

Pesticidas organoclorados en suero y tejido adiposo de mujeres del sureste español

M. Jiménez, A. Rivas¹, F. Olea², N. Olea³

- (1) Dpto. Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Avda. Madrid, s/n. 18007. Granada. España.
(2) Dpto. Nutrición y Bromatología, Facultad de Farmacia, Campus de Cartuja s/n, 18071. Granada. España.
(3) Dpto. Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Avda. Madrid, s/n. 18007. Granada. España.

Los pesticidas organoclorados se acumulan en el organismo dado su alta solubilidad en lípidos y su metabolismo ineficiente. Algunos de estos compuestos presentan actividad disruptora endocrina en ensayos *in vivo* e *in vitro*. En nuestro trabajo se han analizado 15 pesticidas organoclorados en tejido adiposo y sangre de 200 mujeres residentes en el sureste español. Los compuestos analizados han sido dieldrín, endrín, aldrín, lindano, metoxicloro, endosulfán y metabolitos y DDT y metabolitos. El p,p'DDE se ha encontrado en el 100% de las muestras, mientras que los endosulfanes se han encontrado en menor frecuencia, seguidos por el metoxicloro y endrín. Estos resultados ponen de manifiesto que las mujeres residentes en el sureste español están actualmente expuestas a los pesticidas organoclorados.

Organochlorine pesticides are bioaccumulable compounds because of their solubility in lipids and their inefficient metabolism. Endocrine disrupting activity have been reported in *in vivo* and *in vitro* assay for some organochlorine pesticides. We determined and compared the levels of 15 organochlorine pesticides in the adipose tissue and blood of 200 women living in Southern Spain. Dieldrin, endrin, aldrin, lindane, methoxychlor, endosulfans and DDT and its metabolites were identified. p,p'DDE is found in 100% of samples. Endosulfans follow in frequency. Methoxychlor and endrin were present at a much lower frequency compared to those of the other organochlorines. The results suggested that women of reproductive age in Southern Spain have been and are currently exposed to organochlorine pesticides.

Introducción

El desarrollo industrial y la agricultura intensiva de los últimos 50 años, unidos estrechamente a la industria química, son responsables de la síntesis, utilización y, en muchos casos, liberación medioambiental de alrededor de 120.000 compuestos químicos. Algunas de estas sustancias, como es el caso particular de los pesticidas organoclorados, están actualmente repartidas por todo el mundo. En este sentido, es interesante advertir que la investigación agrícola de estos años ha estado dirigida al estudio del aumento de la producción y la reducción de costes en el procesamiento de los alimentos y ha olvidado, hasta muy recientemente, los aspectos relativos al impacto ambiental, comercial, social, económico o cultural de las diferentes técnicas y modelos agrarios propuestos (Groome, 1998).

Hoy día, la mayoría de los países industrializados tienen prohibido el uso de muchos de estos compuestos, sin embargo, al igual que ocurría al DDT, debido a su persistencia en los medios naturales y su lipofilia (Jandacek y Tso, 2001), pueden encontrarse todavía en cualquier ser vivo y en cualquier parte del planeta, y aún en aquellos individuos no expuestos de manera directa, sino a través del residuo contenido en otros que le sirven de alimentación y de soporte. La presencia de pesticidas organoclorados en muestras de suero y tejido adiposo humano ha sido documentada en todo el mundo (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). A pesar de la regulación estricta del grupo de pesticidas organoclorados, existe un mercado para los organoclorados, ya sea porque su uso está restringido a aplicaciones específicas o porque extrañamente no se han clasificado bajo esta denominación genérica. Tal es el caso del endosulfán, cuyo empleo en los países del sur de Europa lo sitúa en las cotas más altas de ventas.

La historia de la exposición humana a los pesticidas organoclorados bioacumulables es una historia recurrente. Exposición que es un hecho bien documentado durante los últimos treinta años. Las consecuencias a largo plazo de la exposición a

plaguicidas se manifiestan sobre el desarrollo y la funcionalidad de diferentes órganos y sistemas, y abarca desde alteraciones neurológicas, reproductivas, endocrinas e inmunológicas, fracasos funcionales y alteraciones del comportamiento hasta la aparición de tumores (Olea *et al.*, 1996; Parrón *et al.*, 1996). Las formas de exposición y las vías de entrada de los pesticidas organoclorados son muy diversas, pero debido a su acumulación en la cadena alimentaria, la vía digestiva es una de las rutas de exposición más importantes para el hombre, junto con la exposición laboral.

La costa mediterránea, por sus características físicas, se ha convertido en un buen asiento de las prácticas intensivas agrícolas. El florecimiento de los cultivos bajo plástico en las provincias de Almería y Granada es un buen ejemplo de ello. La superficie de la región andaluza es de 87.268 Km² que corresponde al 17.3% de la superficie de España. Se trata de una región eminentemente agrícola caracterizada por su diversidad, en la que frutas y hortalizas representan el 35% de la producción agrícola a pesar de que la superficie dedicada a estos cultivos es tan sólo del 7.7% de la superficie cultivada. Este tipo de cultivos exige unos tratamientos especiales, tanto de laboreo como de uso de fertilizantes y pesticidas que los sitúa entre las actividades agrícolas de mayor consumo de fitosanitarios. Lo cierto es que los efectos tardíos de la exposición a pesticidas son más sutiles en cuanto a presentación y, por tanto, es más difícil establecer una relación de causalidad entre un único agente químico, o una práctica agrícola concreta, y la aparición de un efecto nocivo en animales y humanos. A este respecto, es sin lugar a dudas, la demostración real de exposición el primer paso que cualquier estudio debe enfrentarse. Por ello el objetivo del presente trabajo es la medida de la exposición a pesticidas organoclorados en tejido adiposo y suero de mujeres de las provincias de Granada y Almería.

Material y métodos

Muestras

200 mujeres reclutadas en el Hospital Clínico desde los años 1996 hasta 1999, de edad comprendida entre 35 y 70 años. Muestras de tejido adiposo y sangre fueron colectadas para su posterior análisis. Todas las pacientes participantes se informaron de los objetivos de investigación propuestos y firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

Metodología analítica

Extracción de sustancias químicas con actividad hormonal en muestras de grasa: Una muestra de 0,2 g de tejido adiposo es disuelta en hexano y eluida a través de una columna de vidrio Pyrex rellenas con alumina Merck, 90 (70-230) n. 1097. El eluido obtenido es concentrado a presión reducida en atmósfera de nitrógeno a un volumen de 500 mL (Rivas *et al.*, 2001).

Cromatografía líquida de alta resolución HPLC-Semipreparativa: De acuerdo con trabajos precedentes de nuestro grupo de investigación (Rivas *et al.*, 1997), se ha puesto a punto un método de cromatografía líquida de alta resolución preparativa para separar sustancias químicas con actividad hormonal de origen exógeno de las hormonas naturales presentes en una muestra biológica, que permite la definición de fracciones (alfa y beta) con y sin esteroides naturales, respectivamente. La fracción a que es el eluido recogido en los 11 primeros minutos del cromatograma en la que se encuentran los pesticidas organoclorados se lleva a sequedad en corriente de nitrógeno y es almacenada para su análisis posterior.

Técnica de Extracción para los sueros: Los sueros que han sido almacenados a -70°C se extraen siguiendo el método descrito por nuestro grupo de trabajo (Moreno Frías *et al.*, 2001).

Análisis químico mediante cromatografía de gases (con detector de captura de electrones) - fracción cromatográfica alfa y suero: el extracto disuelto en hexano ha sido marcado con el patrón interno p,p'-diclorobenzofenona. La metodología seguida ha sido la siguiente: uso del cromatógrafo de gases (Varian Instruments 3350), con detector de captura de electrones (63Ni). Temperatura del inyector: 250°C; del horno 190°C y del detector 200°C. Programa de temperatura: T^a inicial 130°C (1 min); 20°C/min. hasta 150°C; 10 °C/min hasta 200°C; 20°C/min hasta 260°C (20 min); Gas portador: nitrógeno a un flujo de 40 mL/min; Volumen de inyección: 1 µL. Procesador de datos: Milenium Chromatography Manager Software.

Cromatografía de gases-espectrometría de masas: Con objeto de confirmar los análisis descritos anteriormente, se sigue la técnica implementada por nuestro grupo en las instalaciones del propio Laboratorio de Investigaciones Médicas. El Cromatógrafo de Gases/ Espectrómetro de Masas modelo Saturn 2000 Varian Instruments con una columna capilar DB5-MS (30 m x 0.25 mm). Temperatura del horno: 80°C (2.5 min); 50°C/min hasta 140°C; 5°C/min hasta 260°C durante 3 min. Programa de temperatura del inyector: Inicial 90°C (0.1 min); 200°C/min hasta 280°C. Gas portador He, flujo del inyector 1 µL/seg y volumen de inyección 1 µL.

Resultados

La media de los valores de pesticidas organoclorados encontrados en tejido adiposo y suero se muestra en las **Tablas 1-2**. Todas las muestras estudiadas fueron positivas para uno o más compuestos químicos y todas ellas, con excepción del endosulfán éter y diol, se detectaron en mayor concentración en tejido adiposo que en suero. Tres de todos los pesticidas analizados se detectaron al menos en la mitad de las muestras de tejido adiposo (p,p'-DDE, Endosulfán éter, lindano). El p,p'-DDE se identificó en el 100% de las muestras, con valores medios de 508.83 ng/g en tejido adiposo y 8.11 ng/mL para suero. Del conjunto de DDTs, el más frecuentemente detectado fue el p,p'-DDT, que aparecía en el 39% de las muestras de tejido adiposo y en el 76.5 % de las muestras de suero. El cociente entre p,p'-DDT/DDE mostró un valor de 0.18, lo que indica una exposición histórica.

Respecto a Endosulfán I y II y sus metabolitos, se encontraron con alta frecuencia en las muestras, aunque en menores concentraciones. El endosulfán éter fue el metabolito predominante, tanto en tejido adiposo (68%) como en suero (86%). El lindano siguió a los endosulfanes en frecuencia, apareciendo en un 55 % de las muestras de tejido adiposo y sobre un 54.5 % de las de suero. Respecto a los pesticidas aldrin, dieldrin, endrin y metoxicloro aparecieron en menos del 40% de las

muestras y en menores niveles.

Tabla 1. Residuos de pesticidas organoclorados en tejido adiposo. n=200; SD = desviación estándar.

Pesticidas	Media ng/g lipido	±SD ng/g lipido	% Frecuencia
Lindano	17.44	17.84	55
Aldrin	25.56	24.66	40
Endrin	47.43	36.74	7
Dieldrin	17.01	16.75	29
Endosulfán éter	1.04	0.78	68
Endosulfán lactona	2.02	1.14	11
Endosulfán diol	9.23	12.31	26
Endosulfán sulfato	12.17	13.04	14
Endosulfán-I	6.02	6.69	17
Endosulfán-II	73.36	103.73	14
Total Endosulfanes	21.37	54.63	78
o,p'DDT	13.46	12.93	12
p,p'DDT	61.01	51.20	39
p,p'DDD	95.66	75.18	11
p,p'DDE	508.83	410.54	100
Total DDTs	543.25	432.51	100
Metoxicloro	29.86	43.71	6

Tabla 2. Residuos de pesticidas organoclorados en suero. n=200; SD = desviación estándar.

Pesticidas	Media ng/mL	± SD ng/mL	% Frecuencia
Lindano	1.53	2.26	55
Aldrin	2.17	2.40	56
Endrin	2.25	1.34	9

Dieldrin	1.21	1.22	47
Endosulfán éter	1.66	2.01	86
Endosulfán lactona	0.76	0.83	19
Endosulfán diol	12.81	25.74	33
Endosulfán sulfato	2.01	1.86	26
Endosulfán I	1.72	1.55	38
Endosulfán II	7.66	10.12	10
Total Endosulfanes	8.85	19.08	96
o,p´DDT	1.35	1.58	25
p,p´DDT	3.15	2.56	77
p,p´DDD	5.68	2.03	29
p,p´DDE	8.11	12.76	100
Total DDTs	12.10	39.43	100
Metoxicloro	0.38	0.002	1

Discusión

En este trabajo se ha puesto de manifiesto la presencia de residuos de pesticidas organoclorados en muestras de tejido adiposo y suero de mujeres residentes en áreas agrícolas del sureste español. En el 100 % de las muestras de las muestras de tejido adiposo y suero analizadas se detectan residuos de pesticidas organoclorados, demostrando una alta exposición a estos compuestos.

En España el DDT se utilizó ampliamente como plaguicida desde mediados de los setenta, y menos, posteriormente (Porta *et al.*, 2002). Aunque la orden que ha prohibido su uso entró en vigor en 1977, todavía es usado como control de vectores en algunos países vecinos y en la producción de pesticidas, actualmente en uso en España como el dicofol (Di Mucio *et al.*, 1998; Porta *et al.*, 2002). Los valores medios de o,p´DDT, p,p´DDT y el metabolito p,p´DDD en nuestra serie son similares a los encontrados en otras poblaciones (Aronson *et al.*, 2000), pero mucho más bajos que los valores medios encontrados en poblaciones de otras regiones de España (Gómez-Catalán *et al.* 1993, 1995). La presencia de DDT en el 77 % de las muestras sugiere una exposición actual a este compuesto en el Sur de España, aunque el origen de la fuente es desconocido (Botella *et al.*, 2004). Además, se han encontrado residuos de DDT en el río Guadalquivir (Espigares *et al.*, 1997) y en el suroeste de la península ibérica (CSIC), sugiriendo la posibilidad de una exposición actual a este compuesto.

El 100% de las muestras analizadas poseen p,p´DDE, principal metabolito del DDT, y en altas concentraciones. Estos hallazgos coinciden con la bibliografía consultada, donde este metabolito se encuentra en el 90-100% de la población a concentraciones detectables (Gómez-Catalán *et al.*, 1993, 1995; López-Carrillo *et al.*, 1997; Sala *et al.*, 1999; Millikan *et al.*, 2000; Aronson *et al.*, 2000; Waliszewski *et al.*, 2001; Rivas *et al.*, 2001; Campoy *et al.*, 2001; Botella *et al.*, 2004). La media de concentraciones de DDE en tejido adiposo (508.83 ng/g) y suero (8.11 ng/mL) son muy similares a las encontradas en EEUU (Hunter *et al.*, 1997; Wolff *et al.*, 2000; Aronson *et al.*, 2000) y Europa (Guttes *et al.*, 1998; Dello Lacovo *et al.*, 1999; Strucinski *et al.*, 2002). Estudios recientes en poblaciones europeas encuentran niveles de DDE muy similares a los nuestros (567 ng/g) pero muy por debajo de otros estudios realizados anteriormente en las mismas zonas geográficas (Smeds, 2001).

Un valor importante para estimar una exposición antigua o reciente al pesticida DDT es calcular el cociente p,p´DDT/p,p´DDE, el cual fue estimado en 0.18, que también es similar al cociente calculado por otro estudio reciente en la población española (Porta *et al.*, 2002). Estos resultados sugieren la influencia de la prohibición de DDT y la disminución en la exposición a estos compuestos respecto a décadas anteriores.

Si atendemos al endosulfán, se incluye en el estudio porque está altamente distribuido y es ampliamente utilizado en Europa (Rufingier *et al.*, 1999; United Nations Economic Commission for Europe, 2003; Botella *et al.*, 2004), encontrándose residuos

en frutas y verduras (Fernández *et al.*, 2001; Arrebola *et al.*, 2001). El endosulfán éter existe en el 68% de las muestras de tejido adiposo y en un 86% de las de suero. Recientemente, han sido publicados diversos trabajos en España, en los cuales se demuestra la presencia de endosulfán en muestras humanas (Rivas *et al.*, 2001; Hernández *et al.*, 2002; Martínez Vidal *et al.*, 2002; Botella *et al.*, 2004). Es necesario prestar especial atención al endosulfán, debido a su frecuencia de aparición en tejidos humanos y su conocida actividad estrógenica (Soto *et al.*, 1995; Rivas *et al.*, 2001; Botella *et al.*, 2004).

Respecto al lindano, se ha encontrado en más de la mitad de las muestras de tejido adiposo y suero, lo que puede ser debido al uso indiscriminado del mismo en el pasado, o incluso a que en España se continúa utilizando en formulaciones farmacéuticas u otras aplicaciones (Gómez-Catalán, 1995; Porta *et al.*, 2002; United Nations Economic Commission for Europe; Environment and Human Settlements Division, Geneva, Switzerland, 2003). Los valores medios encontrados en tejido adiposo, de nuevo, son similares a otras poblaciones españolas; pesticidas como aldrín, endrín y dieldrín se han hallado en menor frecuencia aunque en concentraciones similares (Gómez-Catalán, 1993, 1995). Incluso cuando el uso de estos pesticidas está prohibido en agricultura, se continúan encontrando en distintos medios con una frecuencia considerable, como es el caso del aldrín que se ha encontrado en el agua del río Guadalquivir (Espigares *et al.*, 1997).

En cuanto a la frecuencia de aparición del metoxicloro ha sido baja (< 5.5 %), lo que podría ser debido a la baja exposición a este pesticida o incluso a que posee una alta tasa de metabolización.

Nuestros resultados sugieren que las mujeres del sureste español están continuamente expuestas a pesticidas organoclorados. La frecuencia y niveles de estos compuestos son similares a los encontrados en otros lugares del mundo donde los pesticidas organoclorados han sido prohibidos. Debido a que los pesticidas organoclorados se acumulan en la madre, puede existir una transmisión tanto prenatal al feto en desarrollo, como postnatal a través de la leche materna. Por ello, debido a la conocida actividad disruptora endocrina de estos compuestos, la implicación de esta exposición en la salud humana de esta población necesita ser analizada en futuros estudios.

Referencias

- Archibeque-Engle, S.L., Tessari, J.D., Winn, D.T., Keefe, T.J., Nett, T.M. y Zheng, T. 1997. Comparison of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast adipose tissue and serum. *J. Toxicol. Environ. Health* 52: 285-293.
- Aronson, K.J., Miller, A.B., Woolcott, C.G., Sterns, E.E., McCready, D.R., Lickley, L.A., Fish, E.B., Hiraki, G.Y., Holloway, C., Ross, T., Hanna, W.M., SenGupta, S.K. y Weber, J.P. 2000. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 9: 55-63.
- Arrebola, F.J., Egea-Gonzalez, F.J., Moreno, M., Fernandez-Gutierrez, A., Hernandez-Torres, M.E. y Martínez-Vidal, J.L. 2001. Evaluation of endosulfan residues in vegetables grown in greenhouses. *Pest. Manag. Sci.* 57: 645-52.
- Botella, B., Crespo, J., Rivas, A., Cerrillo, I., Olea-Serrano, M.F. y Olea, N. 2004. Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ. Res.* 96:34-90.
- Campoy, C., Jiménez, M., Olea-Serrano, M.F., Moreno-Frias, M., Cañabate, F., Olea, N., Bayés, R. y Molina-Font, J.A. 2001. Analysis of organochlorine pesticides in human milk: preliminary results. *Early Hum. Dev.* 65: 183-190.
- Covaci, A., Hura, C. y Schepens, P. 2001. Selected persistent organochlorine pollutants in Romania. *Sci. Total Environ.* 280: 143-152.
- Dello Lacovo, R., Celentano, E., Strollo, A., Lazzeta, G., Capasso, I. y Randazzo, G. 1999. Organochlorines and breast cancer; a study on Neapolitan women. *Adv. Exp. Med. Biol.* 472: 57-66.
- Di Muccio, A., Camoni, I., Citti, P. y Pontecorvo, D. 1988. Survey of DDT-like compounds in Dicofol formulations. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 16:129-132.
- Espigares, M., Coca, C., Fernandez-Crehuet, O., Moreno, O., Bueno, A. y Galvez, R. 1997. Pesticide concentrations in the waters from a section of the Guadalquivir river basin, Spain. *Environ Toxicol Water Qual.* 12: 249-256.
- Fernandez, M., Pico, Y. y Manes, J. 2001. Pesticide residues in oranges from Valencia (Spain). *Food Addit. Contam.* 18:615-624.
- Gomez-Catalán, J., Planas, J., Figueras, J., Camps, M. y Corbella, J. 1993. Organochlorine pesticide residues in the population of Catalonia (Spain). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 51:160-164.
- Gomez-Catalán, J., Lezaun, M., Figueras, J. y Corbella, J. 1995. Organochlorine residues in the adipose tissue of the population of Navarra (Spain). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 54: 534-540.
- Groome, H. 1998. Investigación agropecuaria y agricultura sustentable: algunos interrogantes. En: *Genes en el laboratorio y en la fábrica*. (eds. Duán, A. y Riechmann, J.), pp. 141-152, Trotta Editorial, Madrid, Spain.
- Hernandez, F., Pitarch, E., Serrano, R., Gaspar, J.V. y Olea, N. 2002. 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.
- Hunter, D.J., Hankinson, S.E., Laden, F., Colditz, G.A., Manson, J.E., Willett, W.C., Speizer, F.E. y Wolff, M.S. 1997. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 337: 1253-1258.

- Jandacek, R.J. y Tso, P. 2001. Factors affecting the storage and excretion of toxic lipophilic xenobiotics. *Lipids* 36: 1289-305.
- Longnecker, M.P., Rogan, W.J. y Lucier, G. 1997. The human health effects of DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) and PCBS (polychlorinated biphenyls) and an overview of organochlorines in public health. *Annu. Rev. Public Health* 18: 11-244.
- López-Carrillo, L., Blair, A., López-Cervantes, M., Cebrián, M., Rueda, C., Reyes, R., Mohar, A. y Bravo, J. 1997. Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: A case-control study from Mexico. *Cancer Res.* 57: 3728-3732.
- López-Carrillo, L., Torres-Sanchez, L., Lopez-Cervantes, M., Blair, A., Cebrian, M.E. y Uribe, M. 1999. The adipose tissue to serum dichlorodiphenyldichloroethane (DDE) ratio: some methodological considerations. *Environ. Res.* 81: 42-45.
- Millikan, R., DeVoto, E., Duell, E., Tse, C., Savitz, D., Beach, J., Edmiston, S., Jackson, S. y Newman, B. 2000. Dichlorodiphenyldichloroethene, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among African-American and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 9:1233-1240.
- Moreno Frias, M., Garrido Frenich, A., Martinez Vidal, J.L., Mateu Sanchez, M., Olea, F. y Olea, N. 2001. Analyses of lindane, vinclozolin, aldrin, p,p'-DDE, o,p'-DDT and p,p'-DDT in human serum using gas chromatography with electron capture detection and tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 760: 1-15.
- Olea, N., Molina, M.J., García-Martin, M. y Olea-Serrano, M.F. 1996. Modern agricultural practices: The human price. En: *Endocrine disruption and Reproductive effects in Wildlife and Humans* (eds. Soto, A.M., Sonnenschein, C. y Colborn, T.), pp. 455-474. Comments in Toxicology.
- Parrón, T., Hernández, A.F., Pla, A. y Villanueva, E. 1996. Clinical and biochemical changes in greenhouse sprayers chronically exposed to pesticides. *Hum. Exp. Toxicol.* 15(12): 957-963.
- Pauwels, A. Covaci, A., Weyler, J. Delbeke, L. Dhont, M. De Sutter, P. D'Hooghe, T. y Schepens, P.J. 2000. 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.
- Porta, M., Kogevinas, M., Zumeta, E., Sunyer, J. y Ribas-Fito, N. 2002. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gac. Sanit.* 16: 257-266.
- Rivas, A., Olea N. y Olea-Serrano MF. 1997. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals: assessing the total estrogenic xenobiotic burden. *TRAC.* 16:613-619.
- Rivas, A., Fernández, M.F., Cerrillo, I., Ibarluzea, J., Olea-Serrano, M.F., Pedraza, V. y Olea, N. 2001. Human exposure to endocrine disrupters: standardisation of a marker of estrogenic exposure in adipose tissue. *APMIS* 109:1-13.
- Rufingier, C., Pasteur, N., Lagnel, J., Christian Martin, C. y Navajas, M. 1999. Mechanisms of insecticide resistance in the aphid *Nasonovia ribisnigri* (Mosley) (Homoptera: Aphididae) from France. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 29: 385-391.
- Sala, M., Sunyer, J., Otero, R., Santiagosilva, M., Camps, C. y Grimalt, J. 1999. Organochlorine in the serum of inhabitants living near an electrochemical factory. *Occup. Environ. Med.* 56: 152-158.
- Smeds, A. y Saukko, P. 2001. Identification and quantification of polychlorinated biphenyls and some endocrine disrupting pesticides in human adipose tissue from Finland. *Chemosphere* 44: 1463-1471.
- Soto, A.M., Sonnenschein, C., Cheng, K.L., Fernandez, M.F., Olea, N. y Olea-Serrano, F. 1995. The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ. Health Perspect.* 103: 113-122.
- Stellman, S.D., Djordjevic, M.V., Muscat, J.E., Gong, L., Bernstein, D., Citron, M.L., White, A., Kemeny, M., Bush, E. y Nafziger, A.N. 1998. 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: 489-496.
- Strucinski, P., Ludwicki, J.K., Goralczyk, K., Czaja, K., Olszewski, W., Jethon, J., Baranska, J. y Hernik, A. 2002. Levels of organochlorine insecticides in Polish women's breast adipose tissue, in years 1997-2001. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 53: 221-230.
- United Nations Economic Commission for Europe 2003. *Convention on Long-range Transboundary Air Pollution. Task Force on Persistent Organic Pollutants*. United Nations Economic Commission for Europe, Environment and Human Settlements Division, Geneva, Switzerland. Available at <http://www.unece.org/env/popsxgl/>
- Waliszewski, S.M., Aguirre, A.A. Infazon, R.M. Silva, C.S. y Siliceo, J. 2001. Organochlorine pesticide levels in maternal adipose tissue, maternal blood serum, umbilical blood serum, and milk from inhabitants of Veracruz, Mexico. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 40: 432-438.
- Wolff, M., Zeleniuch-Jaquote, A., Dubin, N. y Toniolo, P. 2000. Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 9: 271-277.