	316
Endo-lactona	-0.041	0.466	316
Endo-diol	-0.042	0.460	316
Endo-sulfato	-0.047	0.401	316
Σ Endos	-0.093	0.098	316

A continuación se muestra las relaciones entre la edad del padre y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones del pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Edad del padre (años)		
	ρ	p	N
p,p'DDE	0.001	0.981	316
o,p'DDD	-0.073	0.197	316
op'DDT	-0.076	0.178	316
pp'DDT	0.059	0.291	316
Σ DDT	0.012	0.837	316

La tabla muestra las relaciones entre la edad del padre y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones de hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo.

Pesticidas (ng/mL)	Edad del padre (años)		
	ρ	p	N
HCB	-0.138	0.014*	316
Lindano	-0.190	0.001**	316
Metoxicloro	-0.080	0.155	316
Mirex	0.023	0.685	316

5.2.1.2. Estudio de la asociación entre las concentraciones medias de los pesticidas y la edad del padre, considerada ésta como variable dicotómica.

Al aplicar la prueba de Mann-Whitney entre la variable de agrupación, edad del padre y los niveles cuantitativos de los diferentes pesticidas, se aprecian datos significativos que son mostrados a continuación:

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤ 34 años	>34 años	
Aldrin	10636.50	1.24	0.76	0.006**
Endrin	11851.00	2.67	1.62	0.283
Dieldrin	12496.00	0.97	0.66	0.850

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤ 34 años	>34 años	
Endosulfán-I	10215.00	2.17	1.16	0.003**
Endosulfán-II	11526.50	1.20	1.02	0.127
Endo-éter	12439.50	0.56	0.32	0.810
Endo-lactona	11369.00	1.85	1.27	0.114
Endo-diol	12492.00	8.47	7.95	0.873
Endo-sulfato	11982.00	0.89	0.50	0.347
Σ Endos	9650.00	15.85	13.55	0.054

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤ 34 años	>34 años	
p,p'DDE	12567.50	3.35	2.97	0.946
o,p'DDD	11796.50	2.42	2.04	0.301
op'DDT	12016.50	1.16	0.82	0.428
pp'DDT	11294.50	3.45	4.49	0.099
Σ DDT	10731.50	9.57	9.73	0.603

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤ 34 años	>34 años	
HCB	9829.00	2.15	1.06	0.001**
Lindano	10369.00	1.17	0.83	0.004**
Metoxicloro	11900.50	1.57	0.68	0.299
Mirex	12513.50	1.16	0.97	0.879

5.2.1.3. Estudio de la asociación entre la presencia/ausencia de pesticidas y la edad del padre.

Mediante las tablas de contingencia, se va a relacionar la edad del padre con la presencia o no de cada uno de los pesticidas en muestras de suero de cordón umbilical.

La siguiente tabla muestra las relaciones existentes entre la variable dicotómica edad del padre y la presencia de los compuestos aldrín, endrín y dieldrín, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Edad del padre		χ^2	p
		≤ 34	> 34		
Aldrin $\rho=0.090$	Si	93	31	2.597	0.107
	No	128	64		
Endrin $\rho=0.038$	Si	90	34	0.468	0.494
	No	131	61		
Dieldrin $\rho=-0.021$	Si	66	31	0.140	0.708
	No	154	65		

A continuación se muestra las relaciones existentes entre la variable dicotómica edad del padre y la presencia de los pesticidas endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Edad del padre		χ^2	p
		≤ 34	> 34		
Endosulfán- I $\rho=0.036$	Si	155	64	0.408	0.523
	No	66	31		
Endosulfán- II $\rho=0.113$	Si	95	30	4.030	0.045*
	No	125	66		
Endo-eter $\rho=-0.040$	Si	105	50	0.504	0.478
	No	116	45		
Endo-lactona $\rho=0.032$	Si	136	55	0.321	0.571
	No	85	40		
Endo- diol $\rho=-0.045$	Si	168	77	0.638	0.425
	No	53	18		
Endo-sulfato $\rho=-0.013$	Si	71	31	0.056	0.813
	No	150	64		
ΣEndos $\rho=0.059$	Si	161	145	1.109	0.292
	No	4	6		

Sólo el compuesto endosulfán-II muestra una asociación estadísticamente significativa con la edad del padre.

La tabla muestra las relaciones existentes entre la variable dicotómica edad del padre y la presencia de los compuestos pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, en suero de cordón umbilical .

Pesticida	Presencia	Edad del padre		χ^2	p
		≤ 34	> 34		
p,p'DDE $\rho=-0.064$	Si	191	87	1.283	0.257
	No	31	9		
o,p'DDD $\rho=-0.011$	Si	150	54	3.733	0.053
	No	72	42		
o,p'DDT $\rho=0.077$	Si	134	50	1.883	0.170
	No	88	46		
p,p'DDT $\rho=-0.033$	Si	157	71	0.346	0.556
	No	65	25		
ΣDDT $\rho=-0.106$	Si	153	149	3.605	0.052
	No	12	4		

La siguiente tabla muestra las relaciones existentes entre la variable dicotómica edad y la presencia de los compuestos hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Edad del padre		χ^2	p
		≤ 34	> 34		
HCB $\rho= 0.109$	Si	128	44	3.773	0.052
	No	94	52		
Lindano $\rho= 0.066$	Si	120	89	1.401	0.237
	No	55	54		
Metoxicloro $\rho= 0.075$	Si	82	28	1.788	0.181
	No	140	68		
Mirex $\rho= -0.050$	Si	83	41	0.798	0.372
	No	139	55		

5.2.1.4. Estudio de la asociación entre la edad del padre y otras variables recogidas en la encuesta epidemiológica.

Mediante la correlación de Pearson se muestra las asociaciones que la variable edad del padre presenta con el resto de variables recogidas en la encuesta. Se aprecia una asociación estadísticamente significativa de carácter positivo entre la edad del padre y las variables: Índice Ponderal Neonatal (IPN), edad de la madre e Índice de Masa Corporal de la madre (IMC). También aparece una asociación estadísticamente significativa pero de carácter negativo con la ganancia de peso de la madre durante el embarazo y nº de embarazos previos.

Otras Variables	Edad padre (años)		
	R	p	N
IPN (Kg/m ³)	0.206	0,008**	163
Edad de la madre (años)	0.776	0.003**	318
IMC de la madre (Kg/m ²)	0.145	0,010**	318
Ganancia de peso (kg)	-0.192	0.001**	318
Nº embarazos previos	0.315	0.001**	207
Peso del niño (kg)	0.057	0.317	309
Semanas de gestación	0.014	0.803	302
Altura de la madre (m)	-0.027	0.631	316

5.2.2. Trabajo ocupacional del padre.

5.2.2.1. Estudio de la asociación entre las concentraciones medias de los pesticidas y el trabajo del padre, considerada ésta como variable dicotómica.

Las tablas siguientes muestran las relaciones entre el trabajo desarrollado por los padres y las concentraciones medias expresadas en ng/mL de suero de cordón umbilical para los 17 compuestos organoclorados.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		Agricultura	Otros	
Aldrin	2776.00	0.58	1.03	0.207
Endrin	2851.00	1.26	2.25	0.291
Dieldrin	2933.50	1.42	0.78	0.375

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		Agricultura	Otros	
Endosulfán-I	2408.00	1.16	1.72	0.043*
Endosulfán-II	2606.50	0.75	1.14	0.083
Endo-éter	3083.50	0.45	0.45	0.696
Endo-lactona	3187.50	1.64	1.57	0.908
Endo-diol	2964.50	10.54	8.04	0.512
Endo-sulfato	3149.00	0.52	0.69	0.804
Σ Endos	2857.00	17.44	14.47	0.362

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		Agricultura	Otros	
p,p'DDE	2256.00	2.18	3.25	0.018*
o,p'DDD	2940.50	2.40	2.23	0.467
op'DDT	3209.50	1.15	0.99	0.949
pp'DDT	3137.50	5.21	3.89	0.812
Σ DDT	3164.50	9.16	9.57	0.866

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		Agricultura	Otros	
HCB	3211.00	2.00	1.59	0.953
Lindano	2745.00	0.84	1.02	0.215
Metoxicloro	2959.50	1.55	1.08	0.433
Mirex	2632.50	0.37	1.13	0.098

Las tablas anteriores muestran que existe una relación estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$), para los compuestos endosulfán- I y p,p'DDE, de tal forma, que son los niveles en sangre de cordón umbilical de parejas cuyo marido desempeñan un trabajo diferente a la agricultura, los más elevados.

5.2.2.2. Estudio de la asociación entre la presencia/ausencia de pesticidas y el trabajo de los padres.

La tabla muestra las relaciones existentes entre el trabajo desarrollado por los padres y la presencia de los compuestos aldrín, endrín y dieldrín, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Trabajo		χ^2	p
		Agricultura	Otros		
Aldrin $\rho = -0.065$	Si	6	117	1.350	0.245
	No	16	177		
Endrin $\rho = -0.069$	Si	6	119	1.492	0.222
	No	16	175		
Dieldrin $\rho = -0.049$	Si	5	93	0.759	0.384
	No	17	201		

A continuación se muestra las relaciones existentes entre el trabajo desarrollado por los padres y la presencia de los pesticidas endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Trabajo		χ^2	p
		Agricultura	Otros		
Endo- I $\rho = 0.106$	Si	13	206	3.562	0.059
	No	9	88		
Endo- II $\rho = -0.120$	Si	4	121	4.995	0.025*
	No	18	173		
Endo-eter $\rho = 0.030$	Si	12	143	0.286	0.593
	No	10	151		
Endo-lactona $\rho = -0.009$	Si	13	179	0.028	0.868
	No	9	115		
Endo-dioli $\rho = 0.000$	Si	17	227	0.000	0.995
	No	5	67		
Endo-sulfato $\rho = -0.001$	Si	7	94	0.000	0.988
	No	15	200		
ΣEndos $\rho = -0.016$	Si	21	284	0.073	0.778
	No	1	10		

La tabla muestra las relaciones existentes entre el trabajo desarrollado por los padres y la presencia de los compuestos pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Trabajo		χ^2	p
		Agricultura	Otros		
p,p' DDE $\rho = -0.086$	Si	17	260	2.357	0.125
	No	5	34		
o,p' DDD $\rho = -0.029$	Si	13	190	0.273	0.601
	No	9	104		
o,p' DDT $\rho = 0.005$	Si	13	171	0.007	0.932
	No	9	123		
p,p' DDT $\rho = -0.052$	Si	14	214	0.853	0.356
	No	8	80		
EDDT $\rho = 0.006$	Si	21	279	0.014	0.907
	No	1	15		

La siguiente tabla muestra las relaciones existentes entre el trabajo desarrollado por los padres y la presencia de los compuestos hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, en suero de cordón umbilical.

Pesticida	Presencia	Trabajo		χ^2	p
		Agricultura	Otros		
HCB $\rho = 0.004$	Si	12	158	0.005	0.942
	No	10	136		
Lindano $\rho = -0.065$	Si	12	196	1.337	0.248
	No	10	98		
Mirex $\rho = -0.006$	Si	5	119	0.010	0.919
	No	17	175		
Metoxicloro $\rho = -0.093$	Si	6	103	2.704	0.100
	No	16	191		

Sólo el Endosulfán-II mostró una asociación estadísticamente significativa ($p=0.025$) con el trabajo desarrollado por el padre.

5.2.2.3. Estudio de la asociación entre el trabajo de los padres y otras variables recogidas en la encuesta epidemiológica.

Se encontró una relación significativa entre el hecho de que el padre, independientemente del trabajo que desempeñe, tiene con la percepción de no estar expuesto a ningún tipo de producto químico (al igual que ocurría con las madres, que no tenían la percepción de estar expuestas).

Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

		Exposición química		χ^2	p
		SI	NO		
Trabajo agrícola $\rho=0.173$	SI	9	13	9.470	0.002**
	NO	45	249		

Se relacionó también las actividades agrícolas desarrolladas por los padres y el hecho de que éstos vivieran en núcleos rurales o urbanos. Según muestra la tabla siguiente, no apareció ninguna relación significativa entre ambas variables.

		Ruralidad		χ^2	p
		SI	NO		
Trabajo agrícola $\rho=-0.101$	SI	17	5	3.418	0.064
	NO	169	123		

A continuación, se muestra la relación existente entre el nivel de estudios de los padres y el desarrollo por parte de éstos de actividades agrícolas. Se observa pues, una asociación entre ambas variables, siendo los padres con un nivel de estudios inferior quienes mayoritariamente realizan trabajos agrícolas.

		Estudios del padre			χ^2	p
		Sin estudios Estudios primarios	Estudios medios FP	Estudios superiores		
Trabajo agrícola $\rho=0.133$	SI	20	0	2	5.586	0.018*
	NO	173	73	48		

5.3. Variables del niño

5.3.1. Peso del niño.

El peso del niño puede verse influido por la presencia de estos compuestos organoclorados en el suero de cordón umbilical, de tal forma que existen estudios en los que se muestra una asociación entre ambas variables, siendo los niños de menor peso al nacer los que presentan mayores niveles de estos compuestos (Ribas-Fito *et al.*, 2002; Rylander *et al.*, 1995).

5.3.1.1. Estudio de la asociación entre los niveles de pesticidas en el suero de cordón umbilical y el peso del niño.

La tabla muestra, mediante la correlación de Spearman, la asociación entre el peso del niño y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Peso del niño (gramos)		
	ρ	p	N
Aldrin	0.028	0.619	309
Endrin	-0.067	0.241	309
Dieldrin	0.028	0.628	309

De igual forma, se realizó la misma prueba estadística para relacionar el peso del niño con las concentraciones de endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, expresadas en ng/mL de suero y determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Peso del niño (gramos)		
	ρ	p	N
Endosulfán-I	0.099	0.084	309
Endosulfán-II	0.061	0.283	309
Endo-éter	-0.044	0.438	309
Endo-lactona	-0.078	0.172	309
Endo-diol	-0.067	0.240	309
Endo-sulfato	-0.101	0.077	309
Σ Endos	-0.071	0.212	309

A continuación se muestra las relaciones entre el peso del niño y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones del pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Peso del niño (gramos)		
	ρ	p	N
p,p'DDE	0.048	0.403	309
o,p'DDD	-0.033	0.565	309
op'DDT	-0.029	0.609	309
pp'DDT	-0.010	0.861	309
Σ DDT	0.004	0.939	309

En la tabla siguiente se presenta las correlaciones establecidas entre el peso del niño y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones de hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Peso del niño (gramos)		
	ρ	p	N
HCB	0.048	0.406	309
Lindano	-0.073	0.203	309
Metoxicloro	0.044	0.439	309
Mirex	0.038	0.510	309

Los resultados muestran que el peso no se asoció significativamente con la concentración de ninguno de los compuestos organoclorados medidos en suero de cordón umbilical.

Estudio de la asociación entre los niveles de pesticidas en el suero de cordón umbilical (ng/g lípido) y el peso del niño.

A continuación se muestra los resultados obtenidos al relacionar mediante el test de Spearman los niveles de los pesticidas organoclorados en ng/g lípidos (n=125) con la variable peso del niño al nacer.

Pesticidas (ng/g lípido)	Peso del niño (Kg)		
	ρ	p	N
Aldrin	0.230	0.129	125
Endrin	-0.141	0.330	125
Dieldrin	0.017	0.927	125

Pesticidas (ng/g lípido)	Peso del niño (Kg)		
	ρ	p	N
Endosulfán-I	0.140	0.200	125
Endosulfán-II	-0.005	0.972	125
Endo-éter	-0.176	0.189	125
Endo-lactona	-0.106	0.396	125
Endo-diol	-0.090	0.417	125
Endo-sulfato	0.258	0.112	125
Σ Endos	-0.008	0.933	125

Pesticidas (ng/g lípido)	Peso del niño (Kg)		
	ρ	p	N
p,p'DDE	-0.016	0.873	125
o,p'DDD	-0.079	0.509	125
op'DDT	-0.019	0.874	125
pp'DDT	-0.306	0.004	125
Σ DDT	-0.041	0.666	125

Pesticidas (ng/g lípido)	Peso del niño (Kg)		
	ρ	p	N
HCB	-0.016	0.895	125
Lindano	0.058	0.616	125
Metoxicloro	-0.298	0.069	125
Mirex	0.024	0.873	125

Al expresar los niveles de los pesticidas en ng/g de lípido, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el menor peso del niño recién nacido y las mayores concentraciones.

5.3.1.2. Estudio de asociación entre las concentraciones medias de los pesticidas y el peso de los niños, considerada ésta como variable dicotómica.

Mediante la prueba U de Mann-Whitney, se relacionan ambas variables (peso del niño y concentración de los pesticidas). Para ello fue necesario transformar la variable peso del niño en una variable dicotómica, estableciendo como punto de corte 2500 g (por ser éste el valor límite considerado a partir del cual se estima bajo peso del niño).

En la tabla siguiente, se relaciona el peso del niño y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del aldrín, endrín y dieldrín, determinadas en suero de cordón umbilical.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		$\leq 2500g$	$> 2500g$	
Aldrin	2662.00	1.71	0.94	0.535
Endrin	2707.50	2.48	2.19	0.630
Dieldrin	2848.00	1.71	0.76	0.944

A continuación, se presentan las asociaciones establecidas entre el peso del niño y las concentraciones medias expresadas en ng/mL de suero para los pesticidas: endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, determinadas en suero de cordón umbilical.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤2500g	>2500g	
Endosulfán-I	2133.00	1.86	1.49	0.050*
Endosulfán-II	2497.00	0.88	1.14	0.268
Endo-éter	2506.00	1.22	0.40	0.308
Endo-lactona	2861.00	2.41	1.54	0.981
Endo-diol	2845.00	10.98	8.01	0.948
Endo-sulfato	2799.00	1.39	0.67	0.824
Σ Endos	2270.00	19.18	14.36	0.118

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la concentración del pesticida Endosulfán-I en el suero de cordón y el peso del niño ($p=0.050$); de tal forma que son los niños con menos peso quienes presentan valores medios más elevados para este compuesto en suero de cordón.

En la tabla siguiente se muestra la relación entre el peso del niño y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, determinadas en suero de cordón umbilical.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤2500g	>2500g	
p,p'DDE	2372.50	4.12	3.14	0.194
o,p'DDD	2654.50	2.28	2.25	0.565
op'DDT	2384.50	1.78	0.95	0.176
pp'DDT	1896.50	1.76	4.11	0.010*
Σ DDT	2843.00	11.80	9.52	0.944

El compuesto pp'DDT mostró una asociación estadísticamente significativa con dicha variable ($p=0.010$); siendo en este caso los niños con más peso quienes poseen concentraciones medias más elevadas en las muestras de suero de cordón.

La tabla muestra las relaciones entre el peso del niño y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, determinadas en suero de cordón umbilical.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/mL)		p
		≤2500g	>2500g	
HCB	2807.00	2.62	1.60	0.863
Lindano	2522.00	0.91	1.02	0.343
Metoxicloro	2866.50	2.46	1.03	0.991
Mirex	2847.00	1.26	1.08	0.946

Estudio de la asociación entre las concentraciones medias de los pesticidas (ng/g lípido) y el peso del niño, considerada ésta como variable dicotómica.

Los resultados obtenidos al relacionar el peso del niño, como variable dicotómica, con los niveles de pesticidas (ng/g lípido) para n=125, se muestran a continuación.

	U de Mann-Whitney	Media (ng/g lípido)		p
		≤2500g	>2500g	
Aldrin	8.00	342.77	871.33	0.054
Endrin	52.00	2286.76	1468.09	0.152
Dieldrin	24.00	518.60	675.15	0.640

	U de Mann-Whitney	Media (ng/g lípido)		p
		≤2500g	>2500g	
Endosulfán-I	114.00	464.77	654.51	0.108
Endosulfán-II	17.50	685.54	982.60	0.121
Endo-éter	94.00	291.70	242.72	0.310
Endo-lactona	43.00	1466.73	776.28	0.113
Endo-diol	128.00	3888.41	3442.14	0.501
Endo-sulfato	42.00	428.06	680.98	0.527
Σ Endos	368.00	4214.30	5091.95	0.420

	U de Mann-Whitney	Media (ng/g lípido)		p
		≤2500g	>2500g	
p,p'DDE	238.50	781.80	1146.16	0.169
o,p'DDD	130.00	760.45	999.71	0.406
op'DDT	176.00	632.05	508.96	0.327
pp'DDT	82.50	658.80	1838.11	0.095
Σ DDT	258.00	1684.39	3216.71	0.026*

	U de Mann-Whitney	Media (ng/g lípido)		p
		≤2500g	>2500g	
HCB	105.00	983.65	1066.71	0.470
Lindano	181.00	633.72	557.28	0.277
Metoxicloro	33.00	1892.61	1153.42	0.845
Mirex	110.00	834.46	828.49	0.677

5.3.1.3. Estimación del coeficiente de regresión para la relación entre la concentración de pesticidas y el peso del niño.

Se utilizó la regresión lineal para comprobar como el acúmulo de los pesticidas en el niño puede influir sobre el peso de éste. La siguiente tabla muestra las asociaciones establecidas entre el peso del niño y las concentraciones del aldrin, endrin y dieldrin, expresadas en ng/mL de suero de cordón.

Peso del niño				
	Constante	Coefficiente	p	R
Aldrin	3281.56	-16.85	0.265	0.064
Endrin	3288.26	-10.59	0.110	0.091
Dieldrin	3279.01	-17.15	0.182	0.076

La tabla muestra las relaciones entre el peso del niño y las concentraciones del endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato expresadas en ng/mL de suero de cordón umbilical.

Peso del niño				
	Constante	Coefficiente	p	R
Endosulfán-I	3262.80	1.176	0.906	0.007
Endosulfán-II	3254.91	8.732	0.594	0.031
Endo-éter	3285.15	-44.25	0.083	0.099
Endo-lactona	3300.00	-22.01	0.044*	0.115
Endo-diol	3299.31	-4.204	0.195	0.074
Endo-sulfato	3287.94	-31.93	0.019*	0.134
Σ Endos	3317.61	-3.59	0.069	0.104

A continuación se presenta la tabla que establece las relaciones existentes entre el peso del niño y las concentraciones del pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, expresadas en ng/mL de suero de cordón.

Peso del niño				
	Constante	Coefficiente	p	R
p,p'DDE	3259.26	1.72	0.827	0.013
o,p'DDD	3283.65	-8.34	0.326	0.056
op'DDT	3298.55	-33.51	0.035*	0.120
pp'DDT	3256.58	2.074	0.622	0.028
Σ DDT	3297.86	-3.41	0.252	0.066

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el peso del niño y las concentraciones del hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex expresadas en ng/mL de suero de cordón.

	Peso del niño			
	Constante	Coefficiente	p	R
HCB	3271.29	-3.874	0.727	0.020
Lindano	3286.28	-21.11	0.335	0.055
Metoxicloro	3282.95	-16.07	0.091	0.097
Mirex	3263.41	1.26	0.914	0.006

Las concentraciones medias de op'DDT, endosulfán-sulfato, endosulfán-lactona, mostraron una asociación estadísticamente significativa de carácter inverso con el peso del niño ($p \leq 0.05$), es decir, que a mayor peso del niño menor concentración de estos pesticidas.

5.3.1.4. Estudio de la asociación entre la presencia/ausencia de pesticidas y el peso del niño.

A través de las tablas de contingencia, se asoció el peso del niño con la presencia o ausencia de los pesticidas. Los resultados obtenidos fueron bastantes similares a los obtenidos en la prueba U de Mann-Whitney.

Las tablas siguientes nos muestran los resultados obtenidos para los 17 compuestos organoclorados.

Pesticida	Presencia	Peso del niño		χ^2	p
		≤ 2500 g	> 2500 g		
Aldrin $\rho = -0.046$	Si	6	113	0.643	0.422
	No	14	175		
Endrin $\rho = -0.053$	Si	6	116	0.847	0.357
	No	14	172		
Dieldrin $\rho = -0.004$	Si	7	88	0.004	0.950
	No	14	199		

Pesticida	Presencia	Peso del niño		χ^2	p
		≤ 2500 g	> 2500 g		
Endo- I $\rho = -0.105$	Si	10	201	3.353	0.067
	No	10	87		
Endo- II $\rho = -0.054$	Si	6	117	0.903	0.342
	No	14	171		
Endo-eter $\rho = 0.006$	Si	10	140	0.011	0.916
	No	11	147		
Endo-lactona $\rho = -0.061$	Si	10	179	1.138	0.286
	No	10	109		
Endo-diol $\rho = -0.074$	Si	13	224	1.696	0.193
	No	7	64		
Endo-sulfato $\rho = -0.014$	Si	6	95	0.065	0.800
	No	14	193		
ΣEndos $\rho = 0.051$	Si	20	276	1.510	0.219
	No	0	11		

Pesticida	Presencia	Peso del niño		χ^2	p
		≤ 2500 g	> 2500 g		
p,p' DDE $\rho = -0.061$	Si	16	253	1.146	0.284
	No	4	35		
o,p' DDD $\rho = 0.005$	Si	13	184	0.006	0.936
	No	7	108		
o,p' DDT $\rho = 0.036$	Si	13	166	0.394	0.530
	No	7	122		
p,p' DDT $\rho = -0.127$	Si	10	211	4.943	0.026*
	No	10	77		
Σ DDT $\rho = 0.003$	Si	19	273	0.002	0.965
	No	1	15		

Pesticida	Presencia	Peso del niño		χ^2	p
		≤ 2500 g	> 2500 g		
HCB $\rho = -0.027$	Si	10	159	0.220	0.639
	No	10	129		
Lindano $\rho = -0.058$	Si	11	190	1.038	0.308
	No	9	98		
Mirex $\rho = 0.003$	Si	8	113	0.003	0.956
	No	12	175		
Metoxicloro $\rho = -0.023$	Si	6	99	0.168	0.682
	No	14	189		

Los resultados muestran una asociación estadísticamente significativa entre el compuesto pp'DDT y el peso del niño ($p=0.026$) de tal manera que la frecuencia con la que aparece dicho compuesto es mayor en los niños de más peso. El endosulfán-I estuvo próximo a una asociación estadísticamente significativa ($p=0.067$).

5.3.1.5. Estudio de la asociación entre el peso del niño y otras variables recogidas en la encuesta epidemiológica.

Mediante el test de correlación de Pearson, se relacionó el peso del niño con otras variables. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla siguiente; se observó una asociación estadísticamente significativa de carácter positivo entre esta variable y las semanas de gestación, el índice ponderal neonatal (IPN), el número de embarazos previos y la altura de la madre.

Otras Variables	Peso del niño (Kg)		
	ρ	p	N
Semanas de gestación	0.418	0.001**	302
Nº embarazos previos	0.216	0.002**	207
IPN (kg/m^3)	0.380	0.001**	163
Altura de la madre (m)	0.138	0.016*	316
Edad de la madre (años)	0.069	0.228	318
Edad del padre (años)	0.057	0.317	316
IMC de la madre (Kg/m^2)	0.095	0.097	318
Ganancia de peso (kg)	0.060	0.300	318

5.3.2. Índice Ponderal Neonatal (IPN).

5.3.2.1. Estudio de la asociación entre los niveles de pesticidas en el suero de cordón umbilical y el Índice Ponderal Neonatal del niño.

Mediante la correlación de Spearman se muestra las asociaciones entre el IPN y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones del aldrin, endrin y dieldrin, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	IPN (Kg/m ³)		
	ρ	p	N
Aldrin	-0.096	0.221	163
Endrin	-0.046	0.556	163
Dieldrin	-0.054	0.494	163

En la tabla siguiente se presenta las asociaciones entre el IPN y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones del endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	IPN (Kg/m ³)		
	ρ	p	N
Endosulfán-I	-0.033	0.677	163
Endosulfán-II	0.038	0.632	163
Endo-éter	-0.108	0.168	163
Endo-lactona	-0.109	0.166	163
Endo-diol	-0.049	0.531	163
Endo-sulfato	-0.054	0.493	163
Σ Endos	-0.004	0.957	163

A continuación se muestra las asociaciones entre el IPN y las concentraciones de los pesticidas pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, expresadas en ng/mL de suero en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	IPN (Kg/m ³)		
	ρ	p	N
p,p'DDE	0.112	0.155	163
o,p'DDD	-0.019	0.813	163
op'DDT	-0.081	0.307	163
pp'DDT	0.151	0.054	163
Σ DDT	0.017	0.827	163

La tabla muestra las asociaciones entre el IPN y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones de hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, determinadas en suero sanguíneo de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	IPN (Kg/m ³)		
	ρ	p	N
HCB	0.012	0.882	163
Lindano	0.022	0.776	163
Metoxicloro	-0.094	0.235	163
Mirex	0.073	0.352	163

Estudio de la asociación entre los niveles de pesticidas en el suero de cordón umbilical (ng/g lípido) y el Índice Ponderal Neonatal del niño.

A continuación se muestra los resultados obtenidos al relacionar mediante el test de Spearman los niveles de los pesticidas organoclorados en ng/g lípidos (n=125) con la variable IPN.

Pesticidas (ng/g lípido)	IPN (Kg/m ³)		
	ρ	p	N
Aldrin	0.338	0.078	125
Endrin	0.226	0.221	125
Dieldrin	-0.464	0.095	125

Pesticidas (ng/g lípido)	IPN (Kg/m ³)		
	ρ	P	N
Endosulfán-I	-0.064	0.653	125
Endosulfán-II	0.184	0.282	125
Endo-éter	-0.375	0.019*	125
Endo-lactona	-0.121	0.427	125
Endo-diol	-0.148	0.294	125
Endo-sulfato	0.090	0.715	125
Σ Endos	-0.124	0.288	125

Pesticidas (ng/g lípido)	IPN (Kg/m ³)		
	ρ	p	N
p,p'DDE	0.125	0.311	125
o,p'DDD	0.091	0.532	125
op'DDT	0.138	0.377	125
pp'DDT	-0.057	0.664	125
Σ DDT	0.001	0.997	125

Pesticidas (ng/g lipido)	IPN (Kg/m ³)		
	ρ	p	N
HCB	0.157	0.310	125
Lindano	0.149	0.329	125
Metoxicloro	-0.014	0.948	125
Mirex	-0.186	0.326	125

5.3.2.2. Estimación del coeficiente de regresión para la relación entre la concentración de pesticidas y el Índice Ponderal Neonatal del niño.

Para la asociación de esta variable con las diferentes medias de los pesticidas organoclorados, teniendo en cuenta que esta variable es cuantitativa e independiente, se utilizó la regresión lineal.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre el IPN y las concentraciones de los 17 compuestos organoclorados, expresadas en ng/mL de suero de cordón.

Índice Ponderal Neonatal				
	Constante	Coefficiente	p	R
Aldrin	25.448	-0.115	0.482	0.055
Endrin	25.418	-0.031	0.559	0.046
Dieldrin	25.426	-0.126	0.305	0.081

Índice Ponderal Neonatal				
	Constante	Coefficiente	p	R
Endosulfán-I	25.443	-0.054	0.514	0.051
Endosulfán-II	25.154	0.134	0.322	0.078
Endo-éter	25.451	-0.227	0.409	0.065
Endo-lactona	25.565	-0.116	0.166	0.109
Endo-diol	25.510	-0.021	0.466	0.051
Endo-sulfato	25.407	-0.093	0.433	0.062
Σ Endos	25.30	0.003	0.873	0.013

Índice Ponderal Neonatal				
	Constante	Coefficiente	p	R
p,p'DDE	24.954	0.122	0.094	0.132
o,p'DDD	25.283	0.026	0.719	0.028
op'DDT	25.436	-0.101	0.532	0.049
pp'DDT	25.031	0.062	0.058	0.149
Σ DDT	25.33	0.001	0.974	0.003

Índice Ponderal Neonatal				
	Constante	Coefficiente	p	R
HCB	25.283	0.034	0.743	0.026
Lindano	25.238	0.106	0.608	0.040
Metoxicloro	25.377	-0.028	0.719	0.028
Mirex	25.304	0.032	0.739	0.026

Ningún compuesto mostró asociación significativa ($p \leq 0.05$) con dicha variable. Tan sólo el pp'DDT presentó una aproximación a la significación estadística ($p=0.058$).

5.3.2.3. Estudio de la asociación entre el Índice Ponderal Neonatal del niño y otras variables recogidas en la encuesta epidemiológica.

La relación del Índice Ponderal Neonatal (IPN) con el resto de variables, presentes en la tabla siguiente, se llevó a cabo mediante el test de correlación de Pearson. Aparecieron asociaciones significativas de carácter positivo ($p \leq 0.01$) entre el Índice Ponderal Neonatal y las variables: semanas de gestación y peso del niño.

Otras Variables	IPN (kg/m ³)		
	ρ	p	N
Semanas de gestación	0.213	0.007**	302
Peso del niño (kg)	0.418	0.001**	309
Edad del padre (años)	0.014	0.803	316
Altura de la madre (m)	0.018	0.761	318
Edad de la madre (años)	0.014	0.809	318
Nº embarazos previos	-0.028	0.701	207
IMC de la madre (Kg/m ²)	0.057	0.322	318
Ganancia de peso (kg)	0.008	0.886	318

5.3.3. Edad gestacional.

Existen estudios que muestran que una exposición a estos compuestos organoclorados durante el embarazo se asocian con un incremento en el riesgo de abortos, partos prematuros, menor desarrollo fetal e incluso malformaciones (Longnecker et al., 1997; O'Leary et al., 1970; Saxena et al., 1980, 1981; Wassermann et al., 1982; Korrick et al., 2001; Longnecker et al., 2001).

Apoyándonos en esta idea, se investigó cómo los niveles de los diferentes compuestos organoclorados pueden influir sobre la edad gestacional del organismo en desarrollo.

5.3.3.1. Estudio de la asociación entre los niveles de pesticidas y la edad gestacional del niño.

La tabla siguiente muestra las correlaciones entre las semanas de gestación y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Edad gestacional (semanas)		
	ρ	p	N
Aldrin	-0.044	0.445	302
Endrin	-0.160	0.005**	302
Dieldrin	0.009	0.882	302

La tabla muestra las correlaciones entre las semanas de gestación y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones del endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Edad gestacional (semanas)		
	ρ	p	N
Endosulfán-I	0.058	0.314	302
Endosulfán-II	-0.048	0.406	302
Endo-éter	-0.056	0.331	302
Endo-lactona	-0.076	0.188	302
Endo-diol	-0.017	0.763	302
Endo-sulfato	-0.088	0.126	302
Σ Endos	0.010	0.866	302

A continuación se muestra las relaciones entre las semanas de gestación y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL de suero de las concentraciones del pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Edad gestacional (semanas)		
	ρ	p	N
p,p'DDE	0.033	0.571	302
o,p'DDD	0.002	0.971	302
op'DDT	0.010	0.864	302
pp'DDT	-0.025	0.662	302
Σ DDT	-0.011	0.847	302

La tabla muestra las relaciones entre las semanas de gestación y los niveles de pesticidas expresados en ng/mL suero de las concentraciones de hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, determinadas en suero de cordón umbilical.

Pesticidas (ng/mL)	Edad gestacional (semanas)		
	ρ	p	N
HCB	-0.014	0.812	302
Lindano	-0.072	0.215	302
Metoxicloro	0.026	0.651	302
Mirex	0.083	0.151	302

Según se observa en las tablas anteriores, sólo apareció una asociación estadísticamente significativa entre la variable edad gestacional y los niveles de endrin ($p \leq 0.01$) presentes en las muestras de suero de cordón, de tal manera que mayores concentraciones de este compuesto se asocian con una menor edad gestacional.

5.3.3.2. Estudio de la asociación entre las concentraciones medias de los pesticidas y la edad gestacional, considerada ésta como una variable policotómica.

Mediante la prueba de Kruskal-Wallis se relacionó las semanas de gestación con las concentraciones medias expresadas en ng/mL de suero, para cada uno de los pesticidas. En la tabla siguiente, se muestra los resultados obtenidos para los compuestos aldrin, endrin y dieldrin.

	Kruskal-Wallis	Media (ng/mL)			p
	Chi-cuadrado	< 37semanas	37-39	>39 semanas	
Aldrin	2.398	1.77	0.97	0.86	0.302
Endrin	6.030	4.25	2.52	1.63	0.049*
Dieldrin	4.146	1.84	0.78	0.67	0.126

La tabla presenta las relaciones entre las semanas de gestación y las concentraciones medias del endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, determinadas en suero de cordón umbilical.

	Kruskal-Wallis	Media (ng/mL)			p
	Chi-cuadrado	< 37semanas	37-39	>39 semanas	
Endosulfán-I	0.314	2.31	1.64	1.66	0.855
Endosulfán-II	8.459	1.93	1.01	1.11	0.015*
Endo-éter	3.263	0.93	0.45	0.38	0.196
Endo-lactona	0.717	1.70	1.45	1.68	0.699
Endo-diol	1.078	11.22	7.93	7.85	0.583
Endo-sulfato	7.322	2.30	0.45	0.60	0.026*
Σ Endos	4.451	20.09	13.89	14.38	0.108

A continuación, se muestra las relaciones entre las semanas de gestación y las concentraciones medias del pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, determinadas en suero de cordón umbilical.

	Kruskal-Wallis	Media (ng/mL)			p
	Chi-cuadrado	< 37semanas	37-39	>39 semanas	
p,p'DDE	0.567	3.43	3.01	3.34	0.753
o,p'DDD	5.805	3.45	1.87	2.18	0.055
op'DDT	0.580	1.30	1.09	0.87	0.748
pp'DDT	0.947	3.96	4.61	3.71	0.623
Σ DDT	0.693	10.10	10.63	9.10	0.707

La tabla muestra las relaciones entre las semanas de gestación y las concentraciones medias del hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, determinadas en suero de cordón umbilical.

	Kruskal-Wallis	Media (ng/mL)			p
	Chi-cuadrado	< 37semanas	37-39	>39 semanas	
HCB	2.898	2.54	1.44	1.67	0.235
Lindano	3.608	1.31	0.94	1.02	0.165
Metoxicloro	1.194	2.86	0.92	0.95	0.550
Mirex	1.477	1.13	0.91	1.24	0.478

Los resultados muestran asociaciones estadísticamente significativas entre las semanas de gestación y los niveles medios del endrin, endosulfán-II y endosulfán-sulfato ($p \leq 0.05$); a su vez, se encontró una asociación al límite de la significación estadística con el op'DDD ($p = 0.055$). De tal forma que, son los niños con menor edad gestacional quienes poseen niveles mayores de estos compuestos en las muestras de suero de cordón umbilical.

5.3.3.3. Estimación del coeficiente de regresión para la relación entre la concentración de pesticidas y la edad gestacional del niño.

Mediante la regresión lineal, se intentará relacionar ambas variables, edad gestacional y concentración medias de los pesticidas, expresadas en ng/mL de suero. Se considera la edad gestacional como la variable dependiente, es decir, que son las concentraciones de los pesticidas las que van a influir sobre la edad gestacional del niño.

Así, la tabla siguiente muestra las relaciones entre la edad gestacional y las concentraciones del aldrin, endrin y dieldrin.

Edad gestacional				
	Constante	Coefficiente	p	R
Aldrin	39.287	-0.049	0.336	0.056
Endrin	39.374	-0.061	0.006**	0.158
Dieldrin	39.274	-0.043	0.314	0.058

La tabla muestra las relaciones entre la edad gestacional y las concentraciones del endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán sulfato, determinadas en suero de cordón umbilical.

Edad gestacional				
	Constante	Coefficiente	p	R
Endosulfán-I	39.228	0.006	0.858	0.010
Endosulfán-II	39.384	-0.040	0.465	0.042
Endo-éter	39.286	-0.103	0.228	0.070
Endo-lactona	39.180	0.036	0.322	0.057
Endo-diol	39.292	-0.007	0.548	0.035
Endo-sulfato	39.299	-0.086	0.062	0.108
Σ Endos	39.30	-0.005	0.471	0.042

A continuación, la tabla muestra las relaciones entre la edad gestacional y las concentraciones del pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, determinadas en suero de cordón umbilical.

Edad gestacional				
	Constante	Coefficiente	p	R
p,p'DDE	39.168	0.022	0.410	0.048
o,p'DDD	39.267	-0.013	0.654	0.026
op'DDT	39.272	-0.034	0.530	0.036
pp'DDT	39.227	0.003	0.841	0.012
Σ DDT	39.27	-0.004	0.708	0.022

La tabla siguiente muestra las relaciones entre edad gestacional y las concentraciones del hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, determinadas en suero de cordón umbilical.

Edad gestacional				
	Constante	Coefficiente	p	R
HCB	39.318	-0.048	0.197	0.074
Lindano	32.284	-0.044	0.547	0.035
Metoxicloro	39.260	-0.019	0.545	0.035
Mirex	39.193	0.041	0.301	0.060

Sólo el endrin, mostró una asociación estadísticamente significativa con la edad gestacional ($p \leq 0.01$), es decir que a menor número de semanas de gestación mayor concentración para este pesticida en la muestras de suero de cordón.

5.3.3.4. Estudio de la asociación entre la presencia/ausencia de pesticidas y la edad gestacional del niño.

Para el análisis de la edad gestacional con los pesticidas, como variable cualitativa, se utilizó la prueba del chi-cuadrado. Los resultados obtenidos para los 17 compuestos organoclorados, se presentan en las tablas siguientes.

Pesticida	Presencia	Edad gestacional			χ^2	p
		<37semanas	37-39	>39 semanas		
Aldrin $\rho = 0.050$	Si	15	41	60	1.913	0.384
	No	15	71	100		
Endrin $\rho = 0.129$	Si	16	49	55	4.990	0.082
	No	14	63	105		
Dieldrin $\rho = 0.034$	Si	13	29	49	3.458	0.177
	No	17	83	111		

Pesticida	Presencia	Edad gestacional			χ^2	p
		<37semanas	37-39	>39 semanas		
Endo- I $\rho = 0.027$	Si	22	77	109	0.321	0.852
	No	8	35	51		
Endo- II $\rho = 0.091$	Si	20	39	64	10.015	0.007**
	No	10	73	96		
Endo-eter $\rho = 0.068$	Si	16	58	72	1.547	0.461
	No	14	54	88		
Endo-lactona $\rho = -0.018$	Si	18	67	99	0.129	0.938
	No	12	45	61		
Endo-diol $\rho = -0.044$	Si	22	85	126	0.581	0.748
	No	8	27	34		
Endo-sulfato $\rho = 0.083$	Si	15	34	47	5.124	0.077
	No	15	78	113		
Σ Endos $\rho = -0.087$	Si	27	108	156	2.956	0.086
	No	3	4	4		

Pesticida	Presencia	Edad gestacional			χ^2	p
		<37semanas	37-39	>39 semanas		
p,p' DDE $\rho= 0.025$	Si	28	96	140	1.251	0.535
	No	2	16	20		
o,p' DDD $\rho= 0.027$	Si	24	64	104	5.636	0.060
	No	6	48	56		
o,p' DDT $\rho=-0.027$	Si	16	65	94	0.305	0.859
	No	14	47	66		
p,p' DDT $\rho= 0.051$	Si	21	80	117	0.174	0.917
	No	9	32	43		
Σ DDT $\rho= -0.096$	Si	26	106	154	3.540	0.060
	No	4	6	6		

Pesticida	Presencia	Edad gestacional			χ^2	p
		<37semanas	37-39	>39 semanas		
HCB $\rho= 0.061$	Si	20	59	84	2.161	0.339
	No	10	53	76		
Lindano $\rho= 0.038$	Si	22	73	104	0.821	0.663
	No	8	39	56		
Mirex $\rho= -0.054$	Si	12	39	69	1.898	0.387
	No	18	73	91		
Metoxicloro $\rho= -0.012$	Si	11	35	55	0.444	0.801
	No	19	77	105		

Los resultados muestran que, sólo apareció una asociación significativa ($p \leq 0.01$) entre la edad gestacional y el compuesto endosulfán-II. No obstante, la Σ DDT y Σ Endos presentan unos valores próximos a la significación estadística.

5.3.4. Estación del año.

5.3.4.1. Estudio de la asociación entre las concentraciones medias de los pesticidas y la estación del año, considerada ésta como variable policotómica.

La asociación entre estas variables, se puede explicar en función del uso estacional de los pesticidas, atendiendo al momento en que fueron aplicados o a su liberación.

La tabla siguiente muestra las relaciones entre la estación del año en que nace el niño y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del aldrín, dieldrín y endrín, determinadas en suero de cordón umbilical.

	Kruskal-Wallis		Media (ng/mL)			p
	Chi-cuadrado	Primavera	Verano	Otoño	Invierno	
Aldrin	12.916	1.30	0.53	1.32	1.03	0.005**
Endrin	7.485	2.62	1.24	2.38	2.71	0.058
Dieldrin	8.660	0.70	0.86	0.84	0.97	0.034*

La tabla muestra las correlaciones entre la estación del año en que nace el niño y las concentraciones medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del endosulfán I, endosulfán II, endosulfán éter, endosulfán lactona, endosulfán diol y endosulfán-sulfato.

	Kruskal-Wallis		Media (ng/mL)			p
	Chi-cuadrado	Primavera	Verano	Otoño	Invierno	
Endosulfán-I	8.041	1.67	1.19	2.62	1.81	0.045*
Endosulfán-II	31.011	1.30	0.40	1.68	1.52	0.000**
Endo-éter	8.939	0.47	0.37	0.75	0.30	0.030*
Endo-lactona	11.354	1.31	1.26	2.96	1.43	0.010**
Endo-diol	3.302	8.76	7.52	7.56	8.92	0.347
Endo-sulfato	2.220	0.93	0.40	0.85	0.68	0.528
Σ Endos	3.259	14.28	14.90	17.80	12.81	0.353

A continuación, se muestra la tabla donde se recoge la relación existente entre la estación del año en que nace el niño y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del pp'DDE, op'DDD, op'DDT y pp'DDT, determinadas en suero de cordón umbilical.

	Kruskal-Wallis		Media (ng/mL)			p
	Chi-cuadrado	Primavera	Verano	Otoño	Invierno	
p,p'DDE	0.714	3.14	3.07	3.64	2.98	0.870
o,p'DDD	2.929	2.33	2.23	2.26	2.04	0.403
op'DDT	8.294	0.99	0.70	1.59	1.03	0.040*
pp'DDT	13.023	3.71	2.39	6.36	5.06	0.005**
Σ DDT	4.841	9.94	8.41	11.59	9.59	0.184

La tabla muestra las relaciones entre la estación del año en que nace el niño y las medias expresadas en ng/mL de suero de las concentraciones del hexaclorobenceno, lindano, metoxicloro y mirex, determinadas en suero de cordón umbilical.

	Kruskal-Wallis		Media (ng/mL)			p
	Chi-cuadrado	Primavera	Verano	Otoño	Invierno	
HCB	10.230	1.87	1.37	2.22	1.11	0.017*
Lindano	16.403	1.21	0.69	0.98	1.18	0.001**
Metoxicloro	17.013	1.61	0.96	1.25	0.50	0.001**
Mirex	4.979	1.12	0.62	1.93	1.02	0.173

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre la estación del año en que nace el niño y los niveles medios de los pesticidas: dieldrin, endosulfán-I, endo-éter, op´DDT y hexaclorobenceno ($p \leq 0.05$). De tal forma que, los valores más elevados de estos compuestos en las muestras de suero de cordón, se asocian principalmente con la estación de otoño, excepto para el dieldrin; éste presenta unas concentraciones medias más elevadas en invierno.

También aparecieron asociaciones estadísticamente significativas ($p \leq 0.01$) entre la estación del año en que nace el niño y las concentraciones de los pesticidas: aldrín, endosulfán-lactona, endosulfán-II, pp´DDT, lindano y metoxicloro. Para todos ellos, excepto en el caso del lindano y metoxicloro; las concentraciones medias más elevadas se asociaron con la estación de otoño. Para lindano y metoxicloro, los niveles más elevados determinados en suero de cordón umbilical se asociaron con la estación de primavera.

5.3.4.2. Estudio de la asociación entre la presencia/ausencia de pesticidas y la estación del año.

Si ahora, se relaciona esta misma variable pero con la presencia/ausencia de los pesticidas, a través de las tablas de contingencia (prueba chi-cuadrado); los resultados que se obtienen se muestran en las tablas siguientes

Pesticida	Presencia	Estación				χ^2	p
		Primavera	Verano	Otoño	Invierno		
Aldrin $\rho = 0.014$	Si	51	25	21	27	12.187	0.007**
	No	59	75	28	32		
Endrin $\rho = 0.051$	Si	51	32	16	26	6.004	0.111
	No	59	68	33	33		
Dieldrin $\rho = 0.034$	Si	32	42	9	15	10.387	0.016*
	No	78	58	40	44		

Pesticida	Presencia	Estación				χ^2	p
		Primavera	Verano	Otoño	Invierno		
Endo- I $\rho=-0.022$	Si	77	64	37	42	2.326	0.508
	No	33	36	12	17		
Endo- II $\rho= 0.091$	Si	53	18	24	31	28.822	0.002**
	No	57	82	25	28		
Endo-eter $\rho=-0.024$	Si	44	59	29	24	11.235	0.011*
	No	66	41	20	35		
Endo-lactona $\rho=-0.024$	Si	61	66	36	30	8.196	0.042*
	No	49	34	13	29		
Endo-dioli $\rho= 0.079$	Si	90	79	30	47	8.864	0.031*
	No	20	21	19	12		
Endo-sulfato $\rho= 0.058$	Si	40	32	13	18	1.664	0.645
	No	70	68	36	41		
ΣEndos $\rho= -0.062$	Si	104	98	47	58	1.224	0.269
	No	6	2	2	1		

Pesticida	Presencia	Estación				χ^2	p
		Primavera	Verano	Otoño	Invierno		
p,p'DDE $\rho= 0.093$	Si	98	92	40	48	5.652	0.130
	No	12	8	9	11		
o,p' DDD $\rho= 0.027$	Si	75	67	34	28	8.864	0.031*
	No	35	33	15	31		
o,p' DDT $\rho=-0.028$	Si	70	47	34	33	9.103	0.028*
	No	40	53	15	26		
p,p' DDT $\rho= -0.033$	Si	82	64	36	46	4.578	0.205
	No	28	36	13	13		
ΣDDT $\rho= -0.011$	Si	103	97	46	56	0.041	0.840
	No	7	3	3	3		

Pesticida	Presencia	Estación				χ^2	p
		Primavera	Verano	Otoño	Invierno		
HCB $\rho= 0.061$	Si	57	60	33	22	11.81	0.008**
	No	53	40	16	37		
Lindano $\rho= 0.010$	Si	81	51	32	45	15.598	0.001**
	No	29	49	17	14		
Mirex $\rho= -0.042$	Si	38	41	25	20	4.707	0.195
	No	72	59	24	39		
Metoxicloro $\rho= -0.012$	Si	38	52	11	9	26.338	0.001**
	No	72	48	38	50		

6. DISCUSIÓN

Este trabajo se diseñó con objeto de investigar la exposición de los recién nacidos de la provincia de Granada a compuestos orgánicos persistentes. La elección de la población de recién nacidos, como base de estudio para este trabajo no es fruto del azar. La preocupación de nuestro grupo de trabajo es obtener una información real de los niveles de exposición en las diferentes poblaciones de la sociedad española (Rivas *et al.*, 2001; Botella *et al.*, 2004; Ibarlucea *et al.*, 2004; Cerrillo *et al.*, 2005b); además esta población de estudio, es especialmente sensible a la gran variedad de tóxicos medioambientales si comparamos individuos adultos con respecto a la etapa fetal o a la infancia (Needham and Sexton 2000; Charnley and Putzrath 2001; Branum *et al.*, 2003).

Se trata de un estudio de base hospitalaria, que frente a estudios del mismo tipo no está sesgado por la elección de un hospital como fuente de reclutamiento, ya que todas las madres que tuvieran asignado dicho hospital acudían a él para dar a luz. El resto de estudios de base hospitalaria presentan el inconveniente del sesgo en la población de estudio ya que se apoyan en pacientes que acuden al hospital como consecuencia de algún problema de salud, estableciéndose por tanto una distinción entre la población sana y aquella que presenta alguna enfermedad o patología. Este no es el caso cuando se trata de partos que actualmente son en el 100% hospitalarios.

Como se ha indicado en *la Sección Introducción* de este trabajo, para determinar la exposición de estos niños recién nacidos, debemos mirar hacia atrás y buscar los antecedentes, en el papel que desempeñan sus progenitores, analizando cómo el estilo de vida y la historia familiar pueden condicionar dicha exposición. La transferencia de los compuestos orgánicos persistentes a través de la placenta y de la lactancia materna constituirán las principales fuentes de exposición del niño (Saxena *et al.*, 1981; Covaci *et al.*, 2001; Cerrillo *et*

al., 2005), de ahí que nos centremos principalmente en el estudio de las variables relacionadas con la madre. No obstante, conviene no olvidar que el padre también puede contribuir a dicha exposición, ya que la transferencia de dichos compuestos químicos puede llevarse a cabo a través del semen, y por contaminación diaria del hogar aportada por el padre. En cualquier caso una de las grandes dificultades de este tipo de trabajos es la elección de la forma en que se va a medir la exposición, que se ha hecho de formas muy variadas que van desde la cuantificación de algún residuo particular en una determinada muestra biológica, a la encuesta epidemiológica en la que se intenta tipificar no sólo la exposición sino también el momento en que esta ha ocurrido.

En el caso particular del presente estudio, para establecer la exposición se determinó tanto la frecuencia de presentación como la concentración del residuo de 17 compuestos químicos extraídos de muestras de suero de cordón umbilical y de tejido placentario, de esta forma se tiene información sobre los organoclorados a los que el feto ha estado expuesto durante un período crítico del desarrollo. Por otra parte, estas muestras biológicas nos han proporcionado información sobre el grado de impregnación de la madre a tales compuestos. Una de las principales vías de exposición de los progenitores a estos compuestos, es la vía alimentaria, de ahí, que se haya establecido los niveles máximos de residuos de pesticidas en productos de consumo (Comisión Europea, SANCO/397/01-Final, 2001). La regulación se establece de tal manera que la cantidad de residuo contenido en el alimento y la ingesta estimada de ese alimento no suponga un riesgo significativo sobre la salud de la población expuesta. Bajo este criterio, se permiten cantidades máximas de pesticidas organoclorados en los alimentos. No obstante, debido al uso abusivo de los pesticidas en unos casos, fraudulentos en otros, se pueden encontrar cantidades significativas de residuos de pesticidas en los productos alimentarios (Albero *et al.*, 2003; Blasco *et al.*, 2004). De esta manera la vía alimentaria se señala como la fuente principal de exposición humana. Se ha sugerido por expertos nacionales e internacionales (Porta *et al.*, 2002) que es importante conocer el grado de exposición de las poblaciones con objeto de evaluar si las medidas de reducción del uso de compuestos químicos y de control de residuos en alimentos influyen significativamente en la exposición de los individuos y por tanto en el riesgo de enfermedad. A este respecto, la medida de exposición a múltiples residuos, en lugar de uno o unos pocos, se plantea como una alternativa digna de consideración ya que el efecto conjunto (sinérgico, aditivo o combinado) de estos compuestos ha sido tenido en consideración tan solo en contadas ocasiones.

Estas razones justifican por sí solas, que existan a escala internacional estudios centrados en la medida de la exposición humana a moléculas organocloradas pero, desgraciadamente se han limitado a estudiar la exposición humana a uno o varios compuestos químicos a los que se ha atribuido toda la sospecha de disrupción endocrina, tales como DDE/DDT y se han olvidado, con frecuencia, que otras moléculas, con características biológicas similares, pueden contribuir a la exposición humana y actuar de forma combinada (Soto *et al.*, 1997; Rivas *et al.*, 2001; Payne *et al.*, 2001).

En lo que se refiere a España, la mayoría de los trabajos consultados han determinado un número reducido de pesticidas, generalmente DDT y sus metabolitos, junto con algunos PCBs, y en algunas ocasiones lindano y otros hexaclorociclohexanos, dieldrín, hexaclorobencenos o endosulfán, en este tipo de muestras biológicas (placenta o suero de cordón umbilical) (Martínez Montero *et al.*, 1993, Ribas-Fito *et al.*, 2002, 2003; Falcon *et al.*, 2004; Cerrillo *et al.*, 2005).

Atendiendo a las características sociodemográficas de las madres participantes en el estudio, de forma resumida, podemos decir que se trata de madres con una edad media de 32 años, que residen principalmente en núcleos rurales (59,4%), con estudios principalmente primarios (50.3%) y que consideran, en su mayoría, no haber estado expuestas a sustancias químicas (89.9%) durante el embarazo. Al inicio del embarazo, la media del IMC (Índice de Masa Corporal) de las participantes fue de 23.32 Kg/m², situándose en el grupo de normalidad (19-24.99 Kg/m²), según la clasificación de la OMS. El peso medio ganado por estas madres durante el embarazo fue de 12.85 Kg. Con respecto al trabajo laboral, éstas trabajaban principalmente en tareas administrativas (22%) y en el hogar (37.1%). Prácticamente, la mitad de las madres del estudio eran primíparas (48.7%).

Atendiendo a las características de los padres participantes, podemos decir que la edad media fue de 34 años; el nivel de estudios que poseían era, al igual que en el caso de las madres, estudios primarios en su mayoría (52.5%) y desempeñaban principalmente tareas relacionadas con la construcción (23.7%) y de tipo administrativo (19.6 %).

En este trabajo se ha seleccionado, para su análisis en población infantil los siguientes pesticidas organoclorados: lindano, aldrín, dieldrín, endrín, hexaclorobenceno, mirex, o,p´DDT, p,p´DDT, p,p´DDE, p,p´DDD, metoxicloro, endosulfán I, endosulfán II, endosulfán-eter, endosulfán-diol, endosulfán sulfato y endosulfán-lactona, debido a que: i) se acumulan en tejidos humanos (Martínez-Montero *et al.*, 1993; Olea *et al.*, 1999; Campoy *et al.*, 2001; Rivas *et al.*, 2001; Botella *et al.*, 2003; Cerrillo *et al.*, 2005) ii) algunos de estos compuestos o sus metabolitos pueden actuar como potenciales carcinógenos al poseer una alta afinidad por el ADN (Jobling *et al.*, 1995; Skakkebaek *et al.*, 1998), y iii) pueden interferir sobre la homeostasis hormonal dado su efecto hormonal, estrogénico y antiandrogénico, ya probado en ensayos *in vitro e in vivo* (Kelce *et al.*, 1995; Soto *et al.*, 1995; Sohoni y Sumpter, 1998; Andersen *et al.*, 1999; Rivas *et al.*, 2001; Kang *et al.*, 2004).

Hay que recordar que del catálogo de compuestos investigados tan sólo el grupo del endosulfán, metoxicloro y lindano tienen un uso actual bien reconocido en España. El resto de los compuestos o bien están prohibidos o su empleo está muy restringido o limitado a aplicaciones muy concretas. Tal es el caso del lindano que está permitido en aplicaciones farmacológicas para combatir la sarna. A pesar de ello su empleo en agricultura ha sido posible hasta la fecha en regiones concretas de la península Ibérica, como es el caso de la Rioja (Olea *et al.*, 1999). Especial es el caso del DDT que aún aparece como contaminante en las formulaciones de dicofol (Van de Plassche *et al.*, 2003) o de metoxicloro y aldrín, que se prescribe para actuaciones concretas a pesar de su prohibición.

En la mayoría de estudios de cuantificación de compuestos químicos en poblaciones humanas, se ha utilizado como muestra el suero sanguíneo, debido principalmente a su relativa facilidad para la obtención de las muestras y la posible extrapolación de los resultados a otros tejidos (Mussalo-Rauhamaa *et al.*, 1991). La utilidad del suero como marcador de exposición a pesticidas organoclorados ha sido estudiada por numerosos autores, llegando siempre a conclusiones aparentemente satisfactorias (Archibeque-Engle *et al.*, 1997; Stellman *et al.*, 1998; Lopez-Carrillo *et al.*, 1999; Waliszewski *et al.*, 2001, 2002, 2003, 2004). Algunos autores postulan que los pesticidas organoclorados se acumulan en los tejidos ricos en grasa como el tejido adiposo y los lípidos del suero, encontrando un patrón de equilibrio en el organismo (Mussalo-Rauhamaa 1991; Waliszewski *et al.*, 2001, 2002, 2003). En las últimas publicaciones sobre concentraciones de pesticidas organoclorados en suero sanguíneo los resultados, en la mayor parte de los casos, vienen referidos al contenido de materia grasa. La forma antigua de expresar los resultados referidos al peso de la muestra, va desapareciendo de la literatura científica, por postulados como el de Parham en 1997, que afirma que existe relación entre la concentración de pesticidas en la sangre y el tejido adiposo, si los resultados son expresados en función del material graso. Así mismo López-Carrillo y col. (1999), encontró una correlación altamente significativa entre los niveles de pesticidas en suero y en tejido adiposo, siempre que se expresa las concentraciones referidas al componente graso, concluyendo que el suero es un buen indicador de la exposición medioambiental a compuestos clorados, corroborando lo expuesto por otros autores (Stellman *et al.*, 1998; López-Carrillo *et al.*, 1999; Rusiecki *et al.*, 2005).

Sin embargo otros trabajos recientemente publicados (Botella *et al.*, 2004; Waliszewski *et al.*, 2004) no encuentran la misma exactitud en la correlación grasa/suero. Entre las posibles explicaciones a estos resultados se encuentran: i) que los lípidos del tejido adiposo son principalmente glicéridos simples y la composición grasa del suero sanguíneo es más compleja, compuesta principalmente por colesterol, ésteres de glicerol y fosfolípidos (Ryan and Mills 1997) y que ii) el comportamiento químico de los pesticidas organoclorados y la biomagnificación pueden hacer variar la concentración de organoclorados en los diferentes tejidos. Así mismo, la concentración de pesticidas no se relaciona sólo con el material graso del sustrato, cada órgano posee una composición grasa diferente y es ésta la que define la carga de cada órgano, así por ejemplo el DDE se asocia con las lipoproteínas que tienen una distribución no homogénea (Norén en 1999). Además, el metabolismo y los sistemas de excreción individual de cada uno de los compuestos estudiados podrían alterar el patrón de distribución de los pesticidas organoclorados en los diferentes órganos (Scheele *et al.*, 1998).

Por todo esto, en el presente trabajo los niveles de cuantificación de los pesticidas organoclorados en las muestras de suero de cordón umbilical se han expresado tanto en ng/mL como en ng/g de lípido, con objeto de poder seguir las tendencias actuales y poder establecer posibles comparaciones. No obstante, a la hora de relacionar estos niveles de exposición con las diferentes variables recogidas en las encuestas epidemiológicas, decidimos partir de las determinaciones expresadas en ng/mL, debido a los inconvenientes que se presentan al referir

los niveles en base al contenido lipídico en compartimentos pobres en grasa. No obstante, atendiendo a trabajos anteriores realizados por nuestro grupo de trabajo (Carreño, 2005), se pudieron observar dos aspectos importantes. Primero, que en consonancia con lo publicado por algunos autores cuando se comparan los valores de pesticidas en el suero de la población de estudio, en el caso de jóvenes de la provincia de Almería de edades comprendidas entre los 18 y 23 años, con los valores en el tejido adiposo de otras poblaciones en la misma área geográfica (Rivas *et al.*, 2001; Botella *et al.*, 2004; Cerrillo *et al.*, 2004, 2005), la expresión de los niveles de organoclorados en suero por g de lípido resulta, con la excepción del p,p'DDE, en una magnificación de la exposición a organoclorados (Archibuque-Engle *et al.*, 1997; Botella *et al.*, 2004; Waliszewski *et al.*, 2001, 2002, 2003, 2004). Segundo, que ciertas correlaciones se mostraban estadísticamente significativas cuando se relacionaban variables dependientes del peso con la medida de dichos niveles expresados en ng/g de lípido. Por este motivo, fueron introducidas en la presente Tesis la expresión de las concentraciones de los compuestos organoclorados en ng/g de lípido para estudiar la posible correlación con variables dependientes del peso. Todo ello nos lleva a la conclusión de que hasta que no se aclaren las dudas con respecto a la afinidad de los pesticidas con los diferentes componentes del material graso y otras moléculas que puedan retenerlos o transportarlos, podría ser arriesgado expresar los resultados referidos sólo al contenido graso, opción que resulta en una magnificación de los resultados para aquellas sustancias más apolares, como es el caso de la familia de los endosulfánes.

En el caso de las muestras de placenta, las cuantificaciones llevadas a cabo de los pesticidas organoclorados fueron expresadas en ng/g de placenta debido al escaso contenido en grasa (<2%) de este tipo de muestras, por lo que resulta más adecuado usar estas unidades. En la mayoría de las publicaciones sobre placenta, son estas unidades las más empleadas (Saxena *et al.*, 1981; Hura *et al.*, 1999; Reichrtová *et al.*, 1999; Cerrillo *et al.*, 2005).

Para la extracción de los compuestos de interés del suero sanguíneo y de las muestras de placenta, se desarrolló una técnica que permite un elevado porcentaje de recuperación de los pesticidas (Botella *et al.*, 2004). En el momento del diseño del protocolo de extracción se hacía necesario, además, evitar la presencia en el extracto de otros componentes del suero así que se procedió a la purificación del extracto mediante cromatografía en columna utilizando cartuchos sep-pack (Waters®); en el caso de las muestras de placenta, este aspecto se evitó, purificando el extracto resultante por medio de una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La determinación de los pesticidas organoclorados, se realizó por cromatografía de gases con detector de captura de electrones, cuyos límites de detección son aceptables para el grado de exposición encontrado y su reproducibilidad muy elevada. Para una mayor resolución en la separación de los componentes de las mezclas problema, se ha utilizado una columna capilar de 30 m de longitud. Las condiciones de este análisis cromatográfico, descritas en el apartado correspondiente, se desarrollaron y validaron específicamente por nuestro grupo (Valenzuela, 1996; Botella, 2000; Jiménez, 2000; Crespo, 2001; Rivas *et al.*, 2001, Botella *et al.*,

2004). Dicha metodología fue seleccionada por responder a dos requisitos importantes: i) la precisión de la técnica y ii) la reproducibilidad del método cromatográfico.

Todos los pesticidas estudiados eluyeron en tiempos de retención comprendidos entre 9 y 17 minutos, estableciéndose un tiempo total de 30 minutos para el análisis completo, lo que significó un tiempo de cromatografía óptimo para su aplicación continuada. Por otra parte, la confirmación de pesticidas organoclorados se ha realizado mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas. La obtención de espectros de masas ha sido de gran utilidad para la identificación posterior de los diferentes picos obtenidos en los cromatogramas correspondientes al análisis de las muestras; la metodología del CG/EM ya fue desarrollada previamente por nuestro grupo de trabajo (Chabela, 2004; Araque 2005; Carreño 2005).

Los pesticidas organoclorados identificados en las distintas muestras analizadas presentan una concentración variable desde niveles no detectables hasta valores del orden de $\mu\text{g/g}$ grasa, tal y como se observa en el capítulo correspondiente a resultados. El resultado más sorprendente y de mayor repercusión, en términos de salud, derivado de esta investigación, es el que hace referencia a la frecuencia de los pesticidas organoclorados de las muestras de suero y de placenta analizadas: el 100% de los recién nacidos tenían al menos un pesticida en cantidad cuantificable en las muestras de suero de cordón umbilical, y al menos 2 pesticidas en las muestras de placenta. La frecuencia media fue de 9 pesticidas por muestra de suero de cordón y de 8 pesticidas por muestra de placenta. Por otra parte, cualquier valor detectado distinto de cero debería ser considerado preocupante y, habida cuenta que una exposición tan elevada por parte de la población tendría, si se comprueban los efectos en la salud derivados de la acción combinada de estas sustancias, un impacto importante en el ámbito de la salud pública. Todo lo anterior debería conducirnos a la reflexión y al replanteamiento de posteriores investigaciones.

El DDT fue prohibido en España en 1994, sin embargo, la vida media del o,p'DDT y del p,p'DDT se ha estimado en torno a los siete años en seres vivos y se han sugerido tiempos aún mayores para el metabolito p,p'DDE, por lo que no sólo los productos comerciales sino también los metabolitos deben ser considerados en todo tipo de estudios en los que se evalúe la exposición a compuestos organoclorados. El residuo menos frecuente en las muestras de suero de cordón umbilical fue el o,p'DDT, detectado en un 57.9 % de las muestras; en el caso de las muestras de placenta, fue el o,p'DDD el compuesto con menor frecuencia de presentación (55%), seguido a continuación por el o,p'DDT (59.3%). Además, en ambos tipos de muestras biológicas, es el o,p'DDT el compuesto con menor valor medio dentro del grupo de pesticidas del DDT y metabolitos, con unos valores medios de 1ng/mL en suero que se transforma en 530,93 ng/g lípido y 0.62 ng/g en placenta. El p,p'DDE fue el compuesto más frecuentemente cuantificado en las muestras suero (87.4%) y en las muestras de placenta (95.2%), pero en las muestras de suero de cordón fue el p,p'DDT el compuesto que presentó mayores concentraciones, con un valor medio de 3.83 ng/mL ó 1772.64 ng/g lípidos, seguido a continuación del p,p'DDE (3.16 ng/mL suero ó 1111.74 ng/g lípidos). En el caso de las muestras de placenta, es el p,p'DDE el compuesto no sólo más frecuente sino también el que presenta mayores niveles medios

con una concentración media de 2.38 ng/g en placenta, cuando tenemos en cuenta todas las muestras y asignamos el valor cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación. Se encontraron asociaciones significativas de carácter inverso entre los niveles de p,p'DDT en placenta y los niveles de los compuestos p,p'DDE, p,p'DDD y o,p'DDT en suero; y sólo el p,p'DDT, mostró diferencias significativas a la hora de ser detectado en según qué tipo de muestra biológica (tejido placentario o suero de cordón umbilical). Se ha discutido frecuentemente que aun hoy día puede ocurrir exposición a DDT de forma directa, bien porque alcanza nuestro medio a través de aire y alimentos que lo traen de zonas geográficas donde aún se usa o bien porque puede estar ocurriendo un uso fraudulento del pesticida (Porta *et al.*, 2002). A este respecto, algunas informaciones pueden ser de interés. En primer lugar, el trabajo de Espigares y col. (1997) que sugiere el uso actual de DDT en zonas agrícolas que vierten aguas sobre el tramo inicial del río Guadalquivir. En segundo lugar, el informe del CSIC sobre la ría de Huelva que denuncia la presencia de DDT en aire y suelo en concentraciones significativas (CSIC, 2001). Por último, el estudio de Fernández y col. (2000) que también sugiere el uso actual de DDT en el parque regional Sudeste de Madrid cuyo residuo se encuentra en aguas superficiales y suelos. En los tres casos referidos, la sospecha de empleo actual del organoclorado viene dada por el estudio del cociente DDE/DDT que favorece al compuesto comercial sobre el metabolito. Por todo ello, estas causas pueden ayudarnos a interpretar y entender nuestros hallazgos. La mayor presencia del p,p'DDE en el número de muestras, puede explicarse por la exposición directa al metabolito más que por la exposición al producto de origen, o bien por una exposición antigua a DDT que se demuestra ahora por su producto de metabolización.

Son frecuentes los estudios, algunos de ellos hechos en España, que muestran como los alimentos son una vía importante de exposición al DDE (Kaphalia *et al.*, 1990; Hernández *et al.*, 1994; Lázaro *et al.*, 1996; Herrera *et al.*, 1996; Martí *et al.*, 2000; Campoy *et al.*, 2001; Kalantzi *et al.*, 2001). Esto justificaría por sí solo los niveles de este pesticida encontrados en la población de estudio. La impregnación de los alimentos por el metabolito de DDT es una explicación lógica para la exposición al pesticida. De hecho, en nuestra población de estudio se encontraron relaciones significativas entre el consumo de alimentos de las madres durante el embarazo, como era el yogur, los huevos y las legumbres con el compuesto p,p'DDE y también entre el consumo de vegetales frescos y el p,p'DDT; confirmándose que la vía alimentaria es una actual fuente de exposición a tales compuestos. No obstante, no es de descartar la posible exposición directa al compuesto comercial.

En lo que corresponde a los valores medios de p,p'DDE ($3,62 \pm 3,37$ ng/mL) en suero de cordón umbilical (de las muestras de nuestro estudio), estas concentraciones son similares a las determinadas en un estudio realizado por Martínez-Montero y col. en 1993 en la provincia de Huelva, donde se obtuvieron en suero de cordón unos valores medios de 3,103 ng/mL y a las detectadas por Skaare (Skaare *et al.*, 1988) en Noruega (3 ± 2 ng/mL); no obstante, los niveles para dicho compuesto difieren con respecto a otros estudios realizados en el norte de España (Ribas-Fitó *et al.*, 2002,2003), algunos países europeos (Rhainds *et al.*, 1999; Covaci *et*

al.,2002) y de Norteamérica (Bush *et al.*,1984; Walker *et al.*,2002), donde los valores son inferiores a los determinados por nuestro grupo. Otros estudios (Siddiqui *et al.*, 2003; Saxena *et al.*, 1981), sin embargo, llevados a cabo en países como la India (donde el uso de dicho pesticida esta permitido para erradicar enfermedades como la malaria) muestran niveles mayores para este compuesto (entorno a $7,81 \pm 7,12$ ng/mL) respecto a nuestra población de estudio; en este caso, nos encontramos con que nuestra población presenta niveles menores con respecto a los compuestos p,pDDE, o,p'DDT y p,p'DDD, pero en el caso del p,p'DDT nuestros niveles son mayores; pudiendo esto indicar el actual uso de dicho pesticida.

Cuando se expresan los resultados en ng/g de lípido, éstos distan de los valores medios de otras poblaciones (Fukata *et al.*,2005); pero es de destacar que al transformar dichas concentraciones de ng/mL a ng/g de lípidos, estos valores iniciales se ven aumentados entre 450-500 veces más; proporción que es mantenida en nuestra serie.

En el caso de las placentas, los valores medios de p,p'DDE ($2,38 \pm 1.98$ ng/g), en nuestra serie, fueron inferiores con respecto a los resultados obtenidos por otros estudios realizados en España (Falcón *et al.*,1999), donde se obtuvieron unos niveles medios, para dicho compuesto, de 17.7 ± 16.37 ng/g y en otros países asiáticos (Saxena *et al.*,1980; Saxena *et al.*,1981; Siddiqui *et al.*, 2003), con niveles medios también superiores, comprendidos entre 8.89 y 50.54 ng/g. Al igual que en las muestras de suero, destaca la mayor concentración del p,p'DDT en nuestras muestras. Por otro lado, estos resultados fueron superiores a los obtenidos en otros países europeos (Eckenhansen *et al.*, 1981), donde se presentan valores inferiores para los metabolitos del DDT, pero no para este compuesto, ya que su media geométrica fue de 14 ng/g; indicándonos esto la antigua exposición al p,p'DDT, y por consiguiente, la mayor concentración de su producto final de degradación p,p'DDE.

Es interesante, como se ha indicado previamente y según diversos investigadores (Ahlborg *et al.*, 1995; Doong *et al.*, 1999), la relación que se puede establecer entre las concentraciones de DDT y su metabolito DDE, de tal modo que valores altos en el cociente DDE/DDT indican una exposición antigua al pesticida. Un aumento de este cociente es una indicación clara de la metabolización del DDT, tanto en el medio ambiente como en el interior del organismo. Así, por ejemplo, la monitorización del cociente DDE/DDT en peces del mar Báltico ha mostrado que desde valores de 2-3 en los 60s, se pasó a cerca de 10-20 en los 80s y ahora se encuentra en tomo a un ratio de 50. Lo mismo ocurre para la monitorización de los valores DDE/DDT en tejidos humanos, encontrándose a este respecto una gran variabilidad dependiendo del año de medida y del país en que se ha hecho el estudio. Así, por ejemplo, en series de individuos investigadas entre 1995-2000, el cociente DDE/DDT varía entre 48 en Finlandia, 19 en Corea, 7,2 en Méjico y 3,6 en Jordania en función de lo reciente que fue empleado el DDT (Alawi *et al.*, 1999). En nuestro estudio, fueron de 318 recién nacidos, 227 (71.38%) los que presentaron ambos pesticidas para las muestras de suero de cordón, y fueron de 189 sujetos 68 (64.02%) los que los presentaron en el caso de las muestras de placenta. El cociente referido p,p'DDE/p,p'DDT para las muestras de suero de cordón y placenta, dieron un valor medio de 2,98 y 2,72, respectivamente. Esto parece indicar que al menos para un grupo importante de la

población infantil, la exposición actual al producto comercial es un hecho real. Llama la atención el hecho de la no detección del compuesto p,p´DDT en el 28.61% de las muestras de cordón umbilical y en el 34.92% de las muestras de placenta, apareciendo valores valores medios altos de p,p´DDT dentro de las muestras con residuos detectables. Ello parece indicar la existencia de dos poblaciones con diferentes grados de exposición; de hecho cuando se observaron las elevadas concentraciones para dicho compuesto, se pudo comprobar que aquellos progenitores que realizaban trabajos considerados de alta exposición a tales compuestos (agricultores, pintores...etc), estaban localizados en su mayoría dentro de este grupo.

En 1970, el Comité de Toxicología, Consejo de Salud Ocupacional, de la Sociedad Médica Americana, emitía un informe sobre la influencia del DDT en la salud humana (Evaluation of the present status of DDT with respect to man; JAMA, 1970) en el que se cuestionaba, quizás por primera vez, la influencia del DDT sobre la reproducción humana y, si bien ponía en entredicho tal asociación, desaconsejaba el uso del pesticida en las áreas geográficas en las que el DDT había creado un verdadero problema de supervivencia animal o dañado al medio ambiente. Pasados 35 años desde la publicación de esta nota en el Journal of the American Medical Association, cabría preguntarse como responderían hoy día al problema de la exposición de DDT en el citado Comité de Expertos. La dejadez de la administración y la pasividad de los expertos, a pesar del conocimiento de un hecho cierto, la sensación de que a pesar de la exposición "no va a ocurrir nada", y la confianza ciega en que la naturaleza lo arreglará todo, conduce a la situación actual, en la que no hay población humana que no contenga compuestos químicos producidos por el hombre, liberados al medio ambiente y sobre los que recae la sospecha de una alteración importante sobre la salud individual y poblacional.

Una serie de factores pueden condicionar los niveles de pesticidas organoclorados en el cordón umbilical del niño. Así por ejemplo, un factor determinante en su acúmulo es la edad de la madre. Algunos estudios muestran una relación entre mayores niveles de p,p´DDE y sus metabolitos (en muestras de suero de cordón umbilical y/o placenta) y una mayor edad de las madres (Saxena *et al.*, 1981; Siddiqui *et al.*, 1985; Rhainds *et al.*,1999; Martínez-Montero *et al.*,1993). Otros estudios, sin embargo, no encuentran asociación alguna entre ambas variables (Falcón *et al.*,2003). En nuestro estudio, aparece una asociación significativa entre mayores niveles de los compuestos o,p´DDD y o,p´DDT con menor edad de las madres. Una posible explicación a esta relación inversa, es considerar que son las madres de mayor edad quienes por lo general han tenido más hijos y en consecuencia han podido desprenderse de la carga de estos compuestos a través de los múltiples partos y mediante la lactancia. No obstante, sería necesario llevar a cabo otros estudios al respecto para poder avalar dicha hipótesis. En cualquier caso el rango de edad de las mujeres incluidas en este estudio es muy limitado.

Los trabajos que desempeñen los padres pueden explicar, en algunas ocasiones, la presencia de exposición a estos compuestos. En lo referente a trabajadores profesionalmente expuestos Delgado y col. (1994) estudiaron la exposición dérmica y respiratoria de los trabajadores y Vidal y col. (1998) y Arrebola y col. (1999) publicaron un estudio sobre la

excreción urinaria del endosulfán. Estos estudios muestran mayores concentraciones de los pesticidas en aquellas personas que trabajan en el campo, generalmente personas con menor nivel socioeconómico. En este trabajo, se encontró una asociación significativa entre el o,p´DDD y la ocupación de la madre y entre el p,p´DDE y el trabajo del padre. En el caso de las madres, son las muestras de suero de cordón procedentes de las amas de casa las que presentan los niveles más elevados para este compuesto (3,17 ng/mL), seguidas a continuación de las muestras referentes a aquellas madres que trabajan en el campo (2,33 ng/mL) y por último y con los niveles más bajos aparecen las referentes a las madres que realizan otro tipo de trabajo (1,75 ng/mL), en su mayoría administrativas y de profesión liberal. En el caso de los padres, los niveles más elevados de p,p´DDE (3,25 ng/mL) los encontramos en las muestras de suero de cordón relacionadas con padres que desempeñan diferentes trabajos con respecto a aquellos otros que trabajan en el campo (2,18 ng/mL).

Otra variable a considerar es el peso del recién nacido ya que son muchos los estudios en los que se relaciona mayores concentraciones de compuestos organoclorados en recién nacidos con menor peso (Taylor *et al.*,1984; Rhainds *et al.*,1999; Weisskopf *et al* 2005). En el presente estudio se puede observar una asociación significativa entre mayores niveles del p,p´DDT determinados en las muestras de suero de cordón y el peso de los recién nacidos; siendo los bebés con mayor peso los que presentan mayores niveles de dicho compuesto. Estos resultados coinciden con los obtenidos en el trabajo de Martínez Montero y colaboradores (1993) y ello puede concordar con la idea postulada por algunos autores (Procianoy *et al.*, 1881; Martínez Montero *et al.*,1993) que indican que el recién nacido con mayor peso, posee también mayores reservas grasas que hacen posible poder almacenar estos compuestos liposolubles. En el caso del índice ponderal neonatal éste estuvo próximo a mostrar una asociación estadísticamente significativa de carácter positivo con respecto a los niveles del p,p´DDT.

El índice de masa corporal y la ganancia de peso durante el embarazo pueden afectar a los niveles circulantes de organoclorados así que se debería considerar *a priori* como un factor modificador de exposición a sustancias lipofílicas. Diferentes estudios llevados a cabo sobre la población femenina han mostrado una asociación positiva entre el índice de masa corporal y los niveles de compuestos organoclorados detectados en el suero y en el tejido adiposo de las mujeres (Mary *et al.*,2005; Muñoz-de-Toro *et al.*,2006). Por este motivo se ha señalado la necesidad de recoger entre las variables de la encuesta epidemiológica tanto el peso de las madres (al principio y al final del embarazo) como su altura, y poder considerar así el IMC en el estudio y la ganancia de peso durante el embarazo. En el presente trabajo, no se encontró ninguna asociación entre estas variables y el DDT y metabolitos.

La conversión de los pesticidas en sus metabolitos puede explicar, en determinadas ocasiones, la presencia de uno u otro derivado como es el caso de aldrín, dieldrín y endrín. La frecuencia de aparición en las muestras de suero de cordón umbilical y de placenta siguen el orden aldrín, endrín y dieldrín si bien, la concentración media mayor en ambas muestras biológicas, cuando tenemos en cuenta la totalidad de las muestras y asignamos el valor de

cero a todas aquellas determinaciones inferiores al límite de cuantificación se alcanzó para el endrín, con unos valores medios de 2,16 ng/mL suero (1504,41 ng/g lípidos) para las muestras de suero de cordón y de 0,71 ng/g en placenta; quizás todo esto sea indicativo de la exposición al metabolito más que al compuesto comercial. En marzo de 2001, Lisa Jorgenson publicaba en la revista *Environmental Health Perspectives* una revisión extensa sobre aldrín y dieldrín en la que trataba de actualizar el conocimiento sobre estos dos pesticidas incluidos en la lista de la docena sucia (Jorgenson, 2001), compuestos organoclorados persistentes que entran bajo la regulación estricta del Convenio de Estocolmo (Porta *et al.*, 2002). Entre los datos más sobresalientes del informe destaca el hecho de que la exposición a estos pesticidas es de carácter no ocupacional, pero que afecta de forma significativa a la población que habita en áreas de uso agrícola y en zonas tratadas sistemáticamente con anti-termitas. Tan solo estas aplicaciones justifican para Jorgenson que dieldrín se encuentre en cerca del 90% de las leches maternas con una concentración media de 160 ng/mL.

A pesar de su prohibición, aldrín/dieldrín representan bien al grupo de los pesticidas más persistentes y su acusada liposolubilidad lo hace comparable a DDT. La característica fundamental del secuestro de los compuestos bioacumulables en algunos tejidos es el bajo recambio que se establece entre compartimentos pobres en agua y el líquido intersticial. Por esta razón, tejidos con poco aporte vascular son proclives al acúmulo de pesticidas organoclorados. Dieldrín, por ejemplo, viaja en sangre formando parte del plasma y en el compartimento eritrocitario alcanza hasta un 40% (Jorgenson *et al.*, 2001). Después se acumula en tejido adiposo hasta alcanzar un cociente grasa/suero cercano a 150. A pesar de que este gradiente es importante, aún es mayor para médula ósea, siendo en este caso el acúmulo superior en 20 veces al que ocurre en tejido adiposo. Esto quiere decir que el secuestro en los diferentes tejidos de los compuestos organoclorados entorpece su metabolismo y eliminación y favorece su acción tóxica en el órgano de secuestro.

La persistencia de un compuesto químico, tipo pesticida, se define en términos agroquímicos como la vida media de ese compuesto en los suelos. Para el caso del aldrín y el dieldrín se ha estimado entre 2-15 años. No obstante cuando en la estimación de persistencia se incluye el transporte aéreo y la incorporación a las cadenas tróficas se hace una nueva lectura de la persistencia de estos compuestos y se estima que si fueron introducidos en el medio ambiente en 1950, su residuo estará presente hasta bien entrado el año 2030. La demostración de la estabilidad del grupo de los drines en agua, una vez que han alcanzado los cursos fluviales y océanos es un hecho frecuentemente recogido en la literatura científica. De hecho, en los últimos diez años se han publicado numerosos trabajos que vienen a demostrar el predominio del residuo de aldrín en las aguas superficiales de los países mediterráneos, como es el caso de Grecia (Golfino *et al.*, 2003), en donde se superan los máximos aconsejados por la UE. Por esta razón, la inclusión de aldrín, dieldrín y endrín en cualquier seguimiento de una población expuesta a organoclorados es ejercicio que permite derivar información útil sobre la exposición histórica.

La presencia medio ambiental de aldrín y otros ciclodienos tiene su expresión en la frecuencia de presentación del residuo en tejidos y secreciones humanas en el área mediterránea. Así, por ejemplo, aldrín junto a lindano y DDE fueron los organoclorados habituales en la secreción láctea de las mujeres atendidas en los hospitales de Nancy a finales de los 80s (Klein *et al.*, 1986) y en Grecia en el año 2000 (Schinas *et al.*, 2000). En el otro extremo del Mediterraneo, Jordania, se ha asistido a una caída importante en los valores medios de ciclodienos totales que de valores próximos a 4 ng/g de tejido en 1990 han descendido a 0,804 ng/g de tejido (Alawi *et al.*, 1999).

El problema en torno a aldrín es preocupante ya que a pesar de los informes que obvian su monitorización debido a que el compuesto fue prohibido hace años y se transforma fácilmente en su metabolito dieldrín, lo cierto es que con frecuencia se denuncia la presencia de aldrín en muy distintos medios. Así, en nuestra serie, el aldrín fue detectado entorno al 30-40% de las muestras y las concentraciones medias en las muestras de suero de cordón umbilical coinciden con otros estudios (Polishuk *et al.*, 1977; Eckenhausen *et al.*, 1981). No obstante, las concentraciones obtenidas en nuestra serie para los compuestos aldrín y dieldrín son algo superiores a las publicadas por algunos trabajos (Sarcinelli *et al.*, 2003; Walker *et al.*, 2003) pero también algo inferiores con respecto a otros (Saxena *et al.*, 1981); encontrándose por tanto en una situación intermedia. Para las muestras de placenta, ocurre algo parecido, los niveles de nuestra serie se ajustan muy bien a los niveles obtenidos en otros estudios para el compuesto dieldrín (Polishuk *et al.*, 1977; Eckenhausen *et al.*, 1981) y son algo inferiores (tanto para aldrín y dieldrín) si los comparamos con los niveles publicados por Saxena y colaboradores (1980, 1981, 1985). No se encontraron diferencias significativas entre las muestras de placenta y las muestras de suero de cordón umbilical a la hora de analizar la presencia de estos compuestos (aldrín, endrín y dieldrín) en ambos medios biológicos.

Es interesante destacar que en el presente trabajo se han asociado los niveles en suero de cordón umbilical del endrín con las semanas de gestación, siendo las muestras relacionadas con madres que tuvieron un embarazo inferior a las 37 semanas quienes poseían los niveles más elevados para dicho compuesto. Esto coincide con la idea de muchos autores que afirman que una mayor carga de pesticidas organoclorados en muestras biológicas están relacionadas con partos prematuros e incluso abortos espontáneos (O'Leary *et al.*, 1970; Saxena *et al.*, 1980, 81; Wassermann *et al.*, 1982; Longnecker *et al.*, 1997; Arbuckle y Sever, 1998; Korrick *et al.*, 2001; Longnecker *et al.*, 2001). A su vez, dieldrín se ha asociado con la ganancia de peso de las madres durante el embarazo, de tal manera que son las madres que menos peso ganaron durante el embarazo las que presentan mayores concentraciones para dicho compuesto.

El caso del endosulfán es algo diferente a los grupos de pesticidas organoclorados presentados hasta el momento, pues a diferencia de otros organoclorados históricos su uso es frecuente y su empleo en áreas de agricultura intensiva en la península Ibérica es una práctica habitual, por lo que no cabe duda de que se trata de una de las exposiciones a pesticidas de mayor interés en nuestro ámbito de estudio (Olea *et al.*, 1996; Olea *et al.*, 1999). La decisión de

incluir endosulfán y sus metabolitos en este estudio y en los que ha realizado nuestro grupo con anterioridad se tomó tras conocer su uso extensivo en España (Olea *et al*, 1999) y su presencia en población adulta en España (Rivas *et al*, 2001; Hernández *et al*, 2002, Martínez-Vidal *et al*, 2002; Botella *et al*, 2004; Cerrillo *et al*, 2004) y Europa (Cruz *et al.*, 2003). La principal fuente de exposición a este pesticida es la dieta, principalmente fruta y verdura (Fernández *et al*, 2001; Arrebola *et al*, 2001) o ingestión de agua contaminada (Garrido *et al.*, 1994; Frenich *et al*, 2001). Es de resaltar que el endosulfán es el pesticida detectado más frecuentemente en frutas y verduras en Europa (Arrebola *et al*, 2001; Fernández *et al*, 2001; Endosulfán Preliminary Dossier, 2003); no obstante, en nuestro estudio no apareció ninguna asociación significativa entre el consumo de vegetales frescos, legumbres y frutas consumidas por las madres durante el embarazo y el endosulfán y metabolitos.

Este compuesto ocupa, hoy día, el primer lugar en consumo en los países del sur de Europa. Se trata de un pesticida de amplio espectro que se utiliza para combatir plagas en cultivos de café, algodón, arroz, cítricos y hortalizas. Su empleo en España tiene ya una fecha límite, fijada para junio de 2007 en que deberán de haberse encontrado alternativas en los cultivos en que aún está autorizado. De hecho, endosulfán es candidato a añadirse a la docena de compuestos orgánicos persistentes referida en el Convenio de Estocolmo. Está formado por una mezcla de isómeros y metabolitos cuya proporción varía dependiendo del medio biológico que se analice; la mezcla comercial está formada por los isómeros I (α) y II (β) con un 70% del primero frente a un 30% del segundo.

Desde el punto de vista de la exposición humana, tanto con carácter laboral como medio ambiental, es cada vez mas frecuente encontrar al pesticida endosulfán en las listas de organoclorados incluidos en las muestras, aunque desgraciadamente en otros trabajos de indudable mérito no fueron seleccionados para estudio (Espigares *et al.*, 1997). No obstante, tanto la intoxicación aguda (García Repetto *et al.*, 1998; Chugh *et al.*, 1998; Boereboom *et al.*, 1998) como la exposición crónica han sido motivo de investigación, fundamentalmente en la población profesionalmente expuesta.

En lo que respecta a los trabajadores profesionalmente expuestos, Delgado y col. (1994) estudiaron la exposición dérmica y respiratoria de los trabajadores y Vidal y col. (1998) y Arrebola y col. (1999) han publicado un estudio sobre la excreción urinaria del endosulfán. Los endosulfanes I y II fueron encontrados en la orina en concentraciones situadas entre 2,239 y 5,368 ng/mL, respectivamente. Los estudios de exposición a pesticidas en el área de agricultura intensiva almeriense no son nuevos y se mueven entre la medida de la excreción de los compuestos químicos y sus metabolitos y la estimación de los cambios clínicos y bioquímicos objetivados (Parrón *et al.*, 1996). La exposición de la población general establecida en áreas eminentemente agrícolas ha sido también documentada (Rivas,1999; Olea *et al.*, 1999; Botella *et al.*, 2004; Cerrillo *et al.*, 2005a; Cerrillo *et al.*, 2005b). Por ejemplo, en la población infantil de Murcia y Granada se encontró el residuo de endosulfán y algunos metabolitos en el 40% y 30% de las muestras analizadas, respectivamente (Olea *et al.*, 1998 Toxicol.Industrial Health).

En este trabajo, el endosulfán y/o algunos de sus metabolitos fueron encontrados en el 96,5% y el 97,3% de las muestras de suero de cordón y de placenta analizadas, con una frecuencia para los isómeros I (endosulfán α) y II (endosulfán β) del 69,2% y 39,6% respectivamente, para las muestras de suero de cordón umbilical y del 60,8% y 30,6%, para las muestras de placenta. Los metabolitos investigados se encontraron, no obstante, en una proporción mayor de muestras ocupando el primer lugar en frecuencia el endosulfán diol, que se encontró en un 77,4 % de las muestras de suero de cordón y en un 66,6% de las muestras de placenta; siendo por tanto el compuesto más frecuente dentro de este grupo. Sus concentraciones medias fueron también superiores con respecto al endosulfán I, endosulfán II y a sus metabolitos (para ambas muestras biológicas); con unos valores medios de 8,22 ng/mL (3406,39 ng/g lípido) en suero y 4,06 ng/g en placenta (asignando el valor cero a las determinaciones inferiores al límite de cuantificación). Aparecieron diferencias significativas entre las muestras de suero de cordón umbilical y las muestras de placenta, a la hora de determinar la presencia en ellas de los compuestos endosulfán-lactona y endosulfán II. También se mostraron asociaciones de carácter significativo entre los niveles de endosulfán II en placenta y suero y entre las concentraciones de endosulfán-lactona en suero y las de endosulfán-eter en placenta.

Es interesante esta observación, ya que, de acuerdo con el proceso metabólico del endosulfán, estos metabolitos se distribuyen según su lipofilia, existiendo un equilibrio para el endosulfán éter y endosulfán diol en suero, debido a su mayor hidrosolubilidad. El endosulfán I es más persistente que el endosulfán II de modo que se estima una persistencia media del primero de hasta 800 días frente a 60 días del isómero II, posiblemente por una degradación aeróbica del endosulfán II hasta su isómero I (Doong *et al.*, 1999). El metabolismo en seres superiores supone su transformación hacia las formas más hidrosolubles; el metabolito principal sería el endosulfán sulfato, pero una segunda vía de interés es su transformación en endosulfán éter, que está en equilibrio con endosulfán diol. La bibliografía consultada ha puesto de manifiesto la excreción de algunos de estos metabolitos en la fracción grasa de la leche humana (Campoy *et al.*, 2001; Waliszewski *et al.*, 2003; Pardo *et al.*, 2003) y su presencia se ha constatado en el suero y la orina de individuos expuestos.

Al tratar de encontrar una relación entre los niveles de endosulfán en las muestras de suero de cordón y las características de los padres, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de endosulfán I y el peso de los recién nacidos, de forma que se encontraron mayores concentraciones (1,86 ng/mL) en los niños con menor peso (al contrario que ocurría con el p,p'DDT) y por tanto esto coincide con los trabajos de otros autores en los que se asocia mayores niveles de pesticidas con el menor peso de los bebés (Taylor *et al.*, 1984; Rhainds *et al.*, 1999; Weisskopf *et al.*, 2005). También fue significativa la asociación encontrada entre el endosulfán I, en las muestras de suero de cordón y el trabajo que desempeñan los padres; de tal forma que son las muestras de suero con mayores niveles (1,72 ng/mL) para este compuesto las relacionadas con padres que realizan trabajos diferentes a la agricultura. He de destacar que cuando se considera la frecuencia de

aparición de tales compuestos, en lugar de las concentraciones, aparece una asociación significativa para el endosulfán II (mayor presencia en padres que no trabajan en el campo). El endosulfán I y el endosulfán II, mostraron ambos una asociación significativa de carácter inverso con la edad de las madres (al igual que ocurría para los compuestos o,p'DDD y o,p'DDT). Con respecto a la paridad de las madres (primíparas o multíparas), esta variable se relacionó tanto con endosulfán I como con endosulfán-lactona.

Fue llamativo el hecho de que las muestras relacionadas con madres que habían tenido embarazos más cortos (<37semanas) presentarán mayores niveles para los compuestos endosulfán II y endosulfán-sulfato, encontrándose entre ambas variables una asociación estadísticamente significativa. Vuelve a confirmarse lo indicado anteriormente en el caso del endrín que sugería una asociación entre mayores niveles de compuestos organoclorados y partos prematuros o abortos espontáneos.

Es interesante destacar que cuando intentamos buscar asociación entre el IMC de la madre y la ganancia de peso de las madres durante el embarazo, con los niveles de estos compuestos en las muestras de suero de cordón umbilical en ng/mL, no se observa relación alguna entre estas variables; sin embargo, cuando las concentraciones son expresadas en ng/g de lípidos, aparece una asociación significativa entre el compuesto E-sulfato y ambas variables, posiblemente esto sea debido a la magnificación, anteriormente comentada, que experimentan las concentraciones de estos compuestos al ser expresadas en ng/g de lípido y que afectan, principalmente, a aquellos compuestos menos liposolubles como es el caso del grupo de los endosulfanes.

El lindano es un organoclorado que se utilizó como insecticida en los cultivos de caña de azúcar y tabaco, entre otros usos. Hoy día está prohibida su venta y uso en cualquier cultivo, sin embargo se sigue utilizando en preparados para el tratamiento de los piojos. De demostrarse que su empleo en productos farmacéuticos es responsable de la frecuencia de aparición, su uso farmacológico debería abandonarse y habría que tratar a los pacientes con métodos menos agresivos. En este trabajo se ha hallado en cantidades cuantificables en el 65,7% de las muestras de suero de cordón y en el 74,6% de las muestras de placenta. Es el quinto de los pesticidas en cuanto a porcentaje de frecuencia en suero y el segundo en el caso de las muestras de placenta. Sus niveles medios detectados en muestras de suero de cordón son de 1,48 ng/mL ó 559 ng/g de lípidos y en el caso de las placentas, presentan unos valores medios de 0,58 ng/g. Al igual que para el resto de los pesticidas comentados anteriormente, las concentraciones medias de lindano obtenidas en ambas muestras biológicas son mayores que las resultantes en otros estudios (Klopov *et al.*,1998; Waliszewski *et al.*,2000,2001; Walker *et al.*,2002, Sarcinelli *et al.*,2003), pero también inferiores a las publicadas por otros autores (Siddiqui *et al.*,1985,2003; Nair *et al.*, 1996).

La Organización Mundial de la Salud lo clasifica como altamente peligroso. La dosis letal en adultos ha sido de tan sólo 10 gramos y hay informes médicos de pacientes en los que se han producido crisis convulsivas después de ingerir 1,6 gramos. Entra en el organismo humano por vía respiratoria, por piel y por vía gastrointestinal. Como todos los organoclorados

el lindano es una molécula muy estable y persistente en el medio ambiente. Por ser muy liposoluble tiende a bioacumularse en los tejidos como el hígado y el sistema nervioso. Esta persistencia en el ambiente y en los mamíferos es la razón fundamental por la que se ha retirado del mercado en la mayoría de los países, ya que puede tener efectos adversos a largo plazo.

Su alto factor de bioconcentración conduce a la biomagnificación en la cadena alimentaria ya que se bioacumula en peces, aves y diferentes mamíferos marinos llegando al ser humano a través de la cadena alimentaria. Como sustancia química persistente, se evapora rápidamente en zonas cálidas depositándose posteriormente en regiones polares, pudiéndose encontrar lindano a distancias de 5 kilómetros del área de aplicación. También se puede detectar en suelos, en muchas partes del mundo, incluso en las regiones polares donde jamás se ha usado. Se De hecho, en nuestro estudio, se encontró una asociación significativa entre los niveles detectados de lindano en las muestras de suero de cordón umbilical y el consumo de marisco de las madres durante el embarazo.

En este trabajo se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre los niveles de lindano en las muestras de suero de cordón y la edad de las madres, de tal forma, que son las muestras relacionadas con las madres más jóvenes, las que presentan mayores concentraciones de dicho compuesto.

El metoxicloro es usado como insecticida contra moscas, mosquitos, cucarachas, larvas de ácaros y una gran variedad de otros insectos. Se usa en cosechas agrícolas y ganado, en graneros, depósitos de cereales y en jardines y animales domésticos. Es el más empleado de los análogos del DDT. Su espectro de acción es parecido al de este pesticida pero la toxicidad que presenta para los mamíferos es considerablemente inferior. Es junto con endosulfán uno de los pesticidas organoclorados, entre los englobados en este trabajo, autorizados en España para aplicaciones agrícolas. De hecho en nuestro estudio apareció una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de metoxicloro en suero de cordón umbilical y el consumo de legumbres de las madres durante el embarazo. Se presenta entorno al 35% de las muestras analizadas, tanto en suero de cordón como en placenta y sus valores medios son de 3,32 ng/mL de suero ó 1171,40 ng/g de lípidos en las muestras de suero de cordón y de 2.12 ng/g en placenta. Al igual que el lindano, el metoxicloro mostró una asociación significativa con la edad de las madres.

El mirex es un insecticida organoclorado extremadamente estable y persistente con una vida media superior a 10 años. Se usó principalmente para el control de plagas de insectos. Actualmente se ha puesto de manifiesto su acción como retardador de la llama en plásticos y material eléctrico, aunque su uso está restringido o prohibido en la mayoría de los países. La exposición de los seres humanos a este compuesto químico se produce por vía respiratoria, dérmica o por ingestión de polvo o partículas cercanas a lugares de desechos industriales y de pescado u otros productos animales contaminados. En el presente trabajo se encontró una asociación entre los niveles de mirex en suero de cordón umbilical y el consumo de carne de ave por parte de las madres durante el embarazo. Se ha detectado en un 39% en

las muestras analizadas de suero de cordón, con una concentración media de 2,75 ng /mL de suero ó 829,25 ng/g de lípidos. En las muestras de placenta analizadas, este compuesto apareció con una frecuencia del 31,7% y unos valores medios de 1,38 ng/g de placenta. Se encontraron diferencias significativas entre ambas muestras biológicas a la hora de determinar la presencia de dicho compuesto en ellas. Los niveles de este compuesto en suero de cordón umbilical (cuando estos niveles aparecen expresados en ng/g lípido), se han asociado en este trabajo con un menor IMC de las madres; coincidiendo con los resultados obtenidos por Carreño (2006) donde eran los jóvenes con menor IMC los que mostraban los niveles más altos de mirex.

El HCB fue introducido en el mercado de pesticidas en 1945 como fungicida para reducir la tasa de crecimiento de los hongos. El HCB puede persistir en el medioambiente durante años, con una vida media estimada en el suelo de 23 años. Ha sido usado como fungicida para proteger las cebollas, las semillas de trigo y otros granos. Su producción, con este fin, fue prohibida en 1971 en EE.UU, pero todavía se sigue utilizando en la fabricación de solventes, compuestos que contienen cloro en su molécula y pesticidas [Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 1996]. La Agencia EE.UU de Protección Medioambiental (EPA) ha revelado que se han encontrado niveles detectables de HCB en los tejidos del 95% de la población norteamericana (Robinson *et al*, 1990). El HCB está presente en alimentos, por ejemplo, margarinas (Pozo Lora *et al*, 1983), leche humana (Conde *et al*, 1993), leche esterilizada (Garrido *et al*, 1994) y queso (Bentabol *et al*, 1994). En nuestro estudio apareció una asociación significativa entre los niveles de HCB en las muestras de suero de cordón umbilical y el consumo de vegetales frescos de las madres durante el embarazo. Para medir la ingesta diaria de HCB en la población catalana, Falcón 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). Otros estudios han encontrado también niveles de HCB en la población española. Por ello, a pesar de que la exposición ha disminuido, la población estudiada aún acumula cantidades significativas de este posible carcinógeno (To-Figueras *et al*, 1986; To-Figueras *et al*, 1995). Este compuesto se pudo cuantificar en el 54,1% de las muestras de suero de cordón de nuestra serie, con valores medios de 2,93 ng/mL de suero ó 1032 ng/g lípidos. En las muestras de placenta, su frecuencia de aparición fue de un 47,1% con unas concentraciones medias de 1,23 ng/g. Estas concentraciones coinciden con las publicadas por otros autores (Skaare *et al.*, 1988; Eckenhausen *et al.*, 1981). En el caso de las placentas, nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Reichrtova y col. en Eslovaquia (1999).

Su presencia se ha asociado con el trabajo que las madres desempeñaban y con la ganancia de peso durante el embarazo; siendo las madres que menos peso ganaron durante el embarazo y las que presentan una ocupación diferente al trabajo en el hogar y en la agricultura, las que se relacionan con los mayores niveles de HCB en las muestras de suero de cordón umbilical.

7. CONCLUSIONES

El análisis de los resultados presentados en este trabajo junto con la revisión de las publicaciones científicas referentes a la exposición humana a compuestos tóxicos persistentes, y sus posibles implicaciones en la salud, nos han permitido enunciar las siguientes conclusiones:

1. La población de estudio, es representativa de la población de mujeres embarazadas y sus hijos de la provincia de Granada, en general. Por lo que los datos aquí obtenidos, pueden ser interpretados como característicos para estimar la exposición en dicha provincia.
2. Entre los datos de mayor interés, de la población de estudio, destacan que la edad media de las madres es de 32 años, en su mayoría residentes en núcleos rurales (59,4%), con estudios primarios principalmente (50,3%) y que consideran no haber estado expuestas (según su propia apreciación) a sustancias químicas (89,9%) durante el embarazo.

3. La exposición a compuestos tóxicos persistentes se pone de manifiesto por la identificación y cuantificación del residuo de al menos un pesticida en cada una de las muestras de suero de cordón, alcanzando un valor medio de 9 pesticidas de entre los 17 a analizar en dichas muestras. Resultados similares fueron obtenidos en el caso de las muestras de placenta.

4. El pesticida organoclorado más frecuente en las muestras de suero de cordón umbilical es el p,p'DDE detectado en el 87,4% de las muestras, a concentraciones medias de 3,16 ng/mL suero ó 1111.74 ng/g lípidos. El cociente p,p'DDE/p,p'DDT en dichas muestras es de 2,98 indicando la exposición actual al producto comercial (DDT). A continuación le sigue el endosulfán-diol, con una frecuencia del 77,4% seguidos del p,p'DDT, endosulfán-I, lindano, o,p'DDD y endosulfán lactona.

5. El pesticida organoclorado más frecuente en las muestras de placenta es el p,p'DDE detectado en el 95,2% de las muestras, con una concentración media de 2,38 ng/g de placenta. El cociente p,p'DDE/p,p'DDT fue próximo al obtenido en las muestras de suero de cordón (2,72). A continuación le sigue en orden de frecuencia de mayor a menor: lindano, endosulfán-diol, p,p'DDT, endosulfán I, o,p'DDT y o,p'DDD.

6. Dentro del grupo de los pesticidas ciclodienos (aldrín/endrín/dieldrín) es el aldrín el más frecuente, seguido por el endrín y finalmente por el dieldrín, para ambas muestras biológicas. Demostrándose, una vez más, que los compuestos de uso histórico, acceden al organismo humano, donde se acumulan y transmiten a la descendencia durante el embarazo y la lactancia.

7. El grupo de los endosulfanes está presente en casi la totalidad de las muestras de suero de cordón (96,55) y de placenta (97,3%), con unas concentraciones medias de 15,27 ng/mL ó 4981.74 ng/g lípidos en las muestras de suero de cordón umbilical y de 13,69 ng/g en placenta expresados como la sumatoria de endosulfanes (compuesto comercial y sus metabolitos). El compuesto endosulfán diol, presentó los niveles más elevados, en ambas muestras biológicas, de entre los 17 pesticidas organoclorados analizados. Estos resultados no son de extrañar, si se tiene en cuenta que este grupo de compuestos es de uso habitual en la agricultura.

8. El lindano se encontró en el 65,7% de las muestras de suero de cordón y en el 74,6 % de las muestras de placenta. Sus valores medios fueron de 1,48 ng/mL ó 559.33 ng/g lípidos en suero y de 0,58 ng/g en placenta. Los otros pesticidas HCB, metoxicloro y mirex aparecieron en menor proporción a este compuestos, para ambas muestras biológicas.

9. Las muestras de suero de cordón con mayores niveles de o,p'DDD, o,p'DDT, endosulfán I, endosulfán II, lindano y metoxicloro son asociadas con las madres más jóvenes y son los niños con menor edad gestacional quienes se presentan mayores niveles de endrín, endosulfán II y endosulfán sulfato, en dichas muestras.

10. Queda demostrada que una importante vía de exposición humana a estos compuestos es la vía alimentaria, ya que se encontraron asociaciones entre los niveles en suero de cordón de compuestos como el p,p´DDE con el consumo de huevos y legumbres de las madres durante el embarazo, el p,p´DDT con el consumo de vegetales frescos, el lindano con el marisco, el mirex con las aves y el metoxicloro con el consumo de legumbres.

11. Hasta que no se aclaren las dudas con respecto a la afinidad de los pesticidas con los diferentes componentes del material graso y otras sustancias que puedan retenerlos o transportarlos, podría ser arriesgado expresar los resultados referidos tan sólo al contenido graso. Por lo cual, en este trabajo se optó por expresar las concentraciones con y sin transformación por el contenido lipídico, para facilitar la revisión bibliográfica, no obstante, en el análisis estadístico se apostó por relacionar las diferentes variables de la encuesta con los niveles de los pesticidas expresados en ng/mL, habida cuenta del problema que la expresión en las otras unidades conlleva.

12. Se hace indispensable una mayor interacción entre el conocimiento científico y la comunidad en general, las normas que regulan el uso de estos compuestos orgánicos persistentes y acumulables son permisivas, pese a las evidencias de exposición y la sospecha de efectos que ésta genera en los seres vivos y en el medio ambiente. Este trabajo pone en evidencia las deficiencias de los mecanismos actuales de control de las sustancias químicas, y muestra, como una parte de la población, nada más nacer, recibe la herencia de “algo” que no han pedido y no sabemos que posibles repercusiones podrán traerles.

8. BIBLIOGRAFÍA

Abell, A., Ernst, E., Bonde, J.P. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 26: 492-500. (2000).

Ahlborg UG, Lipworth L, Titus-Emstoff L, Hsieh CC, Hanberg A, Baron J, Trichopoulos D, Adami HO. Organochlorine compounds in relation to breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis: an assessment of the biological and epidemiological evidence. *Crit. Rev. Toxicol.* 25(6): 463-531 (1995).

Alawi MA, Tamimi S, Jaghabir M. Storage of organochlorine pesticides in human adipose tissues of Jordanian males and females. *Chemosphere.* 38(12): 2865-73 (1999).

Albero B, Sanchez-Brunete C, Tadeo JL. Determination of endosulfán isomers and endosulfán sulfate in tomato juice by matrix solid-phase dispersion and gas chromatography. *J. Chromatogr A.* 1007 (1-2):137-143 (2003).

Andersen HR, Vinggaard Am, Rasmussen TH, Gjermansen IM, Bonefeld-Jorgensen EC. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 179:1-12 (2002).

Andersen HR, Andersson AM, Arnold SF, Autrup H; Barloed M, Beresford NA, Bjerregaard P, Christiansen LB. Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting chemicals. *Environ. Health. Perspect.* 107: 89-108 (1999).

Ando M, Hirano S, Itoh Y. Transfer of hexachlorobenzene (HCB) from mother to newborn baby through placenta and milk. *Arch. Toxicol* 56: 195-200 (1985).

Arbuckle TE, Sever LE. Pesticide exposures and fetal death: a review of the epidemiologic literature. *Crit. Rev. Toxicol.*, 28: 229-270 (1998).

Archibeque-Engle SL, Tessari ID, Winn DT, Keefe TJ, Nett TM, Zheng T. Comparison of organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl residues in human breast adipose tissue and serum. *J Toxicol Environ Health.* 52(4): 285-293 (1997).

Arrebola FJ, Martinez Vidal JL, Fernandez-Gutierrez A. Excretion study of endosulfan in urine of a pest control operator. *Toxicol Lett.* 107(1-3):15-20 (1999).

Arrebola, F.J., Egea-Gonzalez, F.J., Moreno, M., Fernandez-Gutierrez, A., Hernandez-Torres, M.E., Martinez-Vidal, J.L. Evaluation of endosulfan residues in vegetables grown in greenhouses. *Pest. Manag. Sci.* 57: 645-652 (2001).

Ashford N, Miller CS. Low-Level Chemical Exposures: A Challenge for Science and Policy *Environ. Sci. Tech.* 32: 508-509(1998) .

ATSDR. Toxicological Profile for Hexachlorobenzene. Atlanta, GA:Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1996).

ATSDR. ToxFAQs™ for Mirex y clordecona (1996).

ATSDR. ToxFAQs for Endrin (1997).

ATSDR. ToxFAQs™ for Aldrin/Dieldrin (2002).

Badia-Vila M, Ociepa M, Mateo R, Guitart R. Comparison of residue levels of persistent organochlorine compounds in butter from Spain and from other european countries. *J Environ. Sci. Health* 35: 201-210 (2000).

Banerjee BD, Hussain QZ. Effect of sub-chronic endosulfan exposure on humoral and cell mediated immune responses in albino rats. *Arch. Toxicol.* 59: 279-284 (1986).

Baranowska I. Lead and cadmium in human placentas and maternal and neonatal blood (in a heavily polluted area) measured by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Occup. Environ. Med*; 52:229-32 (1995).

Bauer MK, Harding JE, Bassett NS, et al. Fetal growth and placental function. *Mol. Cell. Endocrinol* 140:115-20 (1998).

Beard J, Westley-Wise V, Sullivan G. Exposure to pesticides in ambient air. *Aust. J Publico Health.* 19(4): 357-362 (1995).

Béland FA and Poirier MC. Significance of DNA adduct studies in animal models for cancer molecular dosimetry and risk assessment. *Environ. Health Perspect*, 99, 5-10 (1993).

Belinsky SA, Foley JF, White CM, Anderson MW and Maronpot RM. Dose-Response relationship between O-methylguanine formation in Clara cells and induction of pulmonary neoplasia in the rat by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Cancer Res.* 50,3772-3780 (1990).

Bentabol A, Garrido MD, Jodral M. Residual content of hexachlorobenzene in Spanish cheeses. *Bull Environ Contam Toxicol*. 53(6): 877-882 (1994).

Birnbaum LS. Endocrine effects of prenatal exposure to PCBs, dioxins, and other xenobiotics: implications for policy and future research. *Environ. Health Perspect*. 102 (8), 676-679 (1994).

Blackwood A, Wolff M, Rundle A, Estabrook LS, Endocrine A, Schnabel F, Mooney LA, Rivera M, Channing KM, Perera FP. Organochlorine compounds (DDE and PCB) in plasma and breast cyst fluid of women with benign breast disease. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 7(7): 579-583 (1998).

Blair A, Grauman DJ, Lubin JH, Fraumeni JF jr. Lung cancer and other causes of death among licensed pesticide applicators. *J. Natl. Cancer Inst.*, 71: 31-37 (1983).

Blasco C, Fernandez M, Pena A, Lino C, Silveira MI, Font G, Pico Y. Assessment of pesticide residues in honey samples from Portugal and Spain. *J Agric Food Chem*. 51(27):8132-8138. (2003).

Blasco C, Lino CM, Pico Y, Pena A, Font G, Silveira MI. Determination of organochlorine pesticide residues in honey from the central zone of Portugal and the Valencian community of Spain. *J. Chromatogr. A*; 1049 (1-2): 155-60 (2004).

Boereboom FT, van Dijk A, van Zoonen P, Meulenbelt J. Nonaccidental endosulfan intoxication: a case report with toxicokinetic calculations and tissue concentrations. *J Toxicol Clin Toxicol*. 36(4): 345-352 (1998).

Botella B. Pesticidas organoclorados en mujeres afectadas de cáncer de mama: evaluación del efecto estrogénico. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (2000).

Botella B, Crespo J, Rivas A, Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Olea N. Organochlorine pesticides in women from Granada and Almería. *Environ Research* (2003).

Botella B, Crespo J, Rivas A, Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Olea N. Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ. Res*. 96(1):34-40 (2004).

Branum AM, Collman GW, Correa A, Keim SA, Kessel W, Kimmel CA, et al. The National Children's Study of environmental effects on child health and development. *Environ. Health Perspect* 111:642-646.

Brede C, Fjeldal P, Skjevrak I, Herikstad H. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit Contam.* (7):684-689. (2003).

Brotóns JA. Análisis químico y biológico (E-Screen) de contaminantes con actividad estrogénica. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (1994).

Brotóns 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).

Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM, Burmeister LF, Van Lier SF, Dick F. Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res.*, 50: 6585-6591 (1990).

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): 881-893 (1978).

Burse VW, Najam AR, Williams CC, Korver MP, Smith BF Jr, Sam PM, Young SL, Needham LL. Utilization of umbilical cords to assess in utero exposure to persistent pesticides and polychlorinated biphenyls. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 10 (6Pt 2): 776-88 (2000).

Campoy C, Jimenez M, Olea-Serrano MF, Moreno-Frias M, Canabate F, Olea N, Bayes R, Molina-Font JA. Analysis of organochlorine pesticides in human milk: preliminary results. *Early Hum Dev.* 65: 183-190 (2001).

Carlberg CE, Möller L, Paakki P, Kantola M, Stockmann H, Purkunen R, et al. DNA adducts in human placenta as biomarkers for environmental pollution, analysed by the 32P-HPLC method. *Biomarkers*; 5:182-91 (2000).

Carson R. *Silent Spring.* Houghton Mifflin Company (1962).

Carreño J. Exposición de hombres jóvenes a compuestos tóxicos persistentes y bioacumulables en el sureste peninsular. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (2005).

Cerrillo I, Fernandez MF, Rivas A, Olea-Serrano F, Molina-Molina JM, Araque P, Martinez-Vidal JL, Olea N. Assessment of total effective xenoestrogen burden in adipose tissue and identification of chemicals responsible for the combined estrogenic effect. *Anal Bioanal Chem.* 379(1): 163-170 (2004).

Cerrillo I, Granada A, Lopez-Espinosa MJ, Olmos B, Jimenez M, Cano A, Olea N, Fatima Olea-Serrano M. Endosulfan and its metabolites in fertile women, placenta, cord blood, and human milk. *Environ Res.* 98(2): 233-239 (2005a).

Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Ibarluzea J, Exposito J, Torne P, Laguna J, Pedraza V, Olea N. Environmental and lifestyle factors for organochlorine exposure among women living in Southern Spain. *Chemosphere.* (2005b).

Cok I, Donmez MK, Karakaya AE. Levels and trends of chlorinated pesticides in human breast milk from Ankara residents: comparison of concentrations in 1984 and 2002. *Bull Environ Contam Toxicol.* 72(3): 522-9 (2004)

Colborn T, Clement C. "Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The wildlife/Human Connection". Princeton Scientific Publishing, Princeton, N.J. (1992).

Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effect of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ. Health Perspect.*, 101: 378-384 (1993).

Conde C, Maluenda C, Arrabal C. Organochlorine residues in human milk in Spain. Polychlorinated biphenyls (PCBs) from 1988 to 1991. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 51(6): 832-837 (1993).

Contantini AS, Miligi L, Kriebel D, Ramazzotti V, Rodella S, Scarpi E, Stagnaro E, Tumino R, Fontana A, Masala G, Viganò C, Vindigni C, Crosignani P, Benvenuti A, Vineis P. A multicenter case-control study in Italy on hematolymphopietic neoplasms and occupation. *Epidemiology.* 12: 78-87 (2001).

COM706. Comisión de las Comunidades Europeas. Estrategia comunitaria en material de alteradores endocrinos (Sustancias de las que se sospecha interfieren en los sistemas hormonales de seres humanos y animales). Bruselas. 1999.

Cooper GS, Martin SA, Longnecker MP, Sandler DP, Germolec DR. Associations between plasma DDE levels and immunologic measures in African-American farmers in North Carolina. *Environ. Health Perspect.* 112(10): 1080-1084 (2004).

Collier AC, Tingle MD, Keelan JA, Paxton JW, Mitchell MD. A highly sensitive fluorescent microplate method for the determination of UDP-glucuronosyl transferase activity in tissues and placental cell lines. *Drug. Metab. Dispos;* 28:1184-6 (2000).

Collier AC, Tingle MD, Paxton JW, Mitchell MD, Keelan JA. Metabolizing enzyme localization and activities in the first trimester human placenta: the effect of maternal and gestational age, smoking and alcohol consumption. *Human. Reprod;* 17:2564-72 (2002).

Collier AC, Ganley NA, Tingle MD, Blumenstein M, Marvin KW, Paxton JW, et al. UDP-glucuronosyltransferase activity, expression and cellular localization in human placenta at term. *Biochem. Pharmacol;* 63:409-19 (2002).

Coscolla R. Residuos de plaguicidas en alimentos vegetales. Ediciones Mundi-Prensa (1993).

Covaci, A., Hura, C., Schepens, P. Selected persistent organochlorine pollutants in Romania. *Sci. Total Environ.* 280: 143-152 (2001).

Crespo J. Análisis de pesticidas organoclorados en mujeres de Granada y Almería. Evaluación del efecto estrogénico. Universidad de Granada (2001).

Cruz S, Lino C, Silveira MI. Evaluation of organochlorine pesticide residues in human serum from an urban and two rural populations in Portugal. *Sci Total Environ.* 317(1-3): 23-35 (2003).

CSIC. Índice Huelva2. Segundo informe del estudio que coordina el consejo superior de Investigaciones científicas sobre el diagnóstico ambiental y sanitario de al ría de Huelva. Consulted on www.csic.es/hispano/huelva2

Cullen MR, Chemiack MG, Rosenstock L. Occupational medicine (2). *N. Engl. J. Med.* 322: 675-683 (1990).

Cummings AM, Metcalf JL. Mechanisms of the stimulation of rat uterine peroxidase activity by methoxychlor. *Reprod. Toxicol.* 8(6): 477-86 (1994).

Cummings AM, Metcalf JL. Effects of estrogen, progesterone, and methoxychlor on surgically induced endometriosis in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 27(2): 287-290 (1995a).

Cummings AM. Methoxychlor as a model for environmental estrogens. *Crit. Rev. Toxicol.* 27(4): 367-379 (1997).

Cummings AM, Metcalf JL. Methoxychlor regulates rat uterine estrogen-induced protein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 130(1): 154-160 (1995b).

Charnley G, Putzrath RM. Children's health, susceptibility and regulatory approaches to reducing risks from chemical carcinogens. *Enviro. Health. Perspect* 109; 187-193 (2001).

Chowdhury AR, Venkatakrishna-Bhatt B, Gautam AK. Testicular changes of rats under lindane treatment. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 38: 154-156 (1987).

Chugh SN, Dhawan R, Agrawal N, Mahajan SK. Endosulfan poisoning in Northern India: a report of 18 cases. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 36: 474-477 (1998).

Delgado Cobos P, Vazquez Prieto C, Ledesma Diaz MJ. Evaluación de la exposición dérmica y respiratoria a endosulfan y captan en invernaderos. *Salud y Trabajo*, 103:20-26 (1994).

Devoto E, Kohlmeir L, Heeschen W. Some dietary predictors of plasma organochlorine concentrations in an elderly German population. *Arch. Environ. Health* 53, 147-155 (1998).

Deutch B, Hansen JC. High human plasma levels of organochlorine compounds in Greenland. Regional differences and lifestyle effects. *Dan. Med. Bull.* 47(2):132-7 (2000).

Dich J, Zahm SH, Hanber A, Adami HO. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control.* 8 (3): 420-43 (1997).

Diwan Ba, Riggs CW, Logsdon D, Haines DC, Olivero Oa, Rice JM, et al. Multiorgan transplacental and neonatal carcinogenicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol*; 161:82-89 (1999).

DOGC. Número 1009, del 27 de junio de 1988

Doong RA, Lee CY, SUD YC. Dietary intake and residues of organochlorine pesticides in foods from Hsinchu, Taiwan. *J AOAC Int.* 82(3): 677-82 (1999).

Dorea JG, Cruz-Granja AC, Lacayo-Romero ML, Cuadra-Leal J. Perinatal metabolism of dichlorodiphenyldichloroethylene in Nicaraguan mothers. *Environ. Res.*; 86:229-37 (2001).

Dorough H.W. Metabolisms of insecticides by conjugation reactions. En: *Differential Toxicities of Insecticides and Halogenated Aromatics*. F. Matsumura (Ed.). *Int. Encyl. Pharmacol. Ther.*, Sect. 113, Pergamon, New York. 291-330 (1984).

Eckenhausem FW, Bennet D, Beynon KI, Elgar KE. Organochlorine pesticides concentrations in perinatal samples from mothers and babies. *Arch. Environ. Pollut* 84:79-87 (1981).

Economides DL, Nicolaidis KH, Gahl WA, Bernardini I, Evans MI. Plasma amino acids in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am.J.Obstet Gynecol* 161:1219-27(1989).

Ecobichon DJ. Toxic effects of pesticides. En: *Toxicology. The Basic Science of Poisons*. M.O. Amdur, J. Doull, C.D. Kiaassen (Eds.). Pergamon Press, New York. 565-622 (1996).

Endosulfan Preliminary Dossier, Umweltbundesamt, Berlin,p. 55. (2003).

EPA RED FACTS. October 2000.

Elissalde MB Jr, Clark DE. Testosterone metabolism by hexachlorobenzene-induced hepatic microsomal enzymes. *Am. J Vet. Res.* 40(12): 1762-1766 (1979).

Eriksson M, Karlsson M. Occupational and other environmental factors and multiple myeloma: a population based case-control study. *Br. J. Ind. Med.*, 49: 95-103 (1992).

Ernst J, Wamer MB, Morgan A, Townes BD, Eiler J, Coppel DB. Factor analysis of the Wechsler Memory Scale: is the associate learning subtest an unclear measure? *Arch. Clin. Neuropsychol.*1(4): 309-314 (1986).

Espigares M, Coca C, Fernandez-Crehuet M, Moreno O, Bueno A, Galvez R. Pesticida concentrations in the waters from a section of the Guadalquivir river basin, Spain. *Environ Toxicol Water Qual* 12: 249-256 (1997).

Everson RB, Randerath E, Santella RM, Cefalo RC, Avitts TA, Randerath K. Detection of smoking-related covalent DNA adducts in human placenta. *Science*;231:54-7 (1986).

Falcon M, Vinas P, Osuna E, Luna A. Environmental exposures to lead and cadmium measured in human placenta. *Arch. Environ. health*; 57:598-602 (2002).

Falcon M, Olivaj, Osuna E, Barba A, Luna A. HCH and DDT residues in human placentas in Murcia (Spain). *Toxicology*, 195: 203-208 (2004).

Fattore E, Fanelli R, La Vecchia C. Persistent organic pollutants in food: public health implications. *J. Epidemiol. Community Health*. 56: 831-832 (2002).

Fenske RA, Kedan G, Lu C, Fisker-Andersen JA, Curl CL. Assessment of organophosphorous pesticide exposures en the diets of preschool children in Washington State. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.*, 12: 21-28 (2002).

Fernandez-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).

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. Significado biológico y análisis de la carga estrogénica total efectiva. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (2001).

Ferrer A, Bona MA, Castellano M, To-Figueras J, Brunet M. Organochlorine residues in human adipose tissue of the population of Zaragoza (Spain). *Bull Environ Contam Toxicol*. 48:561-6 (1992).

Fisher S.W. Changes in the toxicity of three pesticides as a function of environmental pH and temperature. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 46: 197-202(1991).

Foster WG, Jarrell JF, Yuoglai EV, wedw MG, Arnold DL, Jordan S. An overview of some reproductive toxicology studies conducted at health Canada. *Toxicol. Ind. Health* 12(3-4): 447-459 (1996).

Frenich AG, Pablos Espada MC, Martinez Vidal JL, Molina L. Broad-spectrum determination of pesticides in groundwater by gas chromatography with electron capture detection, nitrogen-phosphorus detection, and tandem mass spectrometry. *J AOAC Int*. 84(6): 1751-1762 (2001).

Gale WL, Patino R, Maule AG. Interaction of xenobiotics with estrogen receptors alpha and beta and a putative plasma sex hormone-binding globulin from channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *Gen. Comp. Endocrinol*. 136(3): 338-345 (2004).

Ganapathy V, Prasad PD, Ganapathy ME, Leibach FH. Placental transporters relevant to drug distribution across the maternal-fetal interface. *J. Pharmacol. Exp. Ther*; 294:413-20 (2000).

Ganapathy V, Prasad PD, Ganapathy ME, Leibach FH. Drugs of abuse and placental transport. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*; 38:99 – 110 (1999).

Garcia-Repetto R, Soria ML, Gimenez MP, Menendez M, Repetto M. Deaths from pesticide poisoning in Spain from 1991 to 1996. *Vet Hum Toxicol.*;40(3):166-8 (1998).

Garrido MD, Bentabol A, Jodral M, Pozo R. HCB levels in Spanish sterilized milk. *Bull Environ. Contam. Toxicol.* 53(4): 524-527 (1994).

Gold B, Brunk G. Metabolism of 1,1,1-trichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)- ethane and 1,1-dichloro-2,2bis(p-chlorophenyl) ethane in the mouse. *Chem. Biol. Interact.* 41, 327-339 (1982).

Golfinopoulos SK, Nikolaou AD, Kostopoulou MN, Xilourgidis NK, Vagi MC, Lekkas DT. Organochlorine pesticides in the surface waters of Northern Greece. *Chemosphere* 50: 507-516 (2003).

Gocmen A, Peters HA, Cripps DJ, Bryan GT, Morris CR. Hexachlorobenzene episode in Turkey. *Biomed Environ Sci.* 2(1): 36-43 (1989).

Gormley KL, Teather KL. Developmental, behavioral, and reproductive effects experienced by Japanese medaka (*Oryzias latipes*) in response to short-term exposure to endosulfan. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 54(3): 330-338 (2003).

Gray LE Jr, Ostby JS, Kelce WR. Developmental effects of an environmental antiandrogen: the fungicide vinclozolin alters sex differentiation of the male rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 129(1): 46-52 (1994).

Gupta PK, Gupta RC. Pharmacology, toxicology and degradation of endosulfan. *A Review Toxicol.* 13: 115-130 (1979).

Hakkola J, Raunio H, Purkunen R, Pelkonen O, Saarikoski S, Cresteil T, et al. Detection of cytochrome P450 gene expression in human placenta in first trimestre of pregnancy. *Biochem. Pharmacol.*; 52:379-83 (1996).

Hakkola J, Pasanen M, Hukkanen J, Pelkonen O, Mäenpää J, Edwards RJ, et al. Expression of xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 forms in human full.term placenta. *Biochem Pharmacol.*; 51: 403-11 (1996).

Hakkola J, Pelkonen O, Pasanen M, Raunio H. Xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 enzymes in the human fetoplacental unit: role in intrauterine toxicity. *Crit. Rev. Toxicol.*; 28:35-72 (1998).

Hansen LG. Stepping backward to improve assessment of PCB congener toxicities. *Environ. Health Perspect.* 106 (1): 171-89 (1998).

Hansen C, Asmussen I, Autrup H. Detection of carcinogen-DNA adducts in human fetal tissues by the 32P-postlabeling procedure. *Environ. Health Perspect.*; 99:229-31 (1993).

Hardell L, Eriksson M. The association between soft tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids. A new case-referent study. *Cancer*, 62: 652-656 (1988).

Hardell L, Näsman A, Ohlson CG, Fredrikson M. Case-control study on risk factors for testicular cancer. *Int.J. Oncol* 13:1299-1303 (1998).

Hardell L, Lindstrom G, Van Bavel B, Hardell K, Linde A, Carlberg M, Lieljegren G. Adipose tissue concentrations of dioxins and dibenzofurans, titers of antibodies to Epstein-Barr virus early antigen and the risk for non-Hodgkin lymphoma. *Environ.* 87: 99-107(2001).

Hardell L, Van Bavel B, Lindström G, Carlberg M, Dreifaldt AC, Wijkström H, Starkhammar H, Eriksson M, Hallquist A, Kolmert T. Increased Concentrations of Polychlorinated Biphenyls, Hexachlorobenzene, and Chlordanes in mothers of men with Testicular Cancer; 111 (7), 930-934 (2003).

Hattarty P, Abramovich DR, Page K. The effect of maternal smoking and ethanol on fatty acid transport by the human placenta. *Br. J. Nutr*; 87:247-52 (2002).

Hayes JR, Wayland J, Laws R, Edward JR. Handbook of Pesticide Toxicology. Vol. 1. Academic Press, Inc. San Diego, California, 1991.

Hernández LM, Fernández MA, Jiménez B, González MJ. Organochlorine pollutants in meats and cows milk from Madrid (Spain). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 52: 246-53 (1994).

Hernández F, Serrano R, Miralles MC, Font N. Gas liquid chromatography and enzyme-linked immune sorbent assay in pesticide monitoring of surface water from the Western Mediterranean (Comunidad Valenciana, Spain) *Cromatographia* 42:151-158 (1996).

Hernandez, F., Pitarch, E., Serrano, R., Gaspar, J.V., Olea, N. Multiresidue determination of endosulfan and metabolic derivatives in human adipose tissue using automated liquid chromatographic cleanup and gas chromatographic analysis. *J. Anal. Toxicol.* 26: 94-103 (2002).

Herrera A, Arino A, ConcheUo P, Lazaro R, Bayarri S, Perez-Arquillue C, Garrido MD, Jodral M, Pozo R. Estimates of mean daily intakes of persistent organochlorine pesticides from Spanish fatty foodstuffs. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 56(2): 173-177 (1996).

Herrera A, Arino A, Conchello MP, Lazaro R, Bayarri S, Yague C, Peiro JM, Aranda S, Simon MD. Red-legged partridges (*Alectoris rufa*) as bioindicators for persistent chlorinated chemicals in Spain. *Arch Environ Contam Toxicol* 38:114-20 (2000).

Hoppin JA. Male reproductive effects of phthalates: an emerging picture. *Epidemiology.* 14(3): 259-260. (2003).

Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur. J Pediatr. Surg.* 10(5): 304-309 (2000).

Hoyer AP, Jorgensen T, Fritz R, Grandjean P. Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study. *BMC Cancer*. 1-8 (2001).

Huang Q, Huang X. The effect of benzene hexachloride on mouse sperm. *Zhejiang Yike Daxue Xuebao* 16: 9-12 (1987).

Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 337: 1253-1258 (1997).

Hura C, Leanca M, Rusu L, Hura BA. Risk assessment of pollution with pesticides in food in the Eastern Romania area (1996-1997). *Toxicol. Lett.* 107 (1-3):103-7 (1999).

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).

Iyengar GV, Rapp A. Human placenta as a "dual" biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3. Toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements. *Sci. Total. Environ.* 280 (1-3), 221-238 (2001).

Jaga K, Dharmani C. Global surveillance of DDT and DDE levels in human tissues. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 16: 7-20 (2003).

Jacobson JL, Fein GG, Jacobson SW, Schwartz PM, Dowler JK. The transfer of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs) across the human placenta and into maternal milk. *Am.J. Public. Health.* 74: 378-379 (1984)

Jacobson JL, Jacobson SW. A 4-year followup study of children born to consumers of Lake Michigan fish. *J. Great Lakes Res;* 19 (4): 776-783 (1993).

Ji BT, Silverman DT, Stewart PA; Blair A, Swanson GM, Baris D, Greenberg RS, Hayes RB, Brown LM, Lillemoe KD, Schoengerg JB, Pottern LM, Schwartz AG, Hovver RN. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am. J. Ind. Med.*, 39: 92-99 (2001).

Jiménez M. Análisis de pesticidas organoclorados en medios biológicos de madres lactantes y su relación con la dieta. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (2000).

Jin L, Tran DQ, Ide CF, McLachlan JA, Arnold SF. Several synthetic chemicals inhibit progesterone receptor-mediated transactivation in yeast. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 233: 139-146 (1997).

Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP. A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ Health Perspect.* 103(6): 582-7 (1995).

Jorgenson JL. Aldrin and Dieldrin: a review of research on their production, environmental deposition and rate, bioaccumulation, toxicology and epidemiology in the United States. *Environ. Health Perspec.* 109: 113139 (2001).

Kaphalia BS, Takroo R, Mehrotra S, Nigam U, Seth TD. Organochlorine pesticides residues in different Indian cereals, pulses, spices, vegetables, fruits, milk, butter, Deshi ghee, and edible oils. *J Assoc Off Anal Chem.* 73: 509-512 (1990).

Kalantzi OI, Alcock RE, Johnston PA, Santillo D, Stringer RL, Thomas GO, Jones KC. The global distribution of PCBs and organochlorine pesticides in butter. *Environ. Sci. Technol.* 35: 1013-1018 (2001).

Kang JH, Kito K, Kondo F. Factors influencing the migration of bisphenol A from cans. *J.Food.Prot* 66;1444-1447 (2003).

Kang HG, Jeong SH, Cho JH, Kim DG, Park JM, Cho MH. Chlropyrifos-methyl shows anti-androgenic activity without estrogenic activity in rats. *Toxicology.* 1;199(2-3):219-30 (2004).

Kanja LW, Skaare Ju, Ojwang SBO, Maitai CK. A comparison of organochlorine pesticide residues in maternal adipose tissue, maternal blood, cord blood, and human milk from mother/infant pairs. *Arch.Environ.Contam. Toxicol* 22 :21-24 (1992).

Kantola M, Purkunen R, Kroger P, Tooming A, Juravskaja J, Pasanen M, et al. Accumulation of cadmium, zinc, and copper in maternal blood and developmental placental tissue:differences between Finland, Estonia, and St. Petersburg. *Environ.Res*;83:54-66 (2000).

Karl Pi, Gordon BH, Lieber CS, Fisher SE. Acetaldehyde production and transfer by the perfused human placental cotyledon. *Science*; 242-273-5 (1988).

Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM. Persistent DDT metabolite p,p'DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 375 :581-585 (1995).

Kelce WR, Wilson EM. Environmental antiandrogens: developmental effects, molecular mechanisms, and clinical implications. *J Mol. Med.* 75(3): 198-1207 (1997).

Klein D, Dillon JC, Jirou-Najou JL, Gagey MJ, Debry G. Cinetique d'e1imination des composés organochlorés au cours de la première semaine d'allaitement maternel. *Food and chemical toxicology.* 24 : 869-873 (1986).

Klopov VP. Persistent organic compounds in women residing in the Russian Arctic. *Int. J. Circumpolar Health*; 57 duppl 1:555-60 (1998).

Klotz DM, Ladlie BL, Vonier PM, Mclachlan JA, Arnold SF. O,p'DDT and its metabolites inhibit progesterone-dependent responses in yeast and human cells. *Mol. Cell Endocrinol* 129:63-71 (1997).

Kobayaski M, Nagayama T, Takano I, Ito M, Tamura Y, Tateishi Y, Kimura N, Kitayama K, Yasuda K, Saito K. Survey of pesticide residues in baby foods (1996.4-1998.6). *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 42: 283-288 (2001).

Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R, Becher H, Bertazzi PA, Bueno-de-Mesquita HB, Coggon D, Green L, Johnson E, Littorin M, y col. Soft tissue sarcoma and non Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology*. 6: 396-402 (1995).

Koifman S, Koifinan RJ, Meyer A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, 18: 435-445 (2002).

Korricks SA, Chen C, Damokosh AI, Ni J, Liu X, Cho SI, Altshul L, Ryan L, Xu S. Association of DDT with spontaneous abortion: a case-control study. *Ann. Epidemiol.* 11 (7), 491-496 (2001).

Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelmann J, Orentreich N. Breast cancer and serum organochlorines: A prospective study among white, black and Asian women. *J Natl. Cancer Inst.* 86: 589-599 (1994).

Kristoforovic-Ilic M. Pesticides and the environment. *Med. Pregl.* Nov-Dec; 57 (11-12):523-35 (2004).

Kunisue T, Someya M, Monirith I, Watanabe M, Tana TS, Tanabe S. Occurrence of PCBs, organochlorine insecticides, tris(4-chlorophenyl)methane, and tris(4-chlorophenyl)methanol in human breast milk collected from Cambodia. *Int J Food Sci Nutr.* 55(3):215-21 (2004).

Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 120: 1-82 (1991).

Lagueux J, Pereg D, Ayotte P, Dewailly E, Poirier GG. Cytochrome P450 CYP1A1 enzyme activity and DNA adducts in placenta of women environmentally exposed to organochlorine. *Environ. Res*; 80:369-82 (1999).

Landen F, Neas LM, Spiegelman D, Hankinson SE, Willet WC, Ireland K, Wolff MS, Hunter DJ. Predictors of plasma concentration of DDE and PCBs in a group of us women. *Environ. Health Perspect.* 107, 75-81 (1999).

Laug EP, Kunze FM, Prickett CS. "Occurrence of DDT in human fat and milk". *Arch. Ind. Hyg*; 3:245-246 (1951).

Lazaro R, Herrera A, Ariño A, Conchello MP, Bayarri S. Organochlorine pesticide residues in total diet samples from Aragón (Northeastern Spain). *J Agric. Food Chem.* 44: 2742-2747 (1996).

Le TN, Johansson A. Impact of chemical warfare with Agent Orange on women's reproductive lives in Vietnam: a pilot study. *Reprod. Health Matters*, 9:156-164 (2000).

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).

Long GL, Winefordner JD. Limit of detection. A closer look at the IUPAC definition. Anal. Chem.55: 712-724 (1983).

Longnecker MP, Rogan WJ, Lucier G. The human health effect of DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) and PCBS (polychlorinated biphenyls) and an overview of organochlorines in public health. Annu. Rev. Public Health.18: 211-44 (1997).

Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. JAMA. 260:652-656 (1998).

Longnecker MP, Klebanoff MA, Zhou H, Brock JW. Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. Lancet 14 (358), 110-114 (2001).

Longnecker MP, Rogan WJ. Persistent organic pollutants in children. Pediatr. Res. 50,322-323 (2001).

López-Carrillo L, Blair A, López-Cervantes M, Cebrián M, Rueda C, Reyes R, Mohar A, Bravo J. Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: A case-control study from Mexico. Cancer Res. 57: 3728-3732 (1997).

López-Carrillo L, Torres-Sánchez L, López-Cervantes M, Blair A, Cebrián ME, Uribe M. The adipose tissue to serum dichlorodiphenyltrichloroethane (DDE) ratio: some methodological considerations. Environ. Res. 81(2): 142-5 (1999).

López-Carrillo L, Torres-Sánchez L, Moline J, Ireland K, Wolff MS. Breast-feeding and serum p,p'-T levels among Mexican women of childbearing age: a pilot study. Environ. Res. 87, 131-135 (2001).

López-Navarrete E. Exposición a xenobióticos estrogénicos y alteraciones congénitas de la anatomía del aparato genital masculino. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (2001).

Lynge E. Cancer incidence in Danish phenoxy herbicide workers, 1947-1993. Environ health perspect., 2: 83-88 (1998).

Maier-Bode H. Properties, effect residues and analytics of the insecticide endosulfan. Residue Rev. 22: 1-44 (1968).

Marafic EM, Maraficl, Emery SJ, Waters R, Jones NJ. Biomonitoring the human population exposed to pollution from the oil fires in Kuwait: analysis of placental tissue using (32)P-postlabeling. Environ. Mol. Mutagen; 36:274-82 (2000).

Martí J, Antó JM, Santamaria J, Grimalt JO, Olea N, Porta M. Documentos de la IV conferencia sobre disruptores endocrinos (Barcelona 26-27. 11. 1999) *Quadern CAPS* 29: 5-67 (2000).

Martinez Montero E, Romanos Lezcano A, Praena Crespo M, Repetto Jimenez M, Martinez Ruiz D. Compuestos organoclorados: relación de niveles sanguíneos en madres y recién nacidos y en leche materna con parámetros maternos y lactantes. Estudio en la provincia de Huelva. *An Esp Pediatr*; 38 (6):493-8 (1993).

Martinez Montero E, Romanos Lezcano A, Praena Crespo M, Repetto Jimenez M, Martinez Ruiz D. Compuestos organoclorados: niveles sanguíneos en madres, recién nacidos y lactantes, en leche materna y de fórmula. Estudio en la provincia de Huelva. *An.Esp. Pediatr*; 39 (1): 46-52 (1993).

Martinez Vidal, J.L., Moreno Frias, M., Garrido Frenich, A., Olea-Serrano, F., Olea, N. Determination of endocrine-disrupting pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum by GC-ECD and GC-MS-MS and evaluation of contributions to the uncertainty of the results. *Anal. Bioanal. Chem.* 372: 766-75 (2002).

Matsumura F. *Toxicology of Insecticides.* New York:Plenum (1985;8).

Matsumura F. *Toxicology of Insecticides.* New York:Plenum (1975)

McDougall D, Amore FJ, Cox GV, Crosby DG. Guidelines for data acquisition and data quality evaluation in environmental chemistry. *Anal Chem* 52: 2242-2249 (1980).

McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, Robson D, Skinnider LF, Choi NW. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 10: 1155-1163(2001).

Miller WR, Sharpe RM. Environmental oestrogens and human reproductive cancers. *Endocrine-related cancer* 5:69-96 (1998).

Mohammed A, Eklund A, Ostlund-Lindqvist AM, Slanina P. Distribution of toxaphene, DDT, and PCB among lipoprotein fractions in rat and human plasma. *Arch. Toxicol* 64:567-571 (1990).

Moysich KB, Ambrosone CB, Mendola P, Kostyniak PJ, Greizerstein HB, Vena JE, Menezes RJ, Swede H, Shields PG, Freudenheim JL. Exposures associated with serum organochlorine levels among postmenopausal women from western New York State. *Am. J. md. Ind.*, 41: 102-110 (2002).

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).

Muñoz-de-Toro M, Beldoménico HR, García SR, Stoker C, De Jesús JJ, Beldoménico PM, Ramos JG, Luque EH. Organochlorine levels in adipose tissue of women from a litoral region of Argentina.

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).

Murphy VE, Smith R, Giles WG, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta and fetus. *Endocrine Reviews.* Pendiente de publicación (2006).

Muscat JE, Britton JA, Djordjevic MV, Citron ML, Kemeny M, Busch-Devereaux E, Pittman B, Stellman SD. Adipose concentrations of organochlorine compounds and breast cancer recurrence in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 12(12): 1474-1478 (2003).

Mussalo-Rauhamaa H, Hasanen E, Pyysalo H, Antervo K, Kauppila R, Pantzar P. Occurrence of gamma-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. *Cancer* 66 (10): 1474-8 (1990).

Mussalo-Rauhamaa H. Partitioning and levels of neutral organochlorine compounds in human serum, blood cells, and adipose and liver tissue. *Sci Total Environ.* 15;103(2-3):159-75 (1991).

Nair A, Mandapati R, Dureja P, Pillai MKK. DDT and HCB load in mothers and their infants in Delhi, India. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 56:58-64 (1996).

Needham LL, Sexton K. Assessing children's exposure to hazardous environmental chemicals: an overview of selected research challenges and complexities. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 10;611-629 (2000).

Nerín C, Tornes AR, Domeno C, Cacho J. Absorption of pesticides on plastic films used as agricultural soil covers. *J. Agricultural food Chem* 44:4009-4014 (1996).

Noren K, Weistrand C, Karpe F. Distribution of PCB congeners, DDE, Hexachlorobenzene, and methylsulfonyl metabolites of PCB and DDE among various fractions of human blood plasma. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 37: 408-414 (1999).

Olaya-Contreras P, Rodriguez-Villamil J, Posso-Valencia HJ, Cortez JE. Organochlorine exposure and breast cancer risk in Colombian women. *Cad Saude Publica* 14 : 125-32 (1998).

Olea N, Olea-Serrano F. Estrogens and the environment. *Cancer Prevention J.* 5: 1-6 (1996a).

Olea N, Pulgar R, Pérez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, Pedraza V, Soto AM, Sonnenschein C. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ. Health Perspect.* 104: 298-305 (1996b).

Olea N, Pazos P, Exposito J. Inadvertent exposure to xenoestrogens. *Eur. J. Cancer. Prev. Suppl.* 1,17-23 (1998).

Olea N, Pazos P, Fernández M.F, Rivas A, Olea-Serrano F, Pedraza V. Phyto and mycoestrogens (Xenoestrogens) as a preventable cause of breast cancer. *Med. Biol. Environ. Int. J.* 27(1): 55-60 (1999a).

Olea N, Barba A, Lardelli P, Rivas A, Olea-Serrano F. Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. *Toxicol. Industrial Health* 15: 151-158 (1999b).

Olea N, Fernández MF, Araque P, Olea Serrano F. Perspectivas en disrupción endocrina. *Gac Sanit.* 16: 261-7 (2002).

O'Leary JA, Davies JE, Edmundson WF, Reich Ga. Transplacental passage of pesticides. *Am.J. Obstet Gynecol.* 1970; 107 (1): 65-8.

O'Leary JA, Davies JE, Feldman M. Spontaneous abortion and human pesticide residues of DDT and DDE. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 108 (8),1291-1292 (1970).

O'Leary JA, Davies JE, Edmundson WF, Feldman M. Correlation of prematurity and DDE levels in fetal whole blood. *Am.J. Obstet Gynecol;* 106:939 (1970).

Otludil B, Cengiz EI, Yildirim MA, Unver O, Unlu E. The effects of endosulfan on the great ramshorn snail *Planorbium corneum* (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).

Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin. Pharmacokinet;* 28:235-69 (1995).

Pandit GG, Sharma S, Srivastava PK, Sahu SK. Persistent organochlorine pesticide residues in milk and dairy products in India. *Food Addit. Contam.* 19: 153-157 (2002).

Pardio VT, Waliszewski KN, Landin LA, Bautista RG. Organochlorine pesticide residues in cow's milk from a tropical region of Mexico. *Food Addit Contam.* 20: 259-69 (2003).

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).

Parron T, Hernandez AF, Pla A, Villanueva E. Clinical and biochemical changes in greenhouse sprayers chronically exposed to pesticides. *Hum Exp Toxicol.* 15: 957-63 (1996).

Pasanen M. The expression and regulation of drug metabolism in human placenta. *Adv. Drug. Deliv. Rev;* 38: 81-97 (1999).

Pastrakuljic A, Derewlany LO, Knie B, Koren G. The effects of cocaine and nicotine on amino acid transport across the human placental cotyledon perfused in vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 294:141–6 (2000).

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: 265-270 (2000).

Payne J, Scholze M, Kortenkamp A. Mixtures of four organochlorines enhance human breast cancer cell proliferation. *Environ Health Perspect.* 109: 391-7 (2001).

Penuela GA, Barceló D. Application of C-18 disks followed by gas chromatography techniques to degradation kinetics, stability and monitoring of endosulfan in water. *J. Chromatography* 795: 93-104 (1998).

Perera FP, Whyatt RM, Jedrychowski W, Rauh V, Manchester D, Santella RM, et al. Recent developments in molecular epidemiology: a study of the effects of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons on birth outcomes in Poland. *Am.J. Epidemiol.*; 147:309-14 (1998).

Perera F, Hemminki K, Jedrychowski W, Whyatt R, Campbell U, Hsu Y, et al. In utero DNA damage from environmental pollution is associated with somatic gene mutation in newborns. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.*; 11:1134-7 (2002).

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, Henderson LO, Needham LL. Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: effects of fasting and feeding. *Arch Environ. Contam. Toxicol.* 18 (4);495-500 (1989).

Piasek M, Blanusa R, Catón M, Kazantzis G, Mottet NK, Samiullah Y. Birth weight of children and cadmium accumulation in placentas of female nickel- cadmium (long-life) battery workers. *IARC. Sci. Publi.*; 257-62 (1992).

Polishuk ZW, Wassermann D, Wassermann M, Cucos S, Ron M. Organochlorine compounds in mother and fetus during labor. *Environmental Research* 13, 278-284 (1977).

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, Ruiz L, Jarrod M, Vioque J, Alguacil J, Martin P, Malats N, Ayude D. Concentrations of persistent toxic compounds in the Spanish population: a puzzle without pieces and the protection of public health. *Gac Sanit.* 16(3): 257-266 (2002).

Pozo Lora R, Polo Villar LM, Jodral Villarejo M, Herrera Marteache A. Hexachlorobenzene in Spanish margarines. *Rev Sanid Hig Publica (Madr).* 57(1-2): 75-80 (1983).

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>.

Procianoy RS and Scvartsman S. Blood pesticide concentration in mothers and their newborn infants. *Acta Pediatr Scand* 70:925-928 (1981).

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).

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).

Raaschou-Nielsen O, Pavuk M, Leblanc A, Dumas P, Philippe Weber J, Olsen A, Tjonneland A, Overvad K, Olsen JH. Adipose organochlorine concentrations and risk of breast cancer among postmenopausal Danish women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (1):67-74 (2005).

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).

Rhainds M, Levallois P, Dewailly E, Ayotte P. Lead, mercury, and organochlorine compound levels in cord blood in Québec, Canada. *Arch. Environ. Health;* 54 (1): 40-7 (1999).

Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jobling S, Sumpter JP. Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspec* 103: 1136-43 (1995).

Reichrtová E, Dorociak F, Palkovicova L. Sites of lead and nickel accumulation in the placental tissue. *Hum. Exp. Toxicol;* 17:176-81 (1998).

Reichrtová E, Ciznár P, Parchar V, Palkovicova L, Veningerová M. Cord serum immunoglobulin E related to the environmental contamination of human placentas with organochlorine compounds. *Environ. Health Perspectives;* 107 (11): 895-899 (1999).

Reynolds F, Knott D. Pharmacokinetics in pregnancy and placental drug transfer. *Oxf. Rev. Reprod. Biol.;* 11:389-449 (1989).

Ribas-Fito N, Sala M, Cardo E, Mazon C, De Muga ME, Verdu A, Marco E, Grimalt JO, Sunyer J. Association of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds with anthropometric measures at birth. *Pediatr. Res.;* 52 (2):163-7 (2002).

Ribas-Fito N, Cardo E, Sala M, De Muga Eulalia, Mazon C, Verdu A, Kogevinas M, Grimalt JO, Sunyer J. Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. *Pediatrics*; 111 (5 Pt 1):580-5 (2003).

Rice D, Barone S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ. Health Perspect*; 108:511-533 (2000).

Rivas A, Fernández MF, Cerrillo I, Ibarluzea J, Olea-Serrano MF, Pedraza V, Olea N. Human exposure to endocrine disruptors: standardisation of a marker of estrogenic exposure in adipose tissue. *APMIS* 109; 1-13 (2001).

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).

Rogan EJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M. Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J. Pediatr.* 109,335-341 (1986).

Rogan EJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl-dichloroethene (DDE) in human milk: effects of maternal factors and previous lactation. *Am. J. Public Health* 76, 172-177 (1986b)

Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environ Sci Technol.* 37(20):4543-53 (2003).

Rusiecki JA, Matthews A, Sturgeon S, Sinha R, Pellizzari E, Zheng T, Baris D. A correlation study of organochlorine levels in serum, breast adipose tissue, and gluteal adipose tissue among breast cancer cases in India. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14(5): 1113-24 (2005).

Ryan JJ, Mills P. Lipid extraction from blood and biological samples and concentrations of dioxin-like compounds. *Chemosphere.* 34(5-7):999-1009 (1997).

Rylander L, Stromberg U, Hagmar L. Decreased birthweight among infants born to women with a high dietary intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Scand. J. Work. Environ. Health*; 21 (5):368-75 (1995).

Safi JM. Association between chronic exposure to pesticides and recorded cases of human malignancy in Gaza Governorates (1990-1999). *Sci. Total Environ.*, 284: 75-84 (2002).

Sala M, Sunyer J, 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, Herrero C, To-Figueras J, Grimalt J. Association between serum concentrations of hexachlorobenzene and polychlorobiphenyls with thyroid hormone and liver enzymes in a sample of the general population. *Occup. Environ. Med.*, 58: 172-177(2001).

Sala M, Ribas-Fitó N, Cardo E, De Muga ME, Marco E, Mazón C, Verdú A, Grimalt JO, Sunyer J. Levels of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds in cord blood: exposure across placenta. *Chemosphere.*; 43:895-901(2001).

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 ACS, Mesquita SA, Oliveira-Silva JJ, Meyer A, Menezes MAC, Alves SR, Mattos RCO, Moreira JC, Wolff M. Dietary and reproductive determinants of plasma organochlorine levels in pregnant women in Rio de Janeiro. *Environmental Research* 91; 143-150 (2003).

Saxena MC, Siddiqui MK, Bhargava AK, Seth TD, Krishnamurti CR, Kutty D. Role of chlorinated hydrocarbon pesticides in abortions and premature labour. *Toxicology* 17 (3),323-331 (1980).

Saxena MC, Siddiqui MK, Seth TD, Krishna Murti CR, Bhargava AK, Kutty D. Organochlorine pesticides in specimens from women undergoing spontaneous abortion, premature of full-term delivery. *J.Anal.Toxicol.* 5 (1), 6-9 (1981).

Saxena MC, Siddiqui MK, Bhargava AK, Murti CRK, Kutty D. Placental transfer of pesticides in humans. *Arch.Toxicol* 48:127-134 (1981).

Saxena MC, Siddiqui MK, Seth TD, Murti CRK, Bhargava AK, Kutty D. Organochlorine pesticides in specimens from women undergoing spontaneous abortion, premature of full-term delivery. *J.Anal. Toxicol.* 5 (1), 6-9 (1981).

Scheele JS. A comparison of the concentrations of certain pesticides and polychlorinated hydrocarbons in bone marrow and fat tissue. *J Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 17(1): 65-68 (1998).

Schinas V, Ieotsinidis M, Alexopoulos A, Tsapanos V, Kondakis XG. Organochlorine pesticide residues in human breast milk from southwest greece: associations with weekly food consumption patterns of mothers. *Arch. Environ. Health*, 55: 411-417 (2000).

Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, Maerkel K, Henseler M, Gruetter M, Herzog I, Reolon S, Ceccatelli R, Faass O, Stutz E, Jarry H, Wuttke W, Lichtensteiger W. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters--an update. *Toxicology.* 205(1-2): 113-22 (2004).

Shaw Gm, Wasserman CR, O`Malley, Nelson V, Jackson RJ. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology*, 10: 60-66 (1999).

Shukla VK, Rastogi AN, Adukia TK, Raizada RB, Reddy DC, Singh S. Organochlorine pesticides in carcinoma of the gallbladder: a case-control study. *Eur. J. Cancer Prev.*, 10: 153-156 (2001).

Sibley C, Glazier J, D'Souza S. Placental transporter activity and expression in relation to fetal growth. *Exp. Physiol* 82:389-402 (1997).

Siddiqui Mk and Saxena MC. Placenta and milk as excretory routes of lipophilic pesticides in women. *Human Toxicol*; 4, 249-254 (1985).

Siddiqui Mk, Srivastava S, Srivastava SP, Mchrotra PK, Mathur N, Tandon I. Persistent chlorinated pesticides and intra-uterine foetal growth retardation: a possible association. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 76:75-80 (2003).

Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Carlsen E, Petersen PM, Giwercman A, Andersen AG, Jensen TK, Andersson AM, Muller J. Germ cell cancer and disorders of spermatogenesis: an environmental connection? *APMIS*. 106(1):3-11; discussion 12 (1998).

Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: new epidemiological evidence. *Int J Androl*. (4): 189-191 (2004).

Skaare JU, Tuveng JM, Sande HA. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in maternal adipose tissue, blood, milk, and cord blood from mothers and their infants living in Norway. *Arch. Environ. Contam. Toxicol*; 17 (1):55-63 (1988).

Smelt VA, Upton A, Adjaye J, Payton MA, Boukouvala S, Johnson N, et al. Expression of arylamine N-acetyltransferases in pre-term placentas and in human pre-implantation embryos. *Hum. Mol. Genet*; 9:1101-7 (2000).

Smit JW, Huisman MT, van Tellingen O, Wiltshire HR, Schinkel Ah. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J. Clin. Invest*; 104:1441-7.

Smith AG, Dinsdale D, Cabral JR, Wright AL. Goitre and wasting induced in hamsters by hexachlorobenzene. *Arch Toxicol* 60(5):343-349 (1987).

Smith AG. Chlorinated Hydrocarbons Insecticides. En : *Handbook of Pesticide Toxicology*. W.J. Hayes and E.R. Laws eds. Academic Press. San Diego. 731-916 (1991).

Sohoni P, Sumpter JP. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *J. Endocrinol*. 158: 327-39 (1998).

Sonnenschein C, Soto AM. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*, 65 (1-6):143-150 (1998).

Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C. The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environ. Health Perspect*. 102: 380-383 (1994).

Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernández MF, Olea N, Olea Serrano MF. The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ. Health Perspect.* 103 (3): 113-122 (1995).

Soto AM, Fernandez MF, Luizzi MF, Oles Karasko AS, Sonnenschein C. Developing a marker of exposure to xenoestrogen mixtures in human serum. *Environ. Health Perspect.* 105 (3): 647-54 (1997).

Spyker JA. Assessing the impact of low level chemicals on development: behavioral and latent effects. *Fed. Proc.* 34, 1835-1844 (1975).

Stanley EL, Hume R, Visser TJ, Coughtrie MW. Differential expression of sulfotransferase enzymes involved in thyroid hormone metabolism during human placental development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:5944-55 (2001).

Steinmetz R, Young PC, Caperell-Grant A, Gize EA, Madhukar BV, Ben-Jonathan N, Bigsby RM. Novel estrogenic action of the pesticide residue beta-hexachlorocyclohexane in human breast cancer cells. *Cancer Res.* 56(23): 5403-5409 (1996).

Stellman SD, Djordjevic MV, Muscat JE, Gong L, Bernstein D, Citron ML, White A, Kemeny M, Busch E, Nafziger AN. Relative abundance of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose tissue and serum of women in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7(6): 489-96 (1998).

Stresser DM, Kupfer D. Human cytochrome P450-catalyzed conversion of the proestrogenic pesticide methoxychlor into an estrogen. Role of CYP2C19 and CYP1A2 in O-demethylation. *Drug Metab. Dispos.* 26: 868-74 (1998).

Stubbs H, Harris J, Spear RC. A proportionate mortality analysis of California agricultural workers 1978-1979. *Am. J. Ind. Med.* 6: 305-320 (1984).

Swain WR. Effects of organochlorine chemicals on the reproductive outcome of humans who consumed contaminated Great Lakes fish: an epidemiologic consideration. *Journal of Toxicology and Environmental Health.* 33:587-639 (1991).

Tanabe M, Iciri I, Nagata N, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, et al. Expresión of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297: 1137-43 (2001).

Taylor PR, Lawrence CH, Hwang HL, Paulson AS. "PCBs: Influence of birthweight and gestation". *Am J Public Health.* 74: 1153-1154 (1984).

Tilson HA, Kodavanti PRS, Mundy WR, Bushnell PJ. Neurotoxicity of environmental chemicals and their mechanism of action. *Toxicol Lett.* 28; 102-103. 631-5 (1998).

Tilson HA. Developmental neurotoxicology of endocrine disruptors and pesticides: identification of information gaps and research needs. *Environ. Health Perspect.* 106,807-811 (1998).

To-Figueras J, Rodamilans M, Gomez J, Corbella J. Hexachlorobenzene residues in the general population of Barcelona (Spain). IARC Sci Publ. 77: 147-8 (1986).

To-Figueras J, Barrot C, Rodamilans M, Gómez-Catalán J, Torra M, Brunet M, Sabater F, Corbella J. Accumulation of hexachlorobenzene in humans: a long standing risk. Hum. Exp. Toxicol. 14: 20-23 (1995).

Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, Jegou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers R, McLachlan JA, Meyer O, Muller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek NE. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. Environ. Health Perspect. 104: 741-803 (1996).

Tsukino H, Hanaoka T, Sasaki H, Motoyama H, Hiroshima M, Tanaka T, Kabuto M, Niskar AS, Rubin C, Patterson DG Jr, Turner W, Needham L, Tsugane S. Associations between serum levels of selected organochlorine compounds and endometriosis in infertile Japanese women. Environ Res. May 28 (2005).

Turusov V, Rakitsky V, Tomatis L. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. Environ. Health Perspect. 110: 125-8 (2002).

Ulrich EM, Caperell-Grant A, Jung SH, Hites RA, Bigsby RM. Environmental xenoestrogen tissue concentrations correlated to biological responses in mice. Environ. Health Perspect. 109: 302-303 (2001).

Van de Plassche EJ, Schwegler AMGR, Rasenberg M and Schouten G. DDT in dicofol. Consulta en www.unece.org (Junio, 2003).

Valenzuela B. Determinación del efecto estrogénico de plaguicidas organoclorados. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (1996).

Van Ert M, Sullivan JB. Organochlorine pesticides. En; Hazardous Materials Toxicology. Clinical Principles of Environmental Health. Sullivan J.B. and Krieger G.R. eds. Baltimore: Williams & Wilkins, 1027-1052 (1992).

Van't Veer P, Lobbezoo IE, Martin-Moreno JM, guallar E, Gomez-Aracena J, Kardinaal AF, Kohlmeier L, Martin BC, Strain JJ, Thamm M, van Zoonen P, Baumann BA, Buttunen JK, KoK FJ. DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. BMJ 315 (7100): 81-5 (1997).

Van de Plassche EJ, Schwegler AMGR, Rasenberg M and Schouten G. DDT in dicofol. Consulta en www.unece.org (Junio, 2003).

Van Velsen FL, Danse LHJC, Van Leluwen FXR, Dormans JAMA, Van Logten MJ. The subchronic oral toxicity of the β -isomer of hexachlorocyclohexane in rats. Fundam. Appl. Toxicol. 6: 697-712 (1986).

Vidal JLM, González FJE, Glass CR, Galera MM, Cano MLC. Analysis of lindane, alpha-endosulfan, beta-endosulfan and endosulfan sulfate in greenhouse air by gas chromatography. *J Chromatography A* 765: 99-108 (1996).

Vidal JLM, Arrebola FJ, Fernándezgutierrez A, Rams MA. Determination of Endosulofan and Its Metabolites in Human Urine Using Gas-Chromatography Tandem Mass-Spectrometry. *Journal of Chromatography B.* 719: 71-78 (1998).

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).

Waalkes MP, Ward JM, Liu J, Diwan DA. Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* ;186:7-17 (2003).

Walker JB, Seddon L, McMullen E, Houseman J, Tofflemire K, Corriveau A, Weber JP, Mills C, Smith S, Oostdam JV. Organochlorine levels in maternal and umbilical cord blood plasma in Arctic Canada. *The Science of the Total Environment* 302; 27-52 (2003).

Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, Silva CS, Siliceo J. Carry-over of persistent organochlorine pesticides through placenta to fetus. *Salud pública de México;* 42:384-390 (2000).

Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, Siliceo J. Partitioning coefficients of organochlorine pesticides between mother blood serum and umbilical blood serum. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* Sep;65 (3):293-9 (2000).

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. *Environmental Contamination and Toxicology;* 40: 432-438 (2001).

Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, Silva CS, Siliceo J. Persistent organochlorine pesticide levels in maternal Blood serum, colostrum, and mature milk. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 68:324-331(2002).

Waliszewski SM, Gomez-Arroyo S, Infanzon RM, Villalobos-Pietrini R, Hart MM. Comparison of organochlorine pesticide levels between abdominal and breast adipose tissue. *Bull Environ Contam Toxicol.* 71(1): 156-162 (2003).

Waliszewski SM, Carvajal O, Infanzon RM, Trujillo P, Hart MM. Copartition ratios of persistent organochlorine pesticides between human adipose tissue and blood serum lipids. *Bull Environ Contam Toxicol.* Oct;73(4): 732-738. No abstract available (2004).

Wassermann M, Ron M, Bercovici B, Wassermann D, Cucos S, Pines A. Premature delivery and organochlorine compounds: polychlorinated biphenyls and some organochlorine insecticides. *Environ. Res.* 28 (1), 106-112 (1982).

Weisskopf MG, Anderson HA, Hanrahan LP, Ksnarek MS, Falk CM, Steenport DM, Draheim LA. Maternal exposure to Great Lakes sport-caught fish and dichlorodiphenyl dichloroethylene, but not polychlorinated biphenyls, is associated with reduced birth weight. *Environmental Research.* 97: 149-162 (2005).

Weistrand C, Noren K. Methylsulfonyl metabolites of PCBs and DDE in human tissues. *Environ. Health Perspect.* 105(6): 644-649 (1997).

Welch RM, Harrison YE, Conney AH, Poppers PJ, Finster M. Cigarette smoking: stimulatory effect on metabolism of 3,4-benzpyrene by enzymes in human placenta. *Science*; 160:541-2 (1968).

Wiklund K, Holm LE. Trends in cancer risk among Swedish agricultural workers. *J. Natl. Cancer Inst.*, 77: 657-664 (1986).

Wirth EF, Lund SA, Fulton MH, Seott GI. Reproductive alterations in adult grass shrimp, *Palaemonetes pugio*, following sublethal, chronic endosulfan exposure. *Aquat Toxicol.* 10;59(1-2):93-99 (2002).

Wolff MS, Britton JA, Teibelbaum SL, Eng S, Deych E, Ireland K, Liu Z, Neugut AI, Santella RM, Gammon MD. Improving organochlorine biomarker models for cancer research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 14 (9) 2224-2236 (2005).

Zadorozhnja TD, Little RE, Miller RK, Mendel NA, Taylor RJ, Presley BJ, et al. Concentrations of arsenic, cadmium, copper, lead, mercury, and zinc in human placentas from two cities in Ukraine. *J. Toxicol. Environ. Health A*;61:255-63 (2000).

Zahm SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ. Health. Perspect* 106 (Suppl 3):893-908 (1998).

Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Ward B, Carter D, Owens PH, Dubrow R, Zahm SH, 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 (1999^a).

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* 85 (10):2212-2218 (1999^b).

Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Tessari J, Owens PH, Zahm SH, 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^c).

Zumbado M, Goethals M, Alvarez-Leon EE, Luzardo OP, Cabrera F, Serra-Majem L, Dominguez-Boada L. Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Islands (Spain). *Sci Total Environ.* 1;339(1-3): 49-62. (2005).

9. ANEXOS

En las siguientes páginas adjunto el formato de la encuesta que las madres participantes en este estudio cumplimentaron en el día posterior al alumbramiento.



CUESTIONARIO

ESTUDIO SOBRE SALUD REPRODUCTIVA Y FACTORES MEDIOAMBIENTALES

Hospital: Clínico Universitario San Cecilio

Servicio: Obstetricia y Ginecología

Encuestador:

Identificación:

--	--	--	--

Código:

--	--	--	--

Felicitaciones por el nacimiento de su hijo.

Se le invita a participar en un estudio sobre Salud Reproductiva y factores medioambientales. La participación es totalmente voluntaria.

Por favor conteste a las preguntas del entrevistador.

El cuestionario contiene preguntas relacionadas con su embarazo reciente y el período anterior a éste. Otras preguntas están relacionadas con el parto y el nacimiento de su hijo.

- A) Preguntas Básicas
- B) Embarazo último y embarzos previos
- C) Aspectos generales de su Salud
- D) Educación y Condiciones de Trabajo
- E) Estilo de Vida

Debe contestar cuantas preguntas sea posible. Algunas de ellas pueden presentar dificultad, pero por favor intente contestarlas de forma precisa. Aunque la mayoría de las cuestiones deberán ser contestadas por usted algunas preguntas se refieren al padre del niño.

Cómo rellenar el cuestionario:

- Cada parte (A-E) puede ser contestada independientemente.
- Algunas preguntas pueden ser contestadas SI o NO, en otras se deberá elegir entre diversas opciones. Elija la/s opción/opciones que le parezcan más correctas, en su caso, y escriba el número/s apropiado/s en la casilla de la derecha o marque la casilla.
- Hay algunas preguntas abiertas en las que usted deberá escribir un texto, por ej. el nombre de un medicamento, o indicar el número exacto en la casilla, por ej. el número esperado de hijos. Preguntas relacionadas con la duración de acontecimientos, por ej. ingreso en el hospital, pueden ser contestadas indicando la/s semana/s de gestación en la/s cual/es ocurrió.
- Si usted no sabe la respuesta correcta puede escribir "?" en alguna casilla o línea.
- Por favor vea que hay dos numeraciones independientes en el cuestionario. La única numeración que es relevante para usted, es la primera de la izquierda, por ej. cuando pase de pregunta. El número pequeño de las casillas de la parte derecha de la página sirve exclusivamente para introducir los datos en un programa de ordenador.
- Si tiene alguna pregunta o comentario el encuestador atenderá sus requerimientos.
- Puede contactar con su médico o con nosotros en el número de teléfono

¡Gracias por su cooperación!

CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS

Nombre (por favor escriba en letras mayúsculas)	
Fecha de nacimiento de la madre	
No. Seguridad Social	/
Identificación	
Código	
Dirección:	
Población	
Provincia	
D.P.	
No. Teléfono del domicilio.	
No. Teléfono del trabajo.	____ / _____
No. Teléfono de posibles contactos	____ / _____
Fecha en la que completó el cuestionario.	01
Fecha del parto.	
Hospital elegido para el parto.	

HOJA DE NO RESPUESTA

Dirigido a pacientes que por diversos motivos no han deseado participar en el estudio.

¿Ha sido previamente informada del estudio?

Sí No

Motivo de no participación:

No quiere NS/NC

A) PREGUNTAS BASICAS

1. Fecha de nacimiento del padre (dd -mm -aa)	A3
2. Altura de la madre en cm. <i>Sea tan precisa como sea posible.</i>	A6
3. ¿Cuál era su peso <i>antes</i> del embarazo en kg? <i>¿Puede usar un decimal, p.ej. 60.5 Kg o 61.0 Kg.</i>	A8
4. ¿Cuál es su peso actual en Kg? <i>(Al término del embarazo previo al parto)</i>	A9

B) EMBARAZO ÚLTIMO Y EMBARAZOS PREVIOS

1. ¿Ha usado algún anticonceptivo hormonal (píldora, diafragma o tratamiento hormonal) antes de que supiera que estaba embarazada <i>(en las primeras semanas del embarazo)</i> ? 1. Sí 2. No	B12
2. ¿Cuándo dejó de usar métodos anticonceptivos (mm-aa)? <i>Métodos anticonceptivos incluidos, preservativo, DIU, anticonceptivos orales, diafragma, gel, crema, espumas, método de Ogino, y otros (p.ej. interrumpir el coito).</i>	B15
3. ¿Cuánto tiempo pasó desde que dejó los anticonceptivos (de cualquier tipo) hasta que se quedó embarazada? <i>(El tiempo durante el cual mantuvo relaciones sexuales (coito) sin usar anticonceptivos)</i> 1. Menos de 2 meses 2. 2-4 meses 3. 5-6 meses 4. 7-9 meses 5. 10-12 meses 6. 1-2 años 7. Más de 2 años	B17
4. ¿Ha estado sometido a tratamiento de infertilidad, alguno de los miembros de la pareja, en relación con este último embarazo? 1. Sí 2. No <i>(ir a la pregunta 8)</i>	B19
5. Si es sí, ¿qué tratamiento recibió? <i>Por favor marque la casilla apropiada. Puede elegir varias opciones y marcar varias casillas.</i> 1. Tratamiento hormonal <i>(ir a la pregunta 8)</i> 2. Inseminación 3. Fertilización in vitro/ ICSI 4. Operación. quirúrgica 5. Otros	B20-24

6. Si fue tratada por inseminación ó IVF/ICSI, por favor responda si el semen fué 1. de su marido 2. de un donante	<input type="checkbox"/> B25
7. Si fue tratada por inseminación ó IVF/ICSI, por favor responda si el óvulo fue 1. suyo propio 2. de una donante	<input type="checkbox"/> B26
8. ¿Ha tomado medicación alguna mientras intentaba quedarse embarazada ? 1. Sí (por favor complete esta tabla) 2. No (ir a la pregunta 9)	<input type="checkbox"/> B27

Si es sí, complete la siguiente tabla de forma tan precisa como le sea posible. Si no puede recordar el nombre del medicamento deje el espacio vacío.

Nombre del medicamento	Enfermedad	Dosis Diaria	No. de días
Ej. Paracetamol	Dolor muscular	500 mg x 3	3
B28	B29	B30	B31
B32	B33	B34	B35
B36	B37	B38	B39
B40	B41	B42	B43

9. ¿Ha sufrido algunos de los problemas/enfermedades mencionados abajo? Si es sí, por favor indique durante qué semana/s de gestación

Problema	No	Sí	Semana de Gestación
Pérdida de líquido amniótico		B46	B47
Naúseas		B60	B61
Vómitos		B62	B63

10. ¿ Le han puesto un empaste dental blanco (no metálico) durante este embarazo ? 1. Sí 2. No (ir a la pregunta 12)	<input type="checkbox"/> B66
11. Si es sí, ¿durante qué semana/s de la gestación ? Señale la/s casilla/s apropiada/s. 1. Semana 0-13. 2. Semana 14-26 3. Semana 27-42	<input type="checkbox"/> B67-69 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12. ¿Ha tenido alguna hemorragia vaginal durante su embarazo ? Esta pregunta también incluye manchas 1. Sí 2. No (ir a la pregunta 14)	<input type="checkbox"/> B83

<p>13. Si es sí, ¿durante qué trimestre de la gestación tuvo una hemorragia ..</p> <p>1. durante el primer trimestre 2. durante el segundo trimestre 3. durante el tercer trimestre</p>	<p>B85-87</p> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>14. ¿Ha tomado alguna medicina durante este embarazo ?</p> <p>1. Sí (por favor complete la siguiente tabla) 2. No (ir a la pregunta 15)</p>	<p>B91</p> <input type="checkbox"/>

Si es SI, por favor complete la siguiente tabla tan cuidadosamente como sea posible. Por favor recuerde además indicar el uso de pomadas tales como cremas de corticoides. Si no puede recordar el nombre del medicamento deje la tabla vacía.

Nombre	Enfermedad	Dosis diaria	No.De días	Semana de gestación
Ej. Paracetamol	Dolor muscular	500 mg x 3	2	14
B92	B93	B94	B95	B96
B97	B98	B99	B100	B101
B102	B103	B104	B105	B106
B107	B108	B109	B110	B111

<p>15. Tuvo algún episodio febril durante las primeras 14 semanas de su embarazo?</p> <p>1. Sí 2. No</p>	<p>B112</p> <input type="checkbox"/>
<p>16. ¿Ha recibido alguna transfusión de sangre durante este embarazo?</p> <p>1. Sí 2. No</p>	<p>B120</p> <input type="checkbox"/>
<p>17. ¿Ha estado embarazada con anterioridad?</p> <p>1. Sí (por favor complete la siguiente tabla) 2. No (ir a la sección C)</p>	<p>B121</p> <input type="checkbox"/>

La siguiente tabla resume algunos embarazos previos que usted podría haber tenido. Las primeras dos líneas dan ejemplos de cómo utilizar la tabla. Por favor intente ser lo más precisa posible. En la columna "Enfermedades" puede escribir algunos de las enfermedades mencionadas en el apartado C - b)1 ó alteraciones cromosómicas.

No	Año	Duración emb. (semanas)	Sexo	Peso (g)	Enferm.	Aborto	M. neonatal	Mal parto	Emb E.U.
Ej.	1980	5				x			
Ej.	1992	39	Niña	3010					
3/B140-148									
4/B149-157									
5/B158-166									
6/B167-175									
7/B176-184									
8/B185-193									
9/B194-202									
10/B203-211									

C. ASPECTOS GENERALES DE LA SALUD:

a) Ginecología y Obstetricia

1. ¿Qué edad tenía usted cuando tuvo su primera menstruación/regla? <i>Escriba su edad en años completos, si fuera posible también en medios años. P.ej. 13.0 ó 12.5</i>	<input type="text"/> C1
2. ¿ Ha usado alguna vez el DIU como método anticonceptivo ? 1. Sí 2. No (<i>ir a la pregunta 4</i>)	<input type="text"/> C4
3. Si ha usado un DIU hormonal, por favor indique por cuanto tiempo. <i>Añadir los años en los que lo usó, incluso si ha habido interrupciones en su empleo</i> 1. Menos de un año 2. 1-2 años 3. 2-5 años 4. Más de 5 años	<input type="text"/> C6
4. ¿Ha usado alguna vez anticonceptivos orales ó implantes ? 1. Sí 2. No	<input type="text"/> C7
5. Si es SI, ¿ Durante cuánto tiempo los ha utilizado ? <i>Añadir los años en los que incluso ha habido interrupciones</i> 1. Menos de 1 año 2 1-2 años 3 3-5 años 4 6-10 años 5 11-15 años 6 Más de 15 años	<input type="text"/> C8

b) Salud general

Esta parte del cuestionario se refiere a aspectos generales de la salud. Si tiene (ha tenido) algunas de las enfermedades abajo mencionadas.

1. ¿Ha tenido alguna de las siguientes enfermedades? La tabla debe ser completada por la madre y el padre, marcando SI o NO. Por favor complete la misma información para los/as hermanos/as del niño esperado.

	Madre		Padre		Hermano I		Hermano II	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
RIÑÓN/ VEJIGA								
Falta de un riñón C140-143								
GÓNADAS								
Hipospadias C176-178								
Epispadia C179-181								
Mala apertura de la uretra C182-184								
Criptorquidismo(uni- o bilateral) C201-203								

D. EDUCACION Y CONDICIONES DE TRABAJO

Esta sección consta de dos partes : las preguntas 1-15 debe contestarlas la madre, las preguntas 16-29 el padre

<p>1. ¿Cuál es su estado civil ?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Casada 2. Conviviendo con su pareja 3. Soltera 	<p>D1</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>
<p>2. ¿Cuál es su trabajo actual/ qué soporte financiero recibe? Elija sólo una opción .</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Agricultor /Trabajador en una finca (ir a la pregunta 7) 2. Otro tipo de negocio propio(ir a la pregunta 5) 3. Trabajo con su esposo (ir a la pregunta 5) 4. Trabajo especializado (ir a la pregunta 5) 5. Trabajo no especializado (ir a la pregunta 5) 6. Empleado/Servicio público (ir a la pregunta 5) 7. Recibiendo educación/ Formación (ir a la pregunta 3) 8. Jubilación anticipada/ Pensionista (ir a la pregunta 3) 9. Ama de casa/Sin otro trabajo (ir a la pregunta 3) 10. Subsidio de desempleo (ir a la pregunta 3) 11. Maternidad ó Permiso de Maternidad (ir a la pregunta 3) 12. Otros (ir a la pregunta 3) 	<p>D2</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>
<p>3. ¿Ha tenido durante los últimos 3 años trabajo durante 3 meses ó más ?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No (ir a la pregunta 10) 	<p>D3</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>

<p>4. ¿Qué ocupación tuvo mas recientemente (durante 3 meses o más)?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Agricultor/Trabajo en una finca (ir a la pregunta 7) 1. Otro tipo de negocio propio (ir a la pregunta 8) 2. Trabajo con su cónyuge (ir a la pregunta 8) 3. Trabajo especializado (ir a la pregunta 5) 4. Trabajo no especializado (ir a la pregunta 5) 5. Empleado/ Servicio público (ir a la pregunta 9) 6. Otro (ir a la pregunta 9) 	<p style="text-align: right;">D4</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>
<p>5. ¿Tiene algún empleado en su trabajo ?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No (ir a la pregunta 9) 	<p style="text-align: right;">D5</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>
<p>6. ¿Cuántos empleados tiene o ha tenido en total en su trabajo ?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 1-10 (ir a la pregunta 9) 2. 11-50 (ir a la pregunta 9) 3. Más de 50 (ir a la pregunta 9) 	<p style="text-align: right;">D6</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>
<p>7. ¿Cómo de grande es/era su finca (incluida la parte arrendada, no incluida la dada en arriendo).</p> <p style="text-align: center;">No. De hectáreas: _____</p>	<p style="text-align: right;">D7</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>
<p>8. ¿Cuántos empleados tiene su plantilla (sin incluirse usted y su cónyuge) ?</p> <p style="text-align: center;">No. De empleados: _____</p>	<p style="text-align: right;">D8</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>
<p>9. ¿Cuál es su ocupación exacta? Por favor de una descripción precisa (p.ej. principal encargado de la oficina de hacienda)____</p>	<p style="text-align: right;">D9</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>
<p>10. ¿Ha completado alguna formación educacional? Por favor considere solo la formación que sea cualificada.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No (ir a la pregunta 14) 	<p style="text-align: right;">D10</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>
<p>11. Si es SI, ¿qué cualificación tiene?. Si tiene varias (p.ej formación en un trabajo especializado y graduación universitaria), por favor indique la de mayor grado:</p> <p>_____</p>	<p style="text-align: right;">D11</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>
<p>12. ¿Cuánto duró su formación ?</p> <p style="text-align: center;">Años: _____</p> <p style="text-align: center;">Meses: _____</p>	<p style="text-align: right;">D12-13</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>

<p>13. ¿A qué grupo pertenece su formación ? <i>Por favor elija sólo una respuesta, la formación más cualificada.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sin estudios 2. Estudios primarios 3. Estudios medios 4. Estudios superiores 3. Formación profesional 5. Diplomatura 	<p style="text-align: right;">D14</p> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 30px; margin: 20px auto;"></div>
<p>14. ¿Ha estado expuesto - bajo su consentimiento - a productos químicos en su trabajo ?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No (<i>ir a la pregunta 16</i>) 	<p style="text-align: right;">D15</p> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 30px; margin: 20px auto;"></div>
<p>15. Si es SI, ¿a qué productos químicos?. <i>Escriba el nombre, tipo o para qué ha usado el producto</i></p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	<p style="text-align: right;">D16</p> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 30px; margin: 20px auto;"></div>
<p>16. (Las preguntas 16-29 deberán ser contestadas por el padre) ¿Cuál es su ocupación/ de qué vive? <i>Elija solo una opción.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Agricultor/Trabajador en una finca (<i>ir a la pregunta 21</i>) 2. Otro tipo de negocio propio (<i>ir a la pregunta 19</i>) 3. Trabajo con su esposa (<i>ir a la pregunta 19</i>) 4. Trabajo especializado (<i>ir a la pregunta 19</i>) 5. Trabajo no especializado (<i>ir a la pregunta 19</i>) 6. Empleado/Servicio Publico (<i>ir a la pregunta 19</i>) 7. Recibiendo educación/ Formación (<i>ir a la pregunta 17</i>) 8. Jubilación anticipada/Pensionista (<i>ir a la 17</i>) 9. Amo de casa / Sin otro empleo (<i>ir a la pregunta 17</i>) 10. Subsidio de desempleo (<i>ir a la pregunta 17</i>) 11. Permiso de Paternidad (<i>ir a la pregunta 17</i>) 12. Otros (<i>ir a la pregunta 17</i>) 	<p style="text-align: right;">D17</p> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 30px; margin: 20px auto;"></div>
<p>17. ¿Ha tenido durante los ultimos 3 años un trabajo durante 3 meses o más ?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No (<i>ir a la pregunta 24</i>) 	<p style="text-align: right;">D18</p> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 30px; margin: 20px auto;"></div>
<p>18. ¿ Qué ocupación tuvo mas recientemente (durante 3 meses o más) ?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Agricultor/Trabajo en una finca (<i>ir a la pregunta 21</i>) 2. Otro tipo de negocio propio (<i>ir a la pregunta 22</i>) 3. Trabajo con su cónyuje (<i>ir a la pregunta 22</i>) 4. Trabajo especializado (<i>ir a la pregunta 19</i>) 5. Trabajo no especializado(<i>ir a la pregunta 19</i>) 6. Empleado /Servicio Público (<i>ir a la pregunta 23</i>) 7. Otro (<i>ir a la pregunta 23</i>) 	<p style="text-align: right;">D19</p> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 30px; margin: 20px auto;"></div>

<p>19. ¿Tiene algún empleado en su trabajo ?</p> <p>1. Sí</p> <p>2. No (<i>ir a la pregunta 23</i>)</p>	<input type="checkbox"/> D20
<p>20. ¿Cuántos empleados tiene o ha tenido en total en su trabajo ?</p> <p>1. 1-10 (<i>ir a la pregunta 23</i>)</p> <p>2. 11-50 (<i>ir a la pregunta 23</i>)</p> <p>3. Más de 50 (<i>ir a la pregunta 23</i>)</p>	<input type="checkbox"/> D21
<p>21. ¿Cómo de grande es /era la finca (incluida la parte arrendada , no incluida la dada en arriendo) ?</p> <p>No. de hectáreas _____</p>	<input type="checkbox"/> D22
<p>22. ¿Cuántos empleados tiene su plantilla (sin incluirse usted ni su cónyuge) ?</p> <p>No. de empleados: _____</p>	<input type="checkbox"/> D23
<p>23. ¿Cuál es su ocupación exacta?. Por favor dé una descripción precisa (p.ej. principal encargado de la oficina de Hacienda)</p>	<input type="checkbox"/> D24
<p>24. ¿Ha completado alguna formación educacional? Por favor considere solo la formación que sea cualificada</p> <p>1. Sí</p> <p>2. No (<i>ir a la pregunta 28</i>)</p>	<input type="checkbox"/> D25
<p>25. Si es SI, ¿qué cualificación tiene? Si tiene varias (p.ej. formación en un trabajo especializado y graduación universitaria), por favor indique la de mayor grado.</p> <p>_____</p>	<input type="checkbox"/> D26
<p>26. ¿Cuánto duró su formación ?</p> <p>Años: _____</p> <p>Meses: _____</p>	<input type="checkbox"/> D27-28
<p>27. ¿A qué grupo pertenece su formación? Por favor elija solo una respuesta, la formación mas cualificada.</p> <p>1. Sin estudios</p> <p>2. Estudios primarios</p> <p>3. Estudios medios</p> <p>4. Estudios superiores</p> <p>5. Formación profesional</p> <p>6. Diplomatura.</p>	<input type="checkbox"/> D29
<p>28. ¿Ha estado expuesto -bajo su consentimiento- a productos químicos en su trabajo ?</p> <p>1. Sí</p> <p>2. No (<i>ir a la seccion E</i>)</p>	<input type="checkbox"/> D30
<p>29 Si es SI, ¿qué productos químicos?. Escriba el nombre, tipo o para qué se usa el producto.</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<input type="checkbox"/> D31

E. ESTILO DE VIDA

<p>1.¿ Ha usado algún cosmético durante su embarazo (la pregunta no incluye maquillaje) ?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No (ir a la pregunta 5) 	<p style="text-align: right;">E1</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div>
<p style="text-align: center;">2.</p> <p>2. Si es SI , ¿qué tipo de cosmético ha usado? <i>Puede elegir varias opciones de la lista de abajo y marcar la /s casilla/s apropiada/s</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Crema..... 2. Loción..... 3. Ungüento..... 4. Aceite..... 5. Polvos..... 6. Otros..... 	<p style="text-align: right;">E2-7</p> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>
<p>3. Si es SI , ¿para qué parte del cuerpo usó los cosméticos? <i>Puede elegir varias opciones de la lista de abajo y marcar la/s casilla/s apropiada/s</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Todo el cuerpo..... 2. Brazos y/o piernas..... 3. Parte superior del cuerpo..... 4. Parte inferior del cuerpo..... 5. Sólo barriga..... 6. Varias..... 	<p style="text-align: right;">E8-13</p> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>
<p>4. Si es SI , ¿con qué frecuencia usó los cosméticos. ?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diariamente 2. Más de una vez a la semana 3. Más de una vez al mes 4. Menos de una vez al mes/rara vez. 	<p style="text-align: right;">E14</p> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div>
<p>5a. ¿Se ha teñido el pelo, ondulado, hecho permanente o echado mechas durante su embarazo? Esta pregunta no incluye champú colorante. <i>Puede elegir varias opciones de la lista de abajo y marcar la/s casilla/s .</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No (ir a la pregunta 6)..... 2. Si, mechas..... 3. Sí, tinte..... 4. Sí, hecho permanente-ondulada..... 	<p style="text-align: right;">E15-18</p> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>
<p>5b. Si es SI, ¿durante qué semana de la gestación? (Marque la/s casilla/s apropiada/s).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Semana 0-13..... 2. Semana 14-26..... 3. Semana 27-42..... 	<p style="text-align: right;">E19-21</p> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>
<p>5c. Si es SI, ¿cuántas veces se ha teñido el pelo, ondulado, hecho permanente ó echado mechas? Introduzca el número total en la casilla. _____</p>	<p style="text-align: right;">E22</p> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div>

6. ¿Ha tomado alguna dieta complementaria durante el embarazo ? 1. Sí (por favor complete la siguiente tabla) 2. No (ir a la pregunta 7)	E23 <input type="checkbox"/>
---	---------------------------------

Por favor, añada dietas suplementarias, tales como medicina alternativa, té de hierbas. En la columna "frecuencia" puede responder una de las tres posibilidades: diariamente, más de una vez a la semana, menos de una vez a la semana.

	Nombre del producto	Frecuencia	Semana de Gestación
Ej.	Vitamina C	Diariamente	Desde la 12 a ahora
Vitaminas Esenciales	E24	E25	E26
Multivitaminas	E27	E28	E29
Ácido Fólico	E30	E31	E32
Hierro	E33	E34	E35
Calcio	E36	E37	E38
Aceite de pescado (A. Hígado de Bacalao)	E39	E40	E41
Otro E42	E43	E44	E45
Otro E46	E47	E48	E49

7. ¿ Cuántos vasos de agua bebe diariamente ? 1. Ninguno 2. 1-3 vasos / día 3. Más de 3 vasos / día	E50 <input type="checkbox"/>
8. ¿Es usted vegetariana ? 1. Sí 2. No (ir a la pregunta 10)	E51 <input type="checkbox"/>
9. Si es SI, ¿qué tipo de vegetariana ? 1. Como pescado ó aves de corral..... 2. Como huevos y leche..... 3. Solo como frutas y verduras (vegetariana estricta).	E52-54 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
10. ¿Ha comido alguna vez comida ecológica ? 1. Sí 2. No (ir a la pregunta 13)	E55 <input type="checkbox"/>

<p>11. Si es SI, ¿con qué frecuencia ?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diariamente/ varias veces a la semana 2. 1-4 veces al mes 3. Muy rara vez/ nunca 	<p style="text-align: right;">E56</p> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>									
<p>12. Si es sí, ¿qué porcentaje de su dieta es ecológico? Por favor responda a cada una de los tipos de la lista de abajo. Puede usar una puntuación del 0 al 100. 0 = no haber comido nunca comida ecológica de ese tipo, 100 = comer solo comida ecológica.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frutas y verduras 2. Pan 3. Carne..... 4. Productos del día..... 5. Otros..... 	<p style="text-align: right;">E57-61</p> <table border="1" style="width: 100%; height: 100%;"> <tr><td style="height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td></tr> </table>									
<p>13. ¿Usa recipientes de plástico en el microondas para calentar comida ?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No (<i>ir a la pregunta 15</i>) 	<p style="text-align: right;">E62</p> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>									
<p>14. Si es SI ¿con qué frecuencia ?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Varias veces a la semana 2. Varias veces al mes 3. Menos de una vez al mes 4. Nunca 	<p style="text-align: right;">E63</p> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>									
<p>15. ¿Cuánto ha comido ó bebido de media de lo siguiente durante el embarazo. Por favor, responda de forma individual para cada tipo, y use "0" para aquello que no ha tomado.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Café (tazas al día)..... 2. Té (tazas al día)..... 3. Cacao (tazas al día)..... 4. Cola (litros por semana)..... 5. Cerveza (botellas por semana)..... 6. Vino (vasos por semana)..... 7. Alcohol fuerte/ licores (vasos por semana)..... 8. Barras de chocolate (gramos por semana) <p style="text-align: center;">p.ej. 1 = 60 gramos, 1 = 200 gramos</p>	<p style="text-align: right;">E68-75</p> <table border="1" style="width: 100%; height: 100%;"> <tr><td style="height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td></tr> </table>									
<p>16. ¿Cuántas veces durante este embarazo ha bebido en exceso? <i>Piense también al comienzo de su embarazo</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nunca 2. 1-2 veces 3. 3 ó más veces 	<p style="text-align: right;">E76</p> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>									
<p>17. ¿Ha tomado marihuana durante el embarazo ?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No 	<p style="text-align: right;">E77</p> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>									
<p>18. ¿Ha estado tomando pastillas, anfetaminas o otras drogas estimulantes durante su embarazo?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2.No 	<p style="text-align: right;">E80</p> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>									

<p>19. ¿Ha fumado durante este embarazo?</p> <p>1. Sí 2. No</p>	<input type="checkbox"/> E99
<p>20. ¿Cuánto fuma por día?</p> <p>1. Cigarrillos..... 2. Cheroots..... 3. Puros..... 4. Pipas.....</p>	<p>E104-107</p> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<p>21. ¿Dejó de fumar después de quedarse embarazada?</p> <p>1. Sí 2. No (<i>ir a la pregunta 26</i>) 3. Parcialmente / No, pero lo reduje</p>	<input type="checkbox"/> E110
<p>22. Si es Sí, ¿en qué semana de gestación?</p> <p>_____</p>	<input type="checkbox"/> E111
<p>23. Si es SI, ¿usó parches de nicotina, chicles o sprays para dejarlo?</p> <p>1. Sí 2. No (<i>ir a la pregunta 26</i>)</p>	<input type="checkbox"/> E112
<p>24. Si es SI, ¿qué producto usó?</p> <p>1. Chicles con nicotina 2. Parches con nicotina 3. Spray con nicotina</p>	<input type="checkbox"/> E113
<p>25. Si es SI, ¿en qué semana(s) de gestación lo usó? Escriba la semana dentro de la casilla</p> <p>1. Semana 0-13 2. Semana 14-26 3. Semana 27-42 4. Durante todo el embarazo</p>	<input type="checkbox"/> E114
<p>26. ¿Ha estado expuesta al humo del tabaco forma pasiva p. ej. fuma su pareja o la gente de su oficina?</p> <p>1. Sí 2. No</p>	<input type="checkbox"/> E115
<p>27. Si es SI, ¿cuántas horas al día de media?</p> <p>1. Menos de $\frac{1}{2}$ hora 2. $\frac{1}{2}$-2 horas 3. Más de 2 horas</p>	<input type="checkbox"/> E116

28. ¿ Con qué frecuencia tomó alguna de las siguientes comidas durante el embarazo

	Nunca	1-3 veces al mes	1-3 veces semana	4-6 veces semana	Una o más veces al día
Yogur E118-122					
Quesos frescos E123-127					
Quesos añejos E128-132					
Huevos E133-137					
Tofu, miso E138-142					
Carne de soja p.ej. hamburguesas y salchichas vegetarianas E143-147					
Guisantes, habichuelas, lentejas, garbanzos E148-152					
Ensalada (lechuga, tomates,etc) E153-157					
Vegetales verdes frescos E158-162					
Otros vegetales frescos (zanahorias,etc) E163-167					
Vegetales congelados E168-172					
Conservas vegetales (incluidos las conservas de tomates)E173-177					
Fruta fresca E178-182					
Zumo de fruta fresca E183-187					
Conserva de fruta o tetra brike de zumo de fruta.E188-192					
Fruta seca E193-197					
Aves (pollo, pavo).E198-202					
Carne (vaca, cordero, cerdo, jamón, bacon, ternera, hamburguesa) .E203-207					
Hígado, paté de hígado, riñón, corazón, callos E208-212					
Pescado blanco fresco o congelado (bacalao, platija, dedos de pescado)E213-217					
Otro pescado fresco o congelado (sardina, boquerón, salmonete, atún, arenque, ahumados, trucha, salmón)E218-222					
Marisco fresco o congelado (camarones, coquinas, almejas)E223-227					
Pescado en conservaE228-232					
Carne en conserva E233-237					
Judías guisadas E238-242					
Otras alubias en conserva E243-247					
Comida orgánica o de cosecha propia E248-252					
Chocolate E253-257					

29. Por favor indique si estuvo personalmente en contacto con alguno de los siguientes productos en el trabajo y si es así, durante cuántas horas a la semana:

Labor	Número de horas por semana
VDU Screen/computadoras E258-263	
Spray para el pelo E264-269	
Humos del plástico E270-275	
Productos de limpieza incluyendo desinfectantes E276-281	
Disolventes (orgánicos) (formaldehído, glutaraldehído, óxido etileno) E282-287	
Pinturas E288-293	
Tinta de imprenta E294-299	
Pintura delgada E300-305	
Tintes y pigmentos E306-311	
Cola E312-317	
Pesticidas E318-323	
Productos químicos fotográficos E324-329	
Metales pesados (plomo, mercurio cadmio)? E330-335	
Otros metales (hierro, zinc, aluminio)? E336-341	
Humos de soldar E342-347	
Humos de fábrica E348-353	
Humos de tubo de escape (diesel, gasolina)? E354-359	
Rayos-X (radiación iónica)? E360-365	
Radiación no iónica (UV, infrarrojos)? E366-371	
Anestésicos E372-377	
Citostáticos y antibióticos E378-383	
Vibraciones E384-389	
Grano, paja, papel y polvo textil. E390-395	
Polvo E396-401	
Otros productos químicos, por favor especifíquelos .E402-407	

Ya ha finalizado este cuestionario. Muchas gracias por todo el tiempo y esfuerzo que ha puesto. Si tiene algún comentario/crítica por favor escribala aquí:

OBSERVACIONES: