

Original

Plaguicidas organoclorados en población general adulta de Bizkaia

Miren Begoña Zubero^{a,*}, Juan José Aurrekoetxea^{a,b}, Jesús M. Ibarluzea^{b,c}, Fernando Goñi^{c,d}, Raúl López^d, Arsenio Etxeandia^d, Carlos Rodríguez^a y José Ramón Sáenz^a^a Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad del País Vasco, Leioa, Bizkaia, España^b Subdirección de Salud Pública, Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, San Sebastián, España^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública, España^d Laboratorio de Salud Pública, Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, San Sebastián, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de octubre de 2009

Aceptado el 3 de marzo de 2010

On-line el 11 de junio de 2010

Palabras clave:

Sangre

Plaguicidas

Hidrocarburos clorados

Población general

Exposición ambiental

RESUMEN

Objetivo: Determinar y analizar las concentraciones de siete plaguicidas organoclorados; hexaclorobenceno (HCB), beta-hexaclorociclohexano (β -HCH), gamma-hexaclorociclohexano (γ -HCH), heptacloro epóxido, beta-endosulfán, diclorodifenildicloroetileno (*p,p'*-DDE) y diclorodifeniltricloroetano (*p,p'*-DDT) en suero de adultos de cuatro zonas de Bizkaia no expuestos a fuentes conocidas de plaguicidas.

Método: Se analizaron 283 muestras individuales de voluntarios captados a partir del censo. Se les entrevistó utilizando un cuestionario con variables sociodemográficas y de consumo. Se analizaron los datos utilizando la ji al cuadrado para variables discretas, y el análisis de varianza y un modelo de regresión lineal múltiple para las variables continuas.

Resultados: El *p,p'*-DDE fue detectado en el 100% de los individuos (media: 191,43 ng/g lípido), mientras que el 31% mostró valores detectables de *p,p'*-DDT (media: 18,9 ng/g lípido). Un 96,5% de los individuos presentaban valores detectables de HCB (media: 78,56 ng/g lípido); el 90,4% β -HCH (media: 42,78 ng/g lípido) y un 3,5% γ -HCH. No se detectó heptacloro epóxido ni beta-endosulfán. En el modelo de regresión, el incremento de la edad aumentaba los valores de todos los plaguicidas ($p < 0,05$). No se observaron diferencias significativas por zona de residencia, excepto para el HCB y el *p,p'*-DDE. Las mujeres presentaron valores significativamente más altos de HCB y de β -HCH ($p < 0,001$). El índice de masa corporal mostró un gradiente positivo significativo con el HCB y el β -HCH ($p < 0,05$). No se observó asociación entre los plaguicidas y otras variables, lactancia, ocupación o clase social.

Conclusiones: Los resultados indican que la población general adulta de Bizkaia ha estado y está expuesta a plaguicidas organoclorados. Sin embargo, sus valores se encuentran dentro del intervalo observado por otros autores.

© 2009 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Organochlorine pesticides in the general adult population of Biscay (Spain)

ABSTRACT

Objective: To identify and analyze levels of seven organochlorine pesticides [hexachlorobenzene (HCB), beta-hexachlorocyclohexane (β -HCH), gamma-hexachlorocyclohexane (γ -HCH), heptachlor epoxide, beta-endosulfan, dichlorodiphenyldichloroethylene (*p,p'*-DDE) and dichlorodiphenyltrichloroethane (*p,p'*-DDT)] in the serum of adults of four areas of Biscay (Spain) not exposed to known sources of pesticides.

Method: We analyzed 283 individual samples from volunteers recruited from the census. The volunteers were interviewed using a questionnaire with items on demographic variables and consumption. Data were analyzed using the chi-square test for discrete variables and analysis of variance and multiple linear regression models for continuous variables.

Results: We detected *p,p'*-DDE in 100% of the volunteers (mean: 191.43 ng/g lipid), while 31% had detectable levels of *p,p'*-DDT (mean: 18.9 ng/g lipid). Detectable levels of HCB were found in 96.5% of the volunteers (mean: 78.56 ng/g lipid), β -HCH in 90.4% (mean: 42.78 ng/g lipid) and γ -HCH in 3.5%. Heptachlor epoxide and beta-endosulfan were not detected. In the regression model higher levels of all pesticides were found with increasing age ($p < 0.05$). There were no significant differences by area of residence, except for HCB and *p,p'*-DDE. Women had significantly higher levels of HCB and β -HCH ($p < 0.001$). Body mass index showed a significant positive gradient in HCB and β -HCH ($p < 0.05$). There was no association between pesticides and other variables, breast feeding, occupation or social class.

Conclusions: These results indicate that the general adult population of Biscay has been and is exposed to organochlorine pesticides. However, their levels are within the range observed by other authors.

© 2009 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Blood

Pesticides

Chlorinated hydrocarbons

Urban population

Environmental exposure

Introducción

Los plaguicidas son sustancias utilizadas en diversos ámbitos, principalmente en la agricultura, por su efecto tóxico sobre

diferentes organismos. Los plaguicidas organoclorados son sustancias liposolubles que atraviesan la barrera hematoencefálica y se distinguen principalmente por su neurotoxicidad. La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer clasifica los plaguicidas organoclorados más frecuentes en el grupo 2B¹. Los plaguicidas organoclorados se incluyen dentro del grupo de los compuestos orgánicos persistentes, dado que su resistencia a la degradación biológica y química, así como su

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: txitea@gmail.com (M.B. Zubero).

liposolubilidad, hacen que se bioacumulen y se biomagnifiquen a través de la cadena alimentaria, aumentando así el posible riesgo para la salud humana. Estas sustancias se encuentran ampliamente distribuidas en el medio ambiente, y su presencia es habitual en los tejidos de los seres humanos. La preocupación sobre la toxicidad de estos compuestos llevó al desarrollo del Convenio de Estocolmo, cuyo principal fin es proteger la salud y el medio ambiente reduciendo la exposición a este tipo de compuestos químicos². Debido a su alta persistencia, su resistencia a la degradación y su liposolubilidad, es viable el estudio de estos compuestos en los tejidos grasos, en suero y en leche materna³. Las muestras de suero tienen la ventaja de poder tomarse en cualquier individuo, aunque la cantidad de grasa que contienen sea menor que las de otras matrices biológicas.

En España, el uso de plaguicidas organoclorados se restringió fuertemente en la década de 1970. A pesar de ello, hoy todavía persisten en el ambiente y en los tejidos humanos^{4,5}. Exceptuando a los individuos laboralmente expuestos, sea en la fabricación o en la aplicación de los plaguicidas, la fuente principal de exposición a estos compuestos se produce a través de la dieta⁶.

El Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco realizó mediciones de residuos de plaguicidas en los alimentos en el periodo de 1990–1995. La ingesta con los alimentos fue muy baja y representó en todos los casos porcentajes inferiores al 7% de las correspondientes ingestas diarias tolerables⁷. No hay estudios que muestren las concentraciones de plaguicidas organoclorados en la población de Bizkaia, provincia que en el pasado contó con una importante implantación industrial y actualmente muestra un gran desarrollo de las empresas de servicios. La puesta en marcha de una planta de valorización energética de residuos sólidos urbanos en Bilbao supuso una oportunidad para evaluar la exposición a determinados contaminantes en la población próxima y alejada de dicha planta. Además de determinar metales pesados⁸, dioxinas y policlorobifenilos (PCB)⁹ se cuantificaron, por razón de oportunidad, los plaguicidas organoclorados en suero. El objetivo de este estudio era conocer el grado de impregnación a los plaguicidas organoclorados en población general urbana adulta no expuesta laboralmente; analizar la relación existente entre los biomarcadores de exposición y las variables sexo, edad y zona de residencia; y analizar la asociación entre los plaguicidas organoclorados y otras variables de interés, como lactancia materna, ocupación, clase social, índice de masa corporal, consumo de tabaco o consumo de productos de huerta y granja locales.

Métodos

Población y muestra

La población objetivo del estudio estuvo condicionada por el interés de evaluar la exposición de la población general a los contaminantes procedentes de una planta de valorización energética de residuos sólidos urbanos, entre otras posibles fuentes de emisión. Se estudiaron tres zonas del área metropolitana de Bilbao (el municipio de Alonsotegi [zona A] y dos barrios de Bilbao [Rekalde, zona B, y Santutxu, zona C]) ubicadas en un entorno urbano con alta densidad de tráfico, dos de ellas a menos de 1 km de la zona industrial y de la planta de valorización energética, y una cuarta zona, correspondiente a un pequeño municipio con escasa actividad industrial y baja densidad de tráfico (Balmaseda, zona D). Se estableció como objetivo captar para el estudio a 80 personas por zona, 20 por cada grupo de sexo y edad (20 a 44 años y 45 a 69 años). A partir del censo municipal cedido por los ayuntamientos implicados se obtuvo una muestra de 120 personas de cada zona, 60 hombres y 60 mujeres, de forma

que a su vez 60 individuos tuvieran entre 20 y 44 años y otros 60 entre 45 y 69 años. Se remitió una carta a estas 480 personas informando de los objetivos del estudio. Posteriormente se les telefonó invitándoles a participar. Aceptaron participar 98 sujetos procedentes del censo municipal; los principales motivos de rechazo fueron la dificultad de concertar una cita y la necesidad de aportar una muestra de sangre. Para completar el número de individuos objetivo del estudio se recurrió a voluntarios del barrio o municipio, y por último a pacientes sin enfermedades hepáticas o renales que acudían al centro de salud para la extracción de sangre. Todos los participantes firmaron un documento otorgando su consentimiento para formar parte del estudio. El total de participantes fue de 322 personas. Las concentraciones séricas de plaguicidas organoclorados se determinaron en 283 individuos, pues no quedó suero remanente suficiente en los otros 39 sujetos.

Toma de muestras y análisis de laboratorio

A todos los participantes se les extrajo 10 ml de sangre. No se exigió acudir en ayunas, aunque se recomendó evitar la ingestión de grasas la noche anterior. Las extracciones se realizaron con *Vacutainer*[®] sin anticoagulante y se transfirieron inmediatamente a un tubo de vidrio para centrífuga. Para obtener el suero se dejó reposar la sangre aproximadamente 60 a 75 min a temperatura ambiente, hasta que se formó el coágulo. Se centrifugó la muestra a 1.500 g durante 15 min. La separación del suero se realizó con una pipeta Pasteur sin tocar el coágulo. Las muestras se congelaron a -20°C antes de transcurrir 90 min tras su obtención. Las muestras fueron tomadas, tratadas, almacenadas y transportadas en las condiciones establecidas por los laboratorios de referencia¹⁰. Se determinaron las concentraciones de siete plaguicidas organoclorados: hexaclorobenceno (HCB), beta-hexaclorociclohexano (β -HCH), gamma-hexaclorociclohexano (γ -HCH), heptacloro epóxido, beta-endosulfán, diclorodifenildicloroetileno (p,p'-DDE) y diclorodifeniltricloroetano (p,p'-DDT).

El análisis se realizó en el Laboratorio de Salud Pública del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, siguiendo un método previamente descrito¹¹: extracción en fase sólida de 500 μl de suero sobre discos C18, purificación por adsorción sobre columnas de sílice/ácido sulfúrico, cuantificación por cromatografía de gases con detector de captura de electrones y confirmación por cromatografía de gases con detector de espectrometría de masas. En cada lote de muestras se incluían dos blancos además de un duplicado de un suero control y un duplicado del NIST Standard Referente Material 1589a (National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, USA). Los resultados finales se refirieron al contenido en lípidos, determinado enzimáticamente, y se expresaron en nanogramos de compuesto por gramo de lípido (ng/g de lípido).

Variables de estudio

A todos los participantes se les realizó una entrevista en la cual se recogió, mediante cuestionario, información de las tres variables de muestreo (edad, sexo y zona geográfica de residencia), sobre variables antropométricas y socioeconómicas (nivel de estudios y ocupación, utilizando para ello la Clasificación Nacional de Actividades Económicas [CNAE-93] y la de Ocupaciones [CNO-94], la clase social, con cinco categorías a partir de la ocupación y el nivel de estudios¹², correspondiendo la categoría I a la clase social más alta y la V a la clase social más baja), el índice de masa corporal (IMC) categorizado en tres grupos (IMC < 25: sin

exceso ponderal; IMC 25 a 29,9: sobrepeso; e IMC \geq 30 obesidad), historia reproductiva y de lactancia en las madres, consumo de tabaco y consumo de alimentos de granja o huerta locales, y su frecuencia. Todos los individuos fueron encuestados por la misma persona, para evitar el sesgo del entrevistador.

Tabla 1
Descripción de la muestra

| | N (%) |
|--|------------|
| Total | 283 |
| Participación | |
| Censo municipal | 83 (29,3) |
| Captación social | 131 (46,3) |
| Captación en centro de salud | 69 (24,4) |
| Sexo | |
| Mujer | 148 (52,3) |
| Hombre | 135 (47,7) |
| Edad | |
| 20-44 años | 144 (50,9) |
| 45-69 años | 139 (49,1) |
| Masa corporal | |
| Sin exceso ponderal, IMC < 25 | 125 (44,2) |
| Sobrepeso, IMC 25-29 | 112 (39,6) |
| Obesidad, IMC \geq 30 | 46 (16,2) |
| Estudios | |
| Primarios | 112 (39,6) |
| Secundarios | 92 (32,5) |
| Universitarios | 79 (27,9) |
| Actividad laboral | |
| Trabajador en activo | 181 (63,9) |
| Trabajador en paro | 9 (3,2) |
| Jubilado | 37 (13,1) |
| Estudiante | 8 (2,8) |
| Ama de casa | 48 (17,0) |
| Clase social | |
| I | 33 (11,7) |
| II | 29 (10,2) |
| III | 59 (20,8) |
| IV | 95 (33,6) |
| V | 67 (23,7) |
| Tabaco | |
| No | 210 (74,2) |
| Sí | 73 (25,8) |
| Consumo productos locales, granja o huerta | |
| No | 211 (74,6) |
| Sí | 72 (25,4) |

IMC: índice de masa corporal.

Análisis estadístico

Se obtuvieron medianas, medias geométricas y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%), dado que la transformación logarítmica de la variable la aproximaba a la distribución normal y reducía su variabilidad. A los sujetos con valores no detectables de plaguicidas organoclorados se les asignó la mitad del límite de detección del biomarcador correspondiente, antes de su corrección por lípidos. Se utilizó como contraste de hipótesis para variables cualitativas la prueba de ji al cuadrado (χ^2). Las diferencias de medias de una variable con dos categorías, edad o sexo, se contrastaron mediante la prueba de la t de Student. Cuando la variable a analizar presentaba más de dos categorías y se trataba de una variable ordinal, se utilizó el análisis de la varianza contrastando su gradiente lineal. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson entre los plaguicidas para valorar el grado de asociación entre ellos. Para evaluar qué variables se asociaban con los plaguicidas organoclorados de manera significativa e independiente se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple. En el modelo se incluyeron las variables del muestreo, zona, edad y sexo, y se introdujeron por el método parsimonioso el resto de las variables recogidas en el cuestionario, una a una, incluyendo en el modelo final sólo las que se asociaban significativamente con la variable dependiente, obteniendo así los coeficientes ajustados por las variables del modelo. Se descartaron interacciones. La edad se introdujo en el modelo como variable continua, una vez comprobada su asociación lineal. Se estimó la varianza explicada por el modelo mediante el coeficiente de determinación, R². No se analizaron estadísticamente los plaguicidas con menos de un 10% de muestras con valores por encima del límite de detección, dado que en esa variable el denominador, el colesterol total, marcaría la variación. Se estableció un nivel de significación α de 0,05. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 16.0.

Resultados

La **tabla 1** describe las características de los 283 individuos que formaron parte del estudio. Cerca del 30% de ellos fueron captados a partir del censo municipal, un 46% lo fueron en el municipio o barrio, y fue necesario captar al 24% restante en el propio centro de salud para completar el tamaño establecido de la muestra. La **tabla 2** muestra los individuos que presentaron valores detectables de plaguicidas en relación con el sexo y la edad. No se incluyen en la tabla el p,p'-DDE, porque todos los individuos presentaron valores cuantificables, ni el heptacloro epóxido y el

Tabla 2
Muestras que presentaron valores detectables de plaguicidas según sexo y grupo de edad

| | HCB | | | β -HCH | | | γ -HCH | | | p,p'-DDT | | |
|------------|--------|-------------------------|-------|--------------|-------------------------|---------|---------------|-------------------------|-------|----------|-------------------------|---------|
| | n < LD | n > LD (%) ^a | p | n < LD | n > LD (%) ^a | p | n < LD | n > LD (%) ^a | p | n < LD | n > LD (%) ^a | p |
| Total | 10 | 273 (96,5%) | | 27 | 256 (90,4%) | | 273 | 10 (3,5%) | | 195 | 88 (31,0%) | |
| Sexo | | | | | | | | | | | | |
| Mujer | 1 | 147 (99,3%) | 0,006 | 7 | 141 (95,3%) | 0,004 | 147 | 1 (0,7%) | 0,006 | 104 | 44 (29,7%) | 0,603 |
| Hombre | 9 | 126 (93,3%) | | 20 | 115 (85,2%) | | 126 | 9 (6,6%) | | 91 | 44 (32,6%) | |
| Edad | | | | | | | | | | | | |
| 20-44 años | 9 | 135 (93,7%) | 0,012 | 25 | 119 (82,6%) | < 0,001 | 139 | 5 (3,5%) | 0,955 | 120 | 24 (16,7%) | < 0,001 |
| 45-69 años | 1 | 138 (99,3%) | | 2 | 137 (98,5%) | | 134 | 5 (3,6%) | | 75 | 64 (46,0%) | |

HCB: Hexaclorobenceno; β -HCH: beta-hexaclorociclohexano; γ -HCH: gamma-hexaclorociclohexano; p,p'-DDT: diclorodifenildicloroetileno; LD: límite de detección.

^a Porcentaje de muestras por encima del límite de detección. El 100% de las muestras mostraron valores cuantificables de p,p'-DDE. No se observaron valores cuantificables de heptacloro epóxido ni beta-endosulfán.

Tabla 3

Concentraciones de plaguicidas organoclorados expresadas en ng/g de lípido, según sexo, edad, índice de masa corporal y consumo de productos locales

| | N | HCB | | β-HCH | | p,p'-DDT | | p,p'-DDE | | DDT/DDE | |
|--------------------------------|-----|---------|------------------------|---------|----------------------|----------|---------------------|----------|------------------------|---------|------------------|
| | | Mediana | MG (IC95%) | Mediana | MG (IC95%) | Mediana | MG (IC95%) | Mediana | MG (IC95%) | Mediana | MG (IC95%) |
| Total | 283 | 88,48 | 78,56 (69,25-89,12) | 40,55 | 41,90 (37,64-46,63) | 16,17 | 18,90 (17,78-20,09) | 191,51 | 191,43 (171,40-213,80) | 0,10 | 0,10 (0,09-0,11) |
| Sexo | | | | | | | | | | | |
| Mujer | 148 | 131,52 | 112,92 (96,09-132,70) | 59,15 | 50,27 (43,73-57,79) | 16,15 | 19,00 (17,53-20,59) | 197,27 | 196,21 (168,60-228,35) | 0,10 | 0,10(0,09-0,11) |
| Hombre | 135 | 50,83 | 52,78 (44,36-62,79) | 33,79 | 34,26 (29,25-40,13) | 16,32 | 18,78 (17,11-20,62) | 191,51 | 186,32 (158,49-219,04) | 0,10 | 0,10 (0,09-0,12) |
| p | | | < 0,001 | | < 0,001 | | 0,854 | | 0,648 | | 0,685 |
| Edad | | | | | | | | | | | |
| 20-29 años | 51 | 26,29 | 26,84 (21,57-33,40) | 17,71 | 16,33 (14,10-18,91) | 17,10 | 18,12 (16,52-19,87) | 84,77 | 95,82 (80,98-113,36) | 0,20 | 0,19 (0,16-0,23) |
| 30-39 años | 58 | 47,65 | 47,55 (38,22-59,16) | 23,65 | 25,35 (20,65-31,13) | 16,12 | 17,86 (15-51-20,57) | 116,02 | 132,38 (102,96-170,21) | 0,15 | 0,13 (0,11-0,17) |
| 40-49 años | 62 | 92,57 | 86,23 (69,65-106,74) | 46,84 | 46,82 (38,81-56,49) | 15,58 | 18,65 (16,37-21,25) | 219,36 | 198,42 (160,41-245,43) | 0,10 | 0,09 (0,08-0,11) |
| 50-59 años | 62 | 176,60 | 146,96 (122,23-179,69) | 74,76 | 69,64 (60,44-80,25) | 14,54 | 18,30 (15,94-21,01) | 328,38 | 318,64 (267,64-379,35) | 0,06 | 0,06 (0,05-0,07) |
| 60-69 años | 50 | 203,23 | 172,37 (130,18-228,23) | 97,27 | 92,46 (75,89-112,65) | 20,84 | 22,26 (18,88-26,25) | 310,45 | 302,49 (230,42-397,11) | 0,08 | 0,07 (0,06-0,09) |
| p ^a | | | < 0,001 | | < 0,001 | | 0,067 | | < 0,001 | | < 0,001 |
| IMC | | | | | | | | | | | |
| < 25 | 125 | 52,70 | 58,15 (48,03-70,39) | 26,37 | 30,85 (26,34-36,13) | 16,39 | 18,76 (17,10-20,57) | 157,32 | 160,06 (136,23-192,79) | 0,12 | 0,12 (0,10-0,13) |
| 25-29 | 112 | 109,87 | 92,32 (76,76-111,03) | 61,87 | 51,21 (43,72-59,98) | 15,53 | 18,07 (16,48-19,82) | 200,41 | 217,06 (183,28-252,07) | 0,09 | 0,08 (0,07-0,10) |
| ≥ 30 | 46 | 128,33 | 120,12 (88,44-163,15) | 58,95 | 59,29 (46,06-76,31) | 19,54 | 21,49 (18,25-25,30) | 253,77 | 221,67 (172,89-284,21) | 0,08 | 0,10 (0,08-0,12) |
| p ^a | | | < 0,001 | | < 0,001 | | 0,285 | | 0,002 | | 0,040 |
| Productos locales ^b | | | | | | | | | | | |
| Sí | 72 | 100,76 | 74,93 (58,16-96,53) | 38,00 | 39,22 (32,25-47,70) | 16,90 | 18,59 (16,94-20,40) | 261,99 | 174,66 (144,53-211,08) | 0,09 | 0,11 (0,09-0,13) |
| No | 211 | 87,56 | 79,84 (69,01-92,36) | 43,47 | 42,85 (37,73-48,67) | 15,82 | 19,00 (17,62-20,49) | 208,43 | 197,51 (172,85-225,70) | 0,10 | 0,10 (0,09-0,11) |
| p | | | 0,668 | | 0,481 | | 0,759 | | 0,343 | | 0,376 |

β-HCH: beta-hexaclorociclohexano; HCB: hexaclorobenceno; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; MG: media geométrica; p,p'-DDT: diclorodifenildicloroetileno; p,p'-DDE: diclorodifenildicloroetileno.

^a p de tendencia lineal.^b Consumo de productos de huerta local.

beta-endosulfán, porque estos dos plaguicidas no se detectaron en ningún individuo. El HCB y el β -HCH se detectaron en un alto porcentaje de los sujetos, mientras que el γ -HCH o lindano se observó solamente en un 3,5%. El p,p'-DDT fue detectado en un 31%. El HCB y el β -HCH se detectaban con más frecuencia en las mujeres, mientras que el lindano se cuantificó con más frecuencia en los hombres. El HCB, el β -HCH y el p,p'-DDT se cuantificaron con más frecuencia en los individuos del grupo de 45-69 años de edad.

La tabla 3 muestra las medias geométricas de los plaguicidas organoclorados con más del 10% de valores detectables, HCB, β -HCH, p,p'-DDT y p,p'-DDE, así como de la razón p,p'-DDT/p,p'-DDE. Las mujeres presentaron valores medios significativamente más elevados de HCB y β -HCH que los hombres. Se observó un gradiente significativo de HCB, β -HCH y p,p'-DDE en relación con la edad, con concentraciones más altas en los mayores. El p,p'-DDT no mostraba un gradiente significativo. En el cociente DDT/DDE, el gradiente fue inverso, con valores más altos en los jóvenes.

Los coeficientes de correlación entre plaguicidas mostraron valores comprendidos entre $r=0,22$, para HCB y p,p'-DDT, y $r=0,85$, para HCB y β -HCH, todos ellos significativos (tabla 4). El modelo de regresión lineal múltiple del HCB (tabla 5) mostró valores significativamente más elevados en el municipio de Balmaseda, el más alejado del área metropolitana de Bilbao, así como un valor más alto en las mujeres respecto a los hombres y un incremento significativo con la edad y con el IMC. En el modelo del β -HCH, la

edad, el sexo y el IMC se asociaron significativamente al plaguicida. En el modelo p,p'-DDT solamente la edad se mostró significativamente asociada. El modelo de regresión del p,p'-DDE mostró asociación con la edad y valores significativamente más altos en el barrio de Santutxu de Bilbao. La introducción de los otros plaguicidas mejoró la capacidad predictiva de los modelos. La ocupación, la clase social, la lactancia de las madres a sus hijos, el consumo de tabaco y el consumo de productos de huerta local no se asociaron significativamente con ninguno de los plaguicidas en los modelos de regresión múltiple. Ninguna persona, no obstante, trabajaba en la agricultura.

Discusión

Este estudio muestra valores de compuestos plaguicidas organoclorados en la población general de Bizkaia no expuesta en su trabajo a plaguicidas. El problema de la contaminación por estos compuestos está lejos de ser resuelto. En todos los individuos del estudio se encontró algún residuo de plaguicida organoclorado en suero. El p,p'-DDE, principal metabolito del p,p'-DDT, se encontró en el 100% de los individuos, mientras que el p,p'-DDT se detectaba en el 31% de la muestra. El HCB y el β -HCH se cuantificaron en más del 90% de los individuos. El γ -HCH o lindano se encontraba en un 3,5% de la muestra, y el beta-endosulfán y el heptacloro epóxido, metabolito más persistente del heptacloro, no fueron detectables.

La tabla 6 recoge los resultados de otras determinaciones de plaguicidas organoclorados realizadas en muestras de suero o grasa de población general, no expuesta a fuentes específicas, y permite comparar los valores de este estudio con los de otras localizaciones. Se observa que, para la mayoría de los plaguicidas, los valores de nuestro estudio se encontraron por debajo de los referidos por autores de nuestro entorno, Andalucía, Canarias o Portugal, mientras que mostraron valores más altos respecto a países alejados como Estados Unidos, Japón o Nueva Zelanda, y en Europa respecto a Suecia o Gran Bretaña; salvo en el caso del p,p'-DDE, que en nuestro estudio mostró valores inferiores a los

Tabla 4

Coefficientes de correlación de Pearson entre los logaritmos de los cuatro plaguicidas organoclorados más frecuentemente detectados (N=283)

| | Ln HCB | Ln β -HCH | Ln p,p'-DDE | Ln p,p'-DDT |
|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|
| Ln HCB | 1 | | | |
| Ln β -HCH | 0,851 ^a | 1 | | |
| Ln p,p'-DDE | 0,532 ^a | 0,585 ^a | 1 | |
| Ln p,p'-DDT | 0,216 ^a | 0,313 ^a | 0,483 ^a | 1 |

HCB: hexaclorobenceno; β -HCH: beta-hexaclorociclohexano; p,p'-DDT: diclorodifenildicloroetileno; p,p'-DDE: diclorodifenildicloroetileno.

^a $p < 0,001$.

Tabla 5

Influencia de las diferentes variables en el logaritmo de la concentración de HCB, β -HCH, p,p'-DDE y p,p'-DDT. Modelo de regresión lineal múltiple. Modelo de regresión (a) sin incluir los plaguicidas y (b) tras la introducción de los plaguicidas estadísticamente asociados (N=283)

| | HCB | β -HCH | p,p'-DDT | p,p'-DDE |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Variables del modelo | β (IC95%) | β (IC95%) | β (IC95%) | β (IC95%) |
| a) Constante | 2,26 (1,92 a 2,60) | 1,79 (1,50 a 2,09) | 2,78 (2,53 a 3,02) | 3,59 (3,19 a 3,99) |
| Zona B, Alonsotegi | 0,09 (-0,15 a 0,34) | 0,09 (-0,13 a 0,30) | -0,07 (-0,24 a 0,11) | 0,13 (-0,15 a 0,41) |
| Zona C, Rekalde | 0,14 (-0,10 a 0,37) | 0,07 (-0,14 a 0,28) | -0,07 (-0,25 a 0,10) | 0,29 (0,02 a 0,57) |
| Zona D, Balmaseda | 0,38 (0,14 a 0,62) | -0,15 (-0,36 a 0,07) | -0,09 (-0,27 a 0,09) | 0,17 (-0,11 a 0,45) |
| Sexo (hombre/mujer) | -0,85 (-1,03 a -0,68) | -0,48 (-0,63 a -0,33) | -0,02 (-0,14 a 0,10) | -0,07 (-0,27 a 0,12) |
| Edad (años) | 0,05 (0,04 a 0,05) | 0,04 (0,04 a 0,05) | 0,01 (0,00 a 0,01) | 0,03 (0,03 a 0,04) |
| IMC 25-29 | 0,26 (0,06 a 0,45) | 0,24 (0,07 a 0,42) | | |
| IMC \geq 30 | 0,52 (0,27 a 0,77) | 0,41 (0,19 a 0,63) | | |
| Coefficiente de determinación | $R^2=0,577$ | $R^2=0,547$ | $R^2=0,020$ | $R^2=0,244$ |
| b) Constante | 0,71 (0,43 a 1,99) | -0,30 (-0,64 a 0,05) | 1,57 (1,25 a 1,89) | 1,15 (0,60 a 1,70) |
| Zona B, Alonsotegi | 0,06 (-0,11 a 0,22) | 0,01 (-0,13 a 0,15) | -0,12 (-0,27 a 0,04) | 0,17 (-0,06 a 0,41) |
| Zona C, Rekalde | 0,07 (-0,09 a 0,23) | -0,03 (-0,17 a 0,11) | -0,16 (-0,31 a -0,01) | 0,32 (0,09 a 0,55) |
| Zona D, Balmaseda | 0,50 (0,34 a 0,67) | -0,38 (-0,52 a -0,24) | -0,12 (-0,27 a 0,04) | 0,28 (0,04 a 0,51) |
| Sexo (hombre/mujer) | -0,42 (-0,54 a -0,30) | 0,06 (-0,05 a 0,17) | 0,05 (-0,06 a 0,16) | 0,10 (-0,07 a 0,27) |
| Edad (años) | 0,01 (0,00 a 0,15) | 0,01 (0,01 a 0,02) | -0,01 (-0,02 a 0,00) | 0,01 (0,01 a 0,02) |
| Ln HCB | - | 0,61 (0,54 a 0,68) | | |
| Ln β -HCH | 0,85 (0,76 a 0,93) | - | 0,12 (0,03 a 0,21) | 0,35 (0,21 a 0,48) |
| Ln p,p'-DDT | | 0,16 (0,05 a 0,27) | - | 0,64 (0,48 a 0,80) |
| Ln p,p'-DDE | | 0,08 (0,01 a 0,15) | 0,28 (0,21 a 0,35) | - |
| Coefficiente de determinación | $R^2=0,806$ | $R^2=0,807$ | $R^2=0,279$ | $R^2=0,489$ |

β : coeficiente de regresión; β -HCH: beta-hexaclorociclohexano; HCB: hexaclorobenceno; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; p,p'-DDT: diclorodifenildicloroetileno; p,p'-DDE: diclorodifenildicloroetileno.

Tabla 6

Plaguicidas organoclorados en muestras de suero o grasa. Medias geométricas o medianas de diferentes estudios (a) expresados en µg/l y (b) corregidos por lípidos en ng/g de lípido

| Unidades | País (autor, año) | Subgrupo | N | HCB | β-HCH | γ-HCH | p,p'-DDT | p,p'-DDE | β-endosulfán | Heptacloro epóxido |
|----------------|--|---|------------|-------|-------|-------|----------|----------|--------------|--------------------|
| a) µg/l | | | | | | | | | | |
| | Estados Unidos ^{a,b} (Stellman, 1998) ¹³ | | 293 | 0,2 | 0,8 | | 0,2 | 4,7 | | |
| | España (Sala, 1999) ¹⁴ | | 608 | 16,5 | 6,6 | | 0,6 | 5,2 | | |
| | Bélgica (Charlier, 2002) ¹⁵ | Hombres | 104 | 3,6 | | | | | | |
| | | Mujeres | 147 | 3,7 | | | | | | |
| | Japón (Hanaoka, 2002) ¹⁶ | | 41 | 0,2 | 0,5 | | | | | |
| | Portugal (Cruz, 2003) ¹⁷ | Coimbra | 44 | 20,0 | 1,6 | 0,7 | 37,5 | 28,6 | | 14,8 |
| | | Verride | 70 | 6,3 | 2,2 | 0,6 | 18,8 | 9,5 | | 6,3 |
| | | Ereira | 89 | 6,5 | 3,3 | 0,7 | 18,8 | 14,6 | | 6,3 |
| | Portugal (Lino, 2006) ¹⁸ | 1997 | 40 | 6,3 | 36,3 | 0,5 | 20,3 | 13,2 | | 7,7 |
| | | 1999 | 40 | 6,4 | 1,9 | 12,3 | 19,6 | 21,1 | | 6,3 |
| | | 2000 | 40 | 14,4 | 9,8 | 6,2 | 23,9 | 12,8 | | 7,9 |
| | | 2001 | 40 | 15,5 | 8,3 | 8,5 | 23,9 | 30,1 | | 22,3 |
| | | Este estudio | Bizkaia | 283 | 0,5 | 0,3 | < LD | 0,1 | 1,3 | < LD |
| b) ng/g lípido | | | | | | | | | | |
| | Suecia (Glynn, 2000) ²⁰ | Hombres | 120 | 61,7 | 41,5 | < LD | 16,5 | 586,0 | | |
| | Brasil (Delgado, 2002) ²¹ | | 33 | | | | | 200,0 | | |
| | Bélgica (Koppen, 2002) ²² | Mujeres | 200 | 109,9 | | 5,7 | 2,6 | 871,3 | | |
| | | Nueva Zelanda (Bates, 2004) ²³ | | 60 | < LD | 19,7 | < LD | < LD | 1080,0 | |
| | Groenlandia (Jönsson, 2005) ²⁴ | Hombres | 439 | | | | | 560,0 | | |
| | Suecia | Hombres | 189 | | | | | 240,0 | | |
| | Polonia | Hombres | 257 | | | | | 530,0 | | |
| | Ucrania | Hombres | 287 | | | | | 930,0 | | |
| | Groenlandia | Mujeres | 572 | | | | | 300,0 | | |
| | Suecia | Mujeres | 544 | | | | | 140,0 | | |
| | Polonia | Mujeres | 261 | | | | | 380,0 | | |
| | Ucrania | Mujeres | 612 | | | | | 650,0 | | |
| | España (Zumbado, 2005) ⁴ | < 20 años | 167 | | | | 171,0 | 85,7 | | |
| | | > 20 años | 518 | | | | 181,0 | 262,0 | | |
| | Estados Unidos (CDC, 2005) ²⁵ | 1999/00 | 1589–1964 | < LD | 9,7 | < LD | < LD | 260,0 | | < LD |
| | | 2001/2 | 2259–σ2305 | < LD | < LD | < LD | < LD | 295,0 | | < LD |
| | Gran Bretaña (Thomas, 2006) ²⁶ | | 154 | 11 | 12,0 | < LD | 2,9 | 100,0 | | |
| | España (Luzardo, 2006) ²⁷ | Hombres | 302 | | | | 73,1 | | | |
| | | Mujeres | 380 | | | | 69,1 | | | |
| | España ^{a,b} (Cerrillo, 2006) ⁵ | | 458 | | | 17,9 | 13,7 | 501,1 | 7,8 | |
| | Estados Unidos (Meeker, 2007) ²⁸ | | 341 | 15,6 | | | | 236,0 | | |
| | Suecia (Glynn, 2007) ²⁹ | Primíparas | 324 | 23,0 | < LD | < LD | < LD | 88,0 | | |
| | España ^d (Jakszyn, 2009) ³⁰ | España | 479 | 379,0 | 167,4 | | 43,9 | 822,1 | | |
| | | Gipuzkoa | 94 | 485,1 | 135,5 | | 39,8 | 664,5 | | |
| | Este estudio | Bizkaia | 283 | 78,6 | 41,9 | < LD | 18,9 | 191,4 | < LD | < LD |

HCB: hexaclorobenceno; β-HCH: beta-hexaclorociclohexano; γ-HCH: gamma-hexaclorociclohexano; p,p'-DDT: diclorodifenildicloroetileno; p,p'-DDE: diclorodifenildicloroetileno; LD: límite de detección.

^a Sólo mujeres.^b Tejido adiposo.^c Sólo hombres.^d Muestras recogidas entre 1992 y 1996 procedentes de Asturias, Gipuzkoa, Navarra, Granada y Murcia.

de Estados Unidos y Nueva Zelanda. En la mayoría de las poblaciones occidentales el DDT se dejó de emplear en la década de 1970. Sin embargo, se sigue utilizando para controlar al vector de la malaria en países como Brasil, México, Tanzania y Marruecos, entre otros⁴. Mientras que los valores de p,p'-DDE indican una exposición crónica a través de la alimentación o el medio ambiente, dada su alta persistencia en la naturaleza y el organismo, los valores de p,p'-DDT indican una exposición relativamente reciente. Debido a ello, en los últimos años se ha venido empleando el cociente DDT/DDE como índice de valoración de la cronicidad de la exposición³¹. Los valores de DDT/DDE de este estudio, muy inferiores a la unidad, sugieren que la exposición al DDT se encuentra alejada en el tiempo.

Actualmente está prohibido el uso del γ-HCH o lindano como plaguicida. Sin embargo, este producto ha sido ampliamente utilizado como antiparasitario en animales domésticos, en el ganado y como pediculicida. El γ-HCH se detectó en este estudio en menor medida que otros plaguicidas, lo que indica un uso poco reciente en nuestro entorno. Es conocido que el β-HCH es el isómero más persistente del HCH, y así queda reflejado en este

estudio. Una empresa fabricó γ-HCH entre 1947 y 1987 en Barakaldo, a menos de 5 km de las zonas A y B de este estudio, generando vertidos del resto de los isómeros del HCH alrededor de la empresa y en otros municipios de Bizkaia. Esta circunstancia parece no haber afectado a los valores observados en el estudio.

En relación con otras variables, se observa que los valores de los cuatro plaguicidas más frecuentes, p,p'-DDE, p,p'-DDT, HCB y β-HCH, aumentaron con la edad, incluso tras el ajuste por otras variables. El hecho de que se trate de sustancias lipófilas y bioacumulables explica esta asociación frecuentemente referida³¹. Los valores medios de HCB y β-HCH de este estudio fueron más altos en las mujeres que en los hombres, incluso tras ajustar por otras variables. Esta asociación no ha sido constante en otros estudios^{17,19,23}, lo cual sugiere que las diferencias observadas pueden deberse a causas no biológicas.

Los valores de HCB y β-HCH mostraban un claro gradiente con el IMC. El hecho de que la obesidad se asocie con la concentración de HCB y β-HCH podría estar relacionado con diferencias en el metabolismo de los organoclorados. Wolf et al³² sugieren que la mayor cantidad de grasa en los obesos supondría que, para

exposiciones alejadas en el tiempo, la metabolización y eliminación de los organoclorados sería más lenta. En todo caso, el IMC o la obesidad deberían tenerse en cuenta al valorar la exposición a sustancias lipófilas¹⁸.

Los modelos de regresión del p,p'-DDT y del p,p'-DDE muestran que las variables de estudio apenas predicen su comportamiento, asociándose a la edad y a otros plaguicidas, con coeficientes de determinación inferiores a 0,5 en el mejor de los casos. El alejamiento en el tiempo de la exposición al p,p'-DDT podría explicar la baja variabilidad mostrada por los modelos lineales. Sin embargo, los modelos de HCB y β -HCH muestran asociación con la edad, el sexo y el IMC, con coeficientes de determinación más altos, especialmente tras introducir en el modelo el otro plaguicida. La alta correlación observada entre ambos plaguicidas, así como el comportamiento mostrado con las otras variables, sugiere un patrón de exposición común a HCB y β -HCH.

La ocupación y el consumo de productos locales, como fuente de exposición, y la clase social como indicador de consumo de alimentos diferencial, no mostraron en la regresión múltiple asociación significativa con ninguno de los plaguicidas. De la misma manera, las madres que amamantaron a sus hijos no presentaban valores de plaguicidas diferentes. Wolf et al³² observaron un gradiente significativo entre el tiempo de la lactancia y la disminución del p,p'-DDE en un colectivo de 1.508 mujeres mayores de 20 años. La lactancia se considera una vía de eliminación de grasa y de compuestos liposolubles. El tamaño muestral de nuestro estudio podría explicar dicha falta de asociación.

En la población general, exceptuando a los individuos laboralmente expuestos, se ha considerado a la dieta como la fuente principal de aporte de estas sustancias¹⁶. El estudio EPIC, diseñado para evaluar el efecto de la dieta en la salud, no observó asociación entre los valores de plaguicidas y el consumo de alimentos³⁰. Ello podría deberse a que la información se obtuvo de manera transversal en el tiempo. Glynn et al²⁹ observaron unos valores bajos de PCB y plaguicidas en mujeres primíparas de Suecia. El HCB, el β -HCH y el p,p'-DDE se asociaron con el consumo de pescado del Báltico en la adolescencia y con la lactancia durante su infancia. Ello fue interpretado como que los valores actuales de plaguicidas organoclorados son un reflejo de exposiciones antiguas. El estudio EPIC incluía muestras de suero recogidas entre 1992 y 1996 en cinco provincias españolas, entre ellas Gipuzkoa, con un sector productivo eminentemente industrial o de servicios, como Bizkaia, y mostró unas concentraciones de compuestos organoclorados muy superiores a las de este estudio³⁰. Esto sugiere que con el tiempo se ha reducido la exposición a los plaguicidas organoclorados. Estas dos observaciones, junto con la asociación observada de los plaguicidas con la edad, nos lleva a plantearnos que, además de un efecto de la edad, acumulativo, podría producirse un efecto de cohorte, con una reducción progresiva del grado de exposición en los más jóvenes. Esta segunda hipótesis sería más optimista, pero nuestro estudio no resuelve la duda.

El muestreo se realizó en cuatro zonas de Bizkaia, dos próximas y dos alejadas a una incineradora, por motivos ajenos a este estudio. Por ello, la muestra no puede garantizar la representatividad de la población general de Bizkaia. Sin embargo, el hecho de que no se observaran diferencias significativas en los valores de los compuestos organoclorados según la zona de estudio en los modelos de regresión múltiple, salvo una elevación para el HCB en la zona menos urbana, la de Balmaseda, y para el p,p'-DDE en la zona del barrio de Santutxu en Bilbao, nos lleva a pensar que hay una escasa variabilidad entre plaguicidas por zonas en esta provincia. Ello sugiere un patrón de exposición difuso, de bajo grado, posiblemente asociado con la alimentación,

no asociado a la clase social y con escasas variaciones por zonas geográficas.

En conclusión, los resultados indican que la población general adulta de Bizkaia ha estado y está expuesta a plaguicidas organoclorados. La impregnación en esta población de dichos contaminantes persistentes se encuentra dentro del intervalo de valores observado por otros autores, y se intuye una exposición difusa de bajo grado, probablemente de origen alimentario. Serán necesarios estudios futuros para evaluar la reducción de la impregnación a estos contaminantes. Asimismo, sería recomendable aumentar los esfuerzos para reducir la exposición a estos compuestos tóxicos en la población.

Financiación

Este estudio ha sido posible gracias a la financiación de la empresa Zabalgardi S.L., y se encuentra incluido dentro del proyecto «Asesoría y riesgos para la salud de una plataforma de valorización energética de residuos urbanos en Bilbao» (ref.: 093-2005).

Contribuciones de autoría

M.B. Zubero: organización del estudio y análisis de resultados y redacción del documento. J.J. Aurrekoetxea: obtención de fondos, diseño del estudio, organización del estudio y análisis de resultados, y redacción del documento. F. Goñi, A. Etxeandia y R. López: análisis químico de PCB más frecuentes, análisis de resultados y redacción del documento. C. Rodríguez y J.R. Sáenz: obtención de fondos, diseño del estudio, análisis de resultados y redacción del documento. Todos los autores aprobaron la versión final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Agradecimientos

Los autores desean manifestar su agradecimiento a Zabalgardi S.A., entidad propietaria de la planta de valorización energética de residuos urbanos, sin cuya colaboración no hubiera sido posible realizar este estudio, y al Servicio Vasco de Salud-Osakidetza, por facilitar el acceso a los centros de salud. Asimismo, agradecer la ayuda recibida del personal técnico de las diferentes instituciones implicadas, a la enfermera que realizó las extracciones de sangre, Nekane Pérez de Nanclares, y en especial la de todos los participantes que amablemente aceptaron tomar parte en este trabajo.

Bibliografía

1. IARC. Complete list of agents evaluated and their classification. (Acceso en enero de 2010). Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crthall.php>.
2. Karlaganis G, Marioni R, Sieber I, et al. The elaboration of the "Stockholm convention" on persistent organic pollutants (POPs): a negotiation process fraught with obstacles and opportunities. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2001;8:216-21.
3. LaKind JS, Berlin CM, Naiman DQ. Infant exposure to chemicals in breast milk in the United States: what we need to learn from a breast milk monitoring program. *Environ Health Perspect*. 2001;109:75-88.
4. Zumbado M, Goethals M, Álvarez-León EE, et al. Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Islands (Spain). *Sci Total Environ*. 2005;339:49-62.

5. Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Ibarluzea JM, et al. Environmental and lifestyle factors for organochlorine exposure among women living in Southern Spain. *Chemosphere.* 2006;62:1917–24.
6. Porta M, Kogevinas M, Zumeta E, et al. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gac Sanit.* 2002;16:257–66.
7. Jalón M, Urieta I, Macho ML, et al. Vigilancia de la contaminación química de los alimentos en la Comunidad Autónoma del País Vasco: 1990–1995. Vitoria-Gasteiz: Servicio Central de Publicaciones, Gobierno Vasco; 1997.
8. Zubero MB, Ibarluzea JM, Aurrekoetxea JJ, et al. Metales pesados (Pb, Cd, Cr y Hg) en población general adulta próxima a una planta de tratamiento de residuos urbanos de Bizkaia. *Rev Esp Salud Publica.* 2008;82:481–92.
9. Zubero MB, Ibarluzea JM, Aurrekoetxea JJ, et al. Chlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans (PCDD/F) and PCBs in general population living near to an urban waste treatment plant in Biscay, Basque Country. *Chemosphere.* 2009;76:784–91.
10. Patterson DG, Isaacs SG, Alexander LR, et al. Method 6, determination of specific polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in blood and adipose tissue by isotope dilution-high-resolution mass spectrometry. *IARC Sci Publ.* 1991;108:99–342.
11. Goñi F, López R, Etxeandia A, et al. High throughput method for the determination of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007;852:15–21.
12. Álvarez Dardet C, Alonso J, Domingo A, et al.; Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología. La medición de la clase social en ciencias de la salud. Barcelona: SG Editores; 1995.
13. Stellman SD, Djordjevic MV, Muscat JE, et al. Relative abundance of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose tissue and serum of women in Long Island, 7. New York: *Cancer Epidemiol Biomarker Prev*; 1998. p.489–496.
14. Sala M, Sunyer J, Otero R, et al. Organochlorine in the serum of inhabitants living near an electrochemical factory. *Occup Environ Med.* 1999;56:152–8.
15. Charlier CJ, Plomteux GJ. Determination of organochlorine pesticide residues in the blood of healthy individuals. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:361–4.
16. Hanaoka T, Takahashi Y, Kobayashi M, et al. Residuals of beta-hexachlorocyclohexane, dichlorodiphenyltrichloroethane, and hexachlorobenzene in serum, and relations with consumption of dietary components in rural residents in Japan. *Sci Total Environ.* 2002;286:119–27.
17. 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.* 2003;317:23–35.
18. Lino CM, Noronha da Silveira MI. Evaluation of organochlorine pesticides in serum from students in Coimbra, Portugal: 1997–2001. *Environ Res.* 2006;102:339–51.
19. Carreño J, Rivas A, Granada A, et al. Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ Res.* 2007;103:55–61.
20. Glynn AW, Wolk A, Aune M, et al. Serum concentrations of organochlorines in men: a search for markers of exposure. *Sci Tot Environ.* 2000;263:197–208.
21. Delgado IF, Barretto HH, Kussumi TA, et al. Serum levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls among inhabitants of Greater Metropolitan Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2002;18:519–24.
22. Koppen G, Covaci A, Van Cleuvenbergen R, et al. Persistent organochlorine pollutants in human serum of 50–65 years old women in the Flanders Environmental and Health Study (FLEHS). Part 1: concentrations and regional differences. *Chemosphere.* 2002;48:811–25.
23. Bates MN, Buckland SJ, Garrett N, et al. Persistent organochlorines in the serum of the non-occupationally exposed New Zealand population. *Chemosphere.* 2004;54:1431–43.
24. Jönsson BAG, Rylander L, Lindh C, et al. Inter-population variations in concentrations, determinants of and correlations between 2,2', 4,4', 5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE): a cross sectional study of 3161 men and women from Inuit and European populations. *Environ Health.* 2005;4:27.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Third national report on human exposure to environmental chemicals. Atlanta (GA): CDC; 2005.
26. Thomas GO, Wilkinson M, Hodson S, et al. Organohalogen chemicals in human blood from the United Kingdom. *Environ Pollut.* 2006;141:30–41.
27. Luzardo OP, Goethals M, Zumbado M, et al. Increasing serum levels of non-DDT-derivates organochlorine pesticides in the younger population of the Canary Islands (Spain). *Sci Total Environ.* 2006;67:129–38.
28. Meeker JD, Altshul L, Hauser R. Serum PCBs, p,p'-DDE and HCB predict thyroid hormone levels in men. *Environ Res.* 2007;104:296–304.
29. Glynn A, Aune M, Darnerud PO, et al. Determinants of serum concentrations of organochlorine compounds in Swedish pregnant women: a cross-sectional study. *Environ Health.* 2007;6:2.
30. Jakszyn P, Goñi F, Etxeandia A, et al. Serum levels of organochlorine pesticides in healthy adults from five regions of Spain. *Chemosphere.* 2009;76:1518–24.
31. Jaga K, Dharmani CH. Global surveillance of DDT and DDE levels in human tissues. *Int J Occup Environ Health.* 2003;16:7–20.
32. Wolff M, Britton JA, Teitelbaum SL, et al. Improving organochlorine biomarker models for cancer research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:2224–36.