Contaminantes Tóxicos Persistentes: nivel de exposición de la población canaria a través del consumo de productos lácteos

Maira Almeida González

Tesis Doctoral

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
Septiembre 2010

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Facultad de Veterinaria
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

PROGRAMA DE DOCTORADO

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN TERAPÉUTICA

Contaminantes Tóxicos Persistentes: nivel de exposición de la población canaria a través del consumo de productos lácteos

Memoria que para optar al grado de Doctora por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria presenta la Licenciada

MAIRA ALMEIDA GONZÁLEZ

Director
Dr. Octavio Pérez Luzardo
Profesor Titular de Toxicología de la ULPGC

Codirectores
Dr. Luis Domínguez Boada
Profesor Titular de Toxicología de la ULPGC
Dr. Manuel Zumbado Peña
Profesor Titular de Toxicología de la ULPGC

LAS PALMAS DE GRAN CANARIA – SEPTIEMBRE 2010

Este trabajo ha sido financiado por la Consejería de Educación y Juventud del Cabildo Insular de Gran Canaria

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Departamento de Ciencias Clínicas

OCTAVIO PÉREZ LUZARDO, PROFESOR TITULAR DE TOXICOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS, FACULTAD DE VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado **"CONTAMINANTES TÓXICOS PERSISTENTES: NIVEL DE EXPOSICIÓN DE LA POBLACIÓN CANARIA A TRAVÉS DEL CONSUMO DE PRODUCTOS LÁCTEOS",** ha sido realizado por **Dª MAIRA ALMEIDA GONZÁLEZ,** en el Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Las Palmas, bajo su dirección y asesoramiento técnico y científico, y que una vez revisada la presente Memoria, la encuentra apta para su defensa ante tribunal.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria a catorce de Mayo de dos mil diez.

Fdo: **Octavio Pérez Luzardo**

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Departamento de Ciencias Clínicas

LUIS DOMÍNGUEZ BOADA, PROFESOR TITULAR DE TOXICOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS, FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado **"CONTAMINANTES TÓXICOS PERSISTENTES: NIVEL DE EXPOSICIÓN DE LA POBLACIÓN CANARIA A TRAVÉS DEL CONSUMO DE PRODUCTOS LÁCTEOS",** ha sido realizado por **Dª MAIRA ALMEIDA GONZÁLEZ,** en el Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Las Palmas, bajo su codirección y asesoramiento técnico y científico, y que una vez revisada la presente Memoria, la encuentra apta para su defensa ante tribunal.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria a catorce de Mayo de dos mil diez.

Fdo: **Luis Domínguez Boada**

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Departamento de Ciencias Clínicas

MANUEL ZUMBADO PEÑA, PROFESOR TITULAR DE TOXICOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS, FACULTAD DE VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado **"CONTAMINANTES TÓXICOS PERSISTENTES: NIVEL DE EXPOSICIÓN DE LA POBLACIÓN CANARIA A TRAVÉS DEL CONSUMO DE PRODUCTOS LÁCTEOS",** ha sido realizado por **Dª MAIRA ALMEIDA GONZÁLEZ,** en el Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Las Palmas, bajo su codirección y asesoramiento técnico y científico, y que una vez revisada la presente Memoria, la encuentra apta para su defensa ante tribunal.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria a catorce de Mayo de dos mil diez.

Fdo: **Manuel Zumbado Peña**

A Dani
A mi familia
A mis directores Octavio, Luis y Manolo

Agradecimientos

AGRADECIMIENTOS

De distinta forma, son muchas las personas que han colaborado en el desarrollo de esta Tesis Doctoral, ya que se requiere la ayuda, el esfuerzo, el apoyo y la crítica de quienes te rodean para realizar un trabajo de tal envergadura. Por este motivo, y otros muchos, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a cada una de estas personas, aunque sé que es difícil reflejar en palabras este enorme sentimiento de gratitud.

En primerísimo lugar, quiero tener el mayor y más sincero de los agradecimientos para el Dr. Octavio Pérez Luzardo, Director de esta Tesis y gran amigo y compañero mío. Él ha sido guía incesable para mí, no sólo en el aprendizaje del trabajo científico riguroso y esfuerzo constante que exige el laboratorio, sino también, en la elaboración y desarrollo de este manuscrito. Por su inmensa generosidad, paciencia que le caracteriza, fe en este proyecto, y por todo lo que, gracias a él, he aprendido en estos años de trabajo, es posible que algún día yo pueda llegar a ser Doctora. Gracias Octavio, por haber creído en mí desde el principio y por tu inquebrantable voluntad para que este trabajo saliese adelante. Nos vemos en el camino.

También quiero expresar mi más sincero agradecimiento a uno de los codirectores de esta Tesis, el Dr. Luis Domínguez Boada, no sólo por la ayuda en el desarrollo de este trabajo científico sino también por su inmensa colaboración en los estudios estadísticos llevados a cabo en esta Tesis. Gracias Luis por tu confianza en mí desde el primer momento y por haberme dado la gran oportunidad de trabajar en este fantástico equipo de trabajo, el Grupo de Investigación en Medio Ambiente y Salud de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

No puedo dejar de agradecer al otro codirector de esta Tesis Doctoral, el Dr. Manuel Zumbado Peña, todos sus consejos sobre los hábitos de trabajo en el laboratorio y el trabajo ordenado. Gracias Manolo, por tu incuestionable calidad personal, *transparencia* y por nunca decir NO a cada uno de los favores que te pedí (secretario altruista). La verdad que has ayudado a que la rutina diaria fuera mucho más llevadera.

Como no acordarme de mis dos compañeros más cercanos, Luis Henríquez y Guayarmina Hernández. Gracias Luis por tu gran sentido del humor, tu incuestionable amistad y por dejarme disfrutar de tu siempre grata compañía. Te has convertido en el mejor compañero de trabajo que se puede tener y consigues alegrarme el día cuando vienes por el despacho. Gracias a ti también Guaya por tu apoyo y por tus palabas siempre claras y concisas. Asimismo gracias, por ser ejemplo de constancia, contra viento y marea.

Tampoco me olvidaré de mencionar a las dos personas que me iniciaron en el interés por la Seguridad de los Alimentos. La Dra. Esther Sanjuán Velázquez y Dr. Rafael Millán Delarriva, profesores titulares del área de Nutrición y Bromatología y responsables de la Oficina de Higiene de los Alimentos y Protección Alimentaria (OHAPA) de la Facultad de Veterinaria de la ULPGC. Gracias, por recibir en un principio mi proyecto de Tesis con gran ilusión y con la confianza en que éste saldría adelante. Ustedes fueron mis primeros directores e hicieron posible la recopilación de muestras que se ha llevado a cabo para esta Tesis Doctoral.

Asimismo quiero recordar en estos agradecimientos a Esteban Pérez García y Conrado Carrascosa Iruzubieta, también de la OHAPA de la ULPGC. Ellos fueron quienes me acompañaron alrededor de nuestra preciosa Isla de Gran Canaria, para la recopilación de muestras que han sido objeto de estudio en este trabajo. Ahora son dos grandes amigos.

Gracias también a Estrella, técnico de laboratorio de la OHAPA, porque siempre, y de forma desinteresada, me prestó la mejor de las ayudas (asesoramiento y material práctico de laboratorio) en cada momento que la necesité.

El más profundo de los agradecimientos quiero que sea para mi familia: gracias a mis padres y a mis dos hermanos, Richard y Cristian, por su apoyo incondicional, por su ilusión y por su esfuerzo en todos mis proyectos. Gracias papá y mamá por haberme animado siempre a perseguir mi gran sueño, el de ser Veterinaria, y por animarme posteriormente, a seguir estos estudios superiores. Os debo quien soy y como soy, amante extraordinaria e incondicional de los animales y del medio ambiente. Con ustedes mantendré una deuda eterna.

Gracias también a mi otra familia. A mi suegra, Cloti, por ser uno de mis grandes apoyos y por haberme asesorado de la mejor forma en los momentos de incertidumbre; gracias también por nuestras grandes charlas. A mi suegro, Vicente, por tener que escuchar con *paciencia* estas conversaciones y por ser como es conmigo. A mis cuñados Miguel, Belinda y Yoli, por prestarme su ayuda en todo momento y estar ahí cuando les he necesitado.

Quiero mencionar aquí a mi más fiel seguidor y acompañante durante las horas de trabajo en casa, mi perro Timón, que no me ha dejado sola, echado a mis pies o queriendo jugar en todo momento. Ha llegado el momento Timón, de sacarte más tiempo a pasear a la calle.

Por último, el agradecimiento más especial de todos es para ti, Daniel, mi esposo. Compañero, consejero y el mejor de los amigos y cómplices. Por haber estado siempre conmigo, haberme apoyado en los buenos y no tan buenos momentos. Gracias por ser mi compañero de viaje en el tren de la vida. A ti te dedico este trabajo.

Índice

Índice de materias

INTRODUCCIÓN ***1***

1. La contaminación química global 1

2. Los contaminantes químicos como disruptores endocrinos 7

3. Contaminantes tóxicos persistentes 15

3.1. Contaminantes orgánicos persistentes. 20

3.1.1. PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS 23

3.1.1.1. Clasificación y propiedades físico-químicas 24

3.1.1.2. Estado actual del uso de los POCs 26

3.1.1.3. Parámetros Toxicocinéticos 28

3.1.1.4. Mecanismo de acción 29

3.1.1.5. Toxicidad 31

3.1.1.6. Normativa legal sobre residuos de POCs en alimentos 33

3.1.1.7. Niveles actuales de exposición alimentaria de los ciudadanos de la UE a POCs 35

3.1.2. DIOXINAS Y COMPUESTOS ANÁLOGOS 37

3.1.2.1. Clasificación y propiedades físico-químicas 37

3.1.2.2. Fuentes actuales de emisión de dioxinas y compuestos análogos 39

3.1.2.3. Parámetros toxicocinéticos 40

3.1.2.4. Mecanismo de acción 42

3.1.2.5. Toxicidad 43

3.1.2.6. Normativa legal sobre la presencia de dioxinas en alimentos 45

3.1.2.7. Niveles actuales de exposición alimentaria de los ciudadanos de la UE a dioxinas y compuestos análogos 47

3.2. Contaminantes inorgánicos persistentes 51

3.2.1. ARSÉNICO 51

3.2.1.1. Características y fuentes actuales de contaminación 51

3.2.1.2. Parámetros toxicocinéticos 52

3.2.1.3. Mecanismos de acción y toxicidad 53

3.2.1.4. Normativa legal sobre la presencia de As en alimentos 55

3.2.1.5. Niveles actuales de exposición alimentaria de los ciudadanos de la UE al As 55

3.2.2. CADMIO 56

3.2.2.1. Características y fuentes actuales de contaminación 56

3.2.2.2. Parámetros toxicocinéticos 57

3.2.2.3. Mecanismos de acción y toxicidad 58

3.2.2.4. Normativa legal sobre la presencia de Cd en alimentos 60

3.2.2.5. Niveles actuales de exposición alimentaria de los ciudadanos de la UE al Cd 61

3.2.3. MERCURIO 63

3.2.3.1. Características y fuentes actuales de contaminación 63

3.2.3.2. Parámetros toxicocinéticos 64

3.2.3.3. Mecanismos de acción y toxicidad 65

3.2.3.4. Normativa legal sobre la presencia de Hg en alimentos 67

3.2.3.5. Niveles actuales de exposición alimentaria de los ciudadanos de la UE al Hg. 67
3.2.4. PLOMO 69
3.2.4.1. Características y fuentes actuales de contaminación 69
3.2.4.2. Parámetros toxicocinéticos 70
3.2.4.3. Mecanismos de acción y toxicidad 71
3.2.4.4. Normativa legal sobre la presencia de Pb en alimentos 72
3.2.4.5. Niveles actuales de exposición alimentaria de los ciudadanos de la UE al Pb 73

4. Patrón de consumo de alimentos en las Islas Canarias 77

JUSTIFICACIÓN 89

OBJETIVOS 91

MATERIAL Y MÉTODOS 95

1. Generalidades 95

2. Material, reactivos e instrumental 97
2.1. Reactivos 97
2.2. Material 101
2.3. Aparatos auxiliares 103
2.4. Instrumentación analítica y accesorios 105

3. Área de estudio y muestreo 107
3.1. Área de estudio 107
3.2. Recogida de muestras 108
3.2.1. Leche 108
3.2.2. Queso 108

4. Procedimientos 111
4.1. Determinación del contenido de materia grasa de las muestras de leche y queso 111
4.1.1. Leche 111
4.1.2. Queso 111
4.2. Preparación de patrones y materiales de referencia 112
4.2.1. Preparación de soluciones de fortificación de POCs y PCBs 112
4.2.2. Fortificación con POCs y PCBs de muestras de leche y queso 112
4.2.3. Preparación de rectas de calibrado de POCs y PCBs 113
4.2.4. Preparación de rectas de calibrado de As, Cd, Hg y Pb 114
4.3. Preparación de las muestras 115
4.3.1. Preparación de las muestras de leche para el análisis de COPs 115
4.3.1.1. Extración 115
4.3.1.2. Purificación 116
4.3.2. Preparación de la muestras de queso para el análisis de COPs 118
4.3.2.1. Homogenización y Liofilización 118
4.3.2.2. Extracción 119
4.3.2.3. Purificación 120
4.3.3. Preparación de muestras de leche y queso para el análisis de CIPs 121
4.4. Análisis químico 123
4.4.1. Análisis de COPs 123
4.4.2. Análisis de CIPs 129

4.5. Cálculo de la Equivalencia de Toxicidad 131
4.6. Análisis estadístico de los datos 132

RESULTADOS Y DISCUSIÓN 135

1. Leche 135
1.1. PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS 135
1.1.1. Resultados 135
1.1.1.1. Presencia de residuos de POCs en 16 marcas de leche de producción convencional 135
1.1.1.2. Presencia de residuos de POCs en 10 marcas de leche de producción ecológica 137
1.1.1.3. Estudio comparativo de la presencia de residuos de POCs en leches de producción convencional vs. leches de producción ecológica 138
1.1.1.4. Estimación de la ingesta de residuos de POCs en la población canaria a través del consumo de leche 140
1.1.2. Discusión 142
1.2. BIFENILOS POLICLORADOS 146
1.2.1. Resultados 146
1.2.1.1. Presencia de residuos de PCBs en 16 marcas de leche de producción convencional 146
1.2.1.2. Presencia de residuos de PCBs en 10 marcas de leche de producción ecológica 149
1.2.1.3. Estudio comparativo de la presencia de residuos de PCBs en leches de producción convencional vs. leches de producción ecológica 152
1.2.1.4. Estimación de la ingesta de equivalentes de dioxinas a través del consumo de residuos de DL-PCBs vehiculados por la leche 155
1.2.2. Discusión 157
1.3. CONTAMINANTES INORGÁNICOS 160
1.3.1. Resultados 160
1.3.1.1. Presencia de residuos de contaminantes inorgánicos en 16 marcas de leche de producción convencional 160
1.3.1.2. Presencia de residuos de contaminantes inorgánicos en 10 marcas de leche de producción ecológica 160
1.3.1.3. Estudio comparativo de la presencia de residuos de contaminantes inorgánicos en leches de producción convencional vs. leches de producción ecológica 161
1.3.1.4. Estimación de la ingesta de residuos de contaminantes inorgánicos en la población canaria a través del consumo de leche 162
1.3.2. Discusión 163

2. Queso 165
2.1. PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS 165
2.1.1. Resultados 165
2.1.1.1. Presencia de residuos de POCs en marcas de queso de producción convencional: estudio en 39 marcas de quesos de Gran Canaria y 15 marcas de quesos de la península ibérica 165
2.1.1.2. Presencia de residuos de POCs en 7 marcas de queso de producción ecológica 169
2.1.1.3. Estudio comparativo de los niveles de contaminación por residuos de POCs en los tres tipos de queso estudiados 170

2.1.1.4. Estimación de la ingesta de residuos de POCs en la población canaria a través del consumo de queso 174
2.1.2. Discusión 177
2.2. BIFENILOS POLICLORADOS 181
2.2.1. Resultados 181
2.2.1.1. Presencia residuos de bifenilos policlorados en quesos de producción convencional: estudio en 39 marcas de quesos de Gran Canaria y 15 marcas de quesos de la península ibérica 181
2.2.1.2. Presencia de residuos de PCBs en 7 marcas de queso de producción ecológica 186
2.2.1.3. Estudio comparativo de la presencia de residuos de PCBs en en los tres tipos de queso estudiados 189
2.2.1.4. Estimación de la ingesta de equivalentes de dioxinas a través del consumo de residuos de DL-PCBs vehiculados por el queso 193
2.2.2. Discusión 195
2.3. CONTAMINANTES INORGÁNICOS 198
2.3.1. Resultados 198
2.3.1.1. Presencia de residuos de contaminantes inorgánicos en quesos de producción convencional: estudio en 39 marcas comerciales de Gran Canaria y en 15 marcas comerciales de la península ibérica 198
2.3.1.2. Presencia de residuos de contaminantes inorgánicos en 7 marcas de queso de producción ecológica 199
2.3.1.3. Estudio comparativo de la presencia de residuos de contaminantes inorgánicos en los tres tipos de queso estudiados 199
2.3.1.4. Estimación de la ingesta de residuos de contaminantes inorgánicos en la población canaria a través del consumo de queso 200
2.3.2. Discusión 201

CONCLUSIONES ***205***

BIBLIOGRAFÍA ***209***

1. Referencias bibliográficas 209

2. Referencias electrónicas 223

GLOSARIO ***229***

ANEXO I: resultados de las marcas individuales de leche ***235***

ANEXO II: resultados de las marcas individuales de queso ***247***

Introducción

INTRODUCCIÓN

1. La contaminación química global

A mediados de 1950 los esquimales no sabían qué era padecer cáncer. En los sesenta se encontraron trazas de plaguicidas en su organismo y empezaron a aparecer los primeros casos de esta enfermedad. En las últimas décadas, los problemas de fertilidad en parejas jóvenes han aumentado progresivamente, y se ha producido una caída en picado del nivel de espermatozoides; al mismo tiempo, la tasa de cáncer de mama asciende de forma preocupante. Algo está pasando en los mecanismos de reproducción sexual y gran parte del problema está relacionado con sustancias tóxicas provenientes de nuestro entorno que permanecen en nuestros cuerpos. Es lo que se conoce como "disrupción endocrina", es decir, la combinación de sustancias químicas que en nuestro organismo pueden actuar como hormonas artificiales, alterando la reproducción. Si bien nadie puede negar que los productos químicos aportan importantes beneficios para la sociedad, a través de su uso en la asistencia sanitaria por ejemplo, existen numerosas evidencias de que algunos de ellos están dañando la vida silvestre y por desgracia a los seres humanos. En muchos casos desconocemos los efectos a largo plazo sobre la salud de los productos químicos que forman parte de nuestro estilo de vida, y es que en la actualidad podemos decir que se utilizan productos químicos artificiales en todo lo que nos rodea, de los plaguicidas a los cosméticos, desde biberones a los ordenadores: la sociedad del siglo XXI depende de ellos.

Por un lado, el mundo de la alta tecnología ha experimentado una aceleración constante y progresiva en los últimos treinta años. Cada año, los fabricantes presentan nuevas maravillas técnicas para ganar posiciones en una carrera impuesta por las feroces leyes del mercado. Las novedades generan expectación y más de un consumidor no puede resistirse a cambiar de móvil, de ordenador o de reproductor de MP3 si el bolsillo se lo permite. Una de las consecuencias más inmediatas de este consumo exacerbado es que, cada año, más dispositivos electrónicos acaban en los contenedores de basura. Sólo en España, las familias producen más de 100.000 toneladas al año de **basura electrónica** (frecuentemente denominada con el térmico anglosajón *E-Waste*). Si a esa cantidad se le añaden los desechos que produce el sector de la electrónica, el resto de la industria y los establecimientos comerciales, se alcanza la cifra en toda España de 200.000 toneladas de desperdicios electrónicos al año. Se estima que la producción global de basura electrónica es de 20-25 millones de toneladas por año, siendo la mayor parte producida en Europa, Estados Unidos y Australasia. No obstante, China, los países de Europa del Este y Latinoamericanos se convertirán también en grandes productores de basura electrónica durante los próximos diez años (Robinson, 2009). La basura electrónica contiene metales valiosos como del cobre o el platino, pero también numerosos contaminantes ambientales potenciales, especialmente plomo, estaño, mercurio, Cd, níquel, difeniléteres polibrominados (PBDEs) y bifenilos

policlorados (PCBs). Además, la incineración de la basura electrónica puede generar dioxinas, furanos e hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs), entre otros. Una gran mayoría de esta basura electrónica es desechada, aún actualmente, en los vertederos, ya que la tecnología de reprocesamiento efectiva, que recupera la mayor parte de los materiales minimizando el impacto ambiental, es muy cara. En consecuencia, pese a ser ilegal en el marco del Convenio de Basilea (UNEP 2009), los países ricos exportan cada año una cantidad desconocida de desechos electrónicos a los países pobres, donde las técnicas de reciclaje incluyen la quema y la disolución en ácidos fuertes con muy pocas medidas para proteger la salud humana y el medio ambiente (Cobbing 2008). Este tipo de "reprocesamiento" da como resultado inicial una fuerte contaminación local, pero que en breve plazo es seguida por la migración de los contaminantes a los acuíferos y finalmente a su incorporación a la cadena alimenticia. Los trabajadores del sector de los desechos electrónicos sufren efectos negativos en la salud por el contacto con la piel y la inhalación de estas sustancias (Qu y cols., 2007), mientras que la comunidad en general está expuesta a los contaminantes a través del humo, polvo, agua potable y sobre todo de los alimentos (Chatterjee, 2007).

Por otro lado, otro gran sector de la industria química – el de los **productos plaguicidas** – ha contribuido enormemente en los últimos 70 años a incrementar los rendimientos del sector agrícola mediante el control de las plagas y enfermedades, y también en el control de la enfermedades transmitidas por insectos (paludismo, dengue, encefalitis, filariasis, etc) (Abhilash y Singh, 2009). La necesidad de aumentar la producción de alimentos para la población mundial en rápido crecimiento es bien conocida y una de las estrategias para aumentar la productividad de los cultivos es el manejo efectivo de plagas ya que más del 45% de la producción anual de alimentos se pierde por la infestación de plagas. En los países tropicales las pérdidas en los cultivos son aún mayores debido a que las elevadas temperaturas y el alto grado de humedad dan lugar a la proliferación de las plagas, por lo que la aplicación de productos plaguicidas es muy intensa en estos países (Abhilash y Singh, 2009). Debido al uso y abuso de este tipo de productos se produce una considerable generación de residuos, lo cual repercute en el coste de los productos, pero sobre todo produce consecuencias adversas sobre la salud de los ecosistemas y del hombre. La aplicación inadecuada de plaguicidas afecta al medioambiente en su conjunto, haciendo que los residuos contaminen el suelo, el aire y las aguas y que finalmente alcancen la cadena alimentaria (UN/DESA 2002). El ser humano está por tanto expuesto a los residuos de plaguicidas por diferentes rutas (inhalatoria, digestiva y dérmica) y la exposición a dichas sustancias resulta en problemas agudos y crónicos de salud. Así, la exposición crónica a productos plaguicidas, aún a dosis muy bajas, ha sido relacionada con el aumento de la incidencia de cáncer, de enfermedades renales crónicas, inmunosupresión, esterilidad masculina y femenina, desórdenes endocrinos, o desórdenes neurológicos y del comportamiento entre otros (Luzardo y cols., 2009). Obviamente la contaminación por plaguicidas del medio ambiente también afecta a la vida de las aves, la fauna silvestre, animales domésticos, peces y el ganado. De entre todos los grupos de insecticidas preocupan especialmente los insecticidas organoclorados como el Diclorodifeniltricloroetano (DDT), hexaclorociclohexano (HCH), aldrina y dieldrina, ya que, aún hoy en día, se encuentran entre los plaguicidas más utilizados en los países en desarrollo de África y Asia debido a su bajo coste, eficacia y versatilidad en la lucha contra plagas y los insectos vectores de enfermedades (Lallas, 2001). Sin embargo, debido a su potencial de

bioacumulación y efectos biológicos, estos compuestos fueron prohibidos en los países desarrollados desde hace más de tres décadas (Zumbado y cols., 2005; Luzardo y cols., 2006). Su resistencia a la degradación ha dado lugar a la contaminación universal por estos compuestos que se encuentran en muchos compartimentos del medio ambiente. Según el inventario de la Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAO), más de 500.000 toneladas de plaguicidas obsoletos y no utilizados representan una amenaza real para el medio ambiente y la salud pública mundial.

Si bien hemos mencionado dos de los grandes sectores de la industria química, estos representan sólo una parte de la cantidad de productos químicos que se utilizan hoy en día, ya que hay que destacar que, a finales de la década de 1990, se habían registrado en la UE unos 100.000 productos químicos en el **Catálogo europeo de sustancias químicas comercializadas** (Agencia Europea del Medio Ambiente, 2007), siendo especialmente grave el hecho de que se sabe muy poco de la toxicidad a largo plazo de la mayoría de ellos. Sólo el 14% de estos cerca de 100.000 compuestos, aquellos que se fabrican en mayor cantidad, disponen actualmente de suficiente cantidad de datos toxicológicos como para poder valorar que no suponen un riesgo real para la salud. Así, numerosos estudios han demostrado que el ser humano puede contener en su sangre y tejidos hasta 300 sustancias químicas sintéticas y, como mencionamos anteriormente, muchas de ellas han sido claramente relacionadas con efectos adversos sobre la salud. Algunos de estos efectos adversos claramente demostrados son:

- **En hombres:** cáncer testicular, testículos no descendidos, bajo recuento de espermatozoides, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y enfermedades relacionadas con el lugar de trabajo como el asma o el aumento de incidencia en varios tipos de cáncer.

- **En mujeres:** aumento de cáncer de mama en un 50% desde 1971, linfoma no-Hodgkin, defectos de nacimiento (principalmente a nivel del tracto génito-urinario), aborto espontáneo e igualmente enfermedades relacionadas con el lugar de trabajo como el asma o el aumento de incidencia en varios tipos de cáncer.

- **En niños:** espectacular aumento de los cánceres infantiles, problemas de aprendizaje (déficit de atención con hiperactividad), debilitamiento del sistema inmunológico que conduce a una mayor susceptibilidad ante enfermedades comunes y desarrollo de pubertad precoz.

Como mencionamos anteriormente, la exposición humana a todos estos contaminantes y la razón por la que acaban apareciendo como “constituyentes” del organismo humano, puede provenir de diferentes fuentes, pero sin duda, a pesar de que la ingesta es variable entre las diferentes poblaciones, una proporción sustancial de la exposición total humana a ciertos productos químicos se produce por la **vía alimentaria**. Por ejemplo, la exposición a las dioxinas (dibenzo-p-dioxinas policloradas y dibenzofuranos policlorados [PCDD/PCDF]) a través de diversos grupos de alimentos está bien caracterizada (Liem y cols., 2000). Se estima que el 90% de la exposición humana a estas sustancias químicas se produce a través de alimentos, principalmente carne roja y productos lácteos debido a su alto contenido en grasa. Un muestreo de alimentos realizado entre 2001 y 2002 mostró cual era la contribución aproximada de cada grupo alimentario a la ingesta diaria de PCDD/PCDFs (basados en equivalentes de toxicidad con la 2,3,6,7-tetracloro-p-benzo-dioxina, TEQs): carne,

22-44%; productos lácteos y huevos, 12-15%; pescados, 4-9%; pollo y aves de corral, 4-5% (Yaktine y cols., 2006). Estos resultados han sido recientemente corroborados por la Autoridad Europea en materia de Seguridad Alimentaria (EFSA 2010a), si bien en este último estudio el alimento que más contribuye es el pescado y sus productos. La contribución de determinados grupos alimentarios, como el pescado o los productos lácteos, a la ingesta diaria de contaminantes químicos puede variar según el país o región geográfica (Sasamoto y cols., 2006). Los hábitos dietéticos, la composición química de los alimentos y así como el período en el que se hacen los estudios pueden explicar las diferencias en la contribución de los alimentos a la exposición química global entre las diversas poblaciones humanas, por lo que ***los resultados de los estudios no son fácilmente extrapolables de una región a otra***.

Existen numerosos factores sociales y demográficos como son el sexo, la edad, la raza o etnia, residencia urbana o rural, y la situación económica que están fuertemente asociados con variaciones en los **hábitos alimentarios**. Así, si nos fijamos por ejemplo en el consumo de grasas - de gran importancia cuando consideramos la ingesta de contaminantes químicos, ya que en su mayor parte se trata de sustancias liposolubles - la variabilidad es enorme, existiendo algunos países en los que se consumen menos de 30 g/día (e.g. países en vías de desarrollo) hasta otros en los que se consumen más de 130 g/día (FAO/WHO, 1994). Así en la población de las Islas Canarias, objeto de estudio en este trabajo de Tesis Doctoral, el consumo medio de grasas es de en torno a 100 g/día (Garcia-Segovia y cols., 2006).

También los **niveles de residuos presentes en los alimentos** varían de región en región, debido a los patrones locales de uso y a las prácticas medioambientales y de políticas de seguridad alimentaria que modificarían la exposición dietética a los contaminantes (Koopman-Esseboom y cols., 1994; Chikuni y cols., 1997). Un ejemplo de la variabilidad de los residuos químicos en los productos alimenticios es el amplio rango de niveles de DDT, DDE y hexaclorociclohexano (HCH) encontrados en mantequilla en un estudio que se realizó en 23 países. Los mayores niveles de residuos en mantequilla estaban asociados con un uso más reciente o continuado a estas sustancias (Kalantzi y cols., 2001).

El **momento en el que se realiza el estudio** del nivel de contaminación a través de los alimentos también es una variable que puede influir en la exposición dietética de los seres humanos, debido a posibles cambios estacionales en los patrones de alimentación, la ingesta de grasas totales, o los propios niveles de contaminantes de los alimentos que pueden variar debido a restricciones locales o al uso estacional de las sustancias químicas (Dejonckheere y cols., 1996). Así por ejemplo, en un estudio de exposición dietética a plaguicidas organofosforados, los residuos de clorpirifós en alimentos vegetales se detectaban con más frecuencia en la primavera y verano que en el resto del año (MacIntosh y cols., 2001). No obstante, debido a su larguísima vida media, salvo que existan accidentes que provoquen una liberación masiva, es muy poco probable que pueda observarse este efecto estacional con los contaminantes químicos persistentes, como las PCDDs/PCDFs o los plaguicidas organoclorados (POCs) (Ryan y cols., 1990). Por lo tanto, cuando hablamos de contaminantes químicos resistentes a la degradación, es necesario hacer un seguimiento prolongado para poder apreciar un cambio en la dosis interna.

Toda esta situación de contaminación medioambiental y de los alimentos con sustancias que producen efectos adversos sobre la salud es altamente preocupante y lógicamente no ha pasado desapercibida a las autoridades gubernamentales. Por este motivo, en el año 2006 la Unión Europea (UE) promulgó una ambiciosa y monumental iniciativa legislativa para el **Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de las sustancias químicas (REACH)**. Había muchas razones para la promulgación del REACH, pero en general es una extensión del deseo global de que se produzcan menos productos químicos industriales, de comprender los posibles riesgos humanos y ecológicos de los que ya existen, y de asegurarse de que no se produce ninguna nueva catástrofe o amenaza relacionada con el uso de las sustancias químicas (Williams y cols., 2009). De acuerdo con esta directiva comunitaria, salvo unas pocas excepciones, es necesario el registro de todas las sustancias químicas fabricadas o importadas en la UE. Esta inscripción en el registro generará un expediente que contendrá datos sobre las características físico-químicas, así como las propiedades toxicológicas y ecotoxicológicas de cada una de las sustancias. Para muchos productos químicos, el examen de los peligros y riesgos derivados del uso de estas sustancias también se requerirá en forma de un informe de seguridad química. Comenzando con el doble proceso de expediente y la evaluación de sustancias, la Agencia Europea de Sustancias Químicas (ECHA), los Estados miembros de la UE, y la Comisión Europea identificarán los productos químicos que representan riesgos inaceptables para la salud humana y/o el medio ambiente, y en consecuencia reducirán o restringirán su uso.

No obstante, a pesar de que REACH es una ambiciosa estrategia de cara al futuro, no resuelve el problema de los contaminantes que ya han sido vertidos y están en circulación en el medioambiente. Por esto, varias organizaciones internacionales han desarrollado estrategias encaminadas a eliminar o reducir la producción, uso y liberación de las sustancias persistentes y bioacumulativas con efectos adversos para la salud, los denominados **contaminantes tóxicos persistentes (CTPs).** De ellos hablaremos en profundidad mas adelante en esta Introducción.

2. Los contaminantes químicos como disruptores endocrinos

En el capítulo 1 de esta Introducción hemos visto como en nuestra sociedad del siglo XXI vivimos rodeados de un cóctel de sustancias químicas, con capacidad de interaccionar con los animales y el hombre, siendo capaces en muchos casos de producir efectos adversos sobre la salud. Gran parte de los efectos adversos que tiene sobre la salud humana la exposición crónica a dosis bajas de estas sustancias, en el contexto de la exposición ambiental, han sido encuadrados en el fenómeno denominado disrupción endocrina. Por lo tanto los contaminantes químicos capaces de producir disrupción endocrina son denominados **DISRUPTORES ENDOCRINOS**.

Según la EPA, un disruptor endocrino (DE) es "*un agente exógeno que interfiere con la síntesis, secreción, transporte, metabolismo, unión o eliminación de las hormonas que de forma natural están presentes en el cuerpo y que son las responsables de la homeostasis, la reproducción y el desarrollo*" (Diamanti-Kandarakis y cols., 2009).

El rango de compuestos químicos que se consideran disruptores endocrinos es muy amplio y crece día a día, comprendiendo desde productos químicos sintetizados por el hombre hasta sustancias que se encuentran de manera natural en los alimentos o en el medioambiente.

La capacidad de los contaminantes químicos medioambientales para interferir en la función endocrina fue establecida hace más de 30 años. El hecho inicial fue la constatación de que la población de pájaros piscívoros había declinado en los Estados Unidos debido a problemas reproductivos graves. Tales observaciones permitieron la identificación del 4,4´-DDE, un metabolito del pesticida organoclorado DDT, como agente causante de las alteraciones reproductivas observadas (Hickey y Anderson, 1968). El problema fue parcialmente resuelto con la retirada del pesticida en 1972, aunque como hemos visto sus residuos continúan estando presentes en el medioambiente, afectando por tanto a las poblaciones expuestas.

Otras observaciones medioambientales relacionadas con la exposición masiva de poblaciones animales, han ayudado a entender el problema de la disrupción hormonal. Los casos recogidos en la literatura científica son múltiples. Sirva de ejemplo lo ocurrido con la población de caimanes del lago Apopka en Florida, que se expusieron al pesticida dicofol tras un vertido accidental en 1980. Diez años más tarde, la población de caimanes había descendido significativamente, había aumentando la mortalidad en los huevos y la mitad de las crías nacidas languidecían y morían antes de los diez días; se encontraron, además, hembras adolescentes que tenían anormalidades severas en los ovarios y presentaban niveles de estrógenos en sangre dos veces más altos de lo normal. Por otro lado, los caimanes jóvenes machos estaban fuertemente feminizados, presentaban penes anormalmente pequeños y tenían niveles de estrógenos más altos en su sangre que los normales. Las investigaciones

llevadas a cabo sirvieron para concluir que los productos químicos que fueron vertidos al lago habían alterado el sistema endocrino de los embriones, limitando la capacidad de los caimanes para reproducirse y dando lugar a las malformaciones descritas (Guillette y cols., 1995a; Guillette y cols., 1995b).

En 1993, se publicó por primera vez la observación experimental relativa a los desórdenes de expresión del fenotipo sexual en peces. En efecto, los peces machos capturados en las cercanías de plantas de tratamiento de aguas residuales presentaron características sexuales masculinas y femeninas. Se observó también la producción de vitelogenina en el hígado de los peces macho, una proteína sintetizada normalmente por las hembras como respuesta a una señal estrogénica. Varias sustancias químicas, especialmente los alquilfenoles encontrados en detergentes y plásticos se identificaron como responsables de causar estos efectos feminizantes (Sumpter y Jobling, 1993).

En nuestro país se ha documentado un fenómeno denominado imposex, que consiste en la superposición de carácteres sexuales masculinos sobre hembras de gasterópodos (Horiguchi y cols., 1998). Se trata de uno de los pocos ejemplos de relación causa-efecto, dosis-dependiente, que se conocen en toxicología y resulta altamente específico ante la contaminación por TBT (tributilestaño, compuesto organoestánnico lixiviado de las pinturas antialgas de los cascos de los buques). Durante el verano de 1996 se desarrolló una campaña de muestreo a lo largo de la costa de Galicia con el fin de estudiar la situación de la contaminación por derivados del TBT, escogiéndose como especie bioindicadora al prosobranquio marino *Nucella lapillus* por ser la segunda especie más sensible y en todas las muestras examinadas se registró la presencia de imposex en las poblaciones estudiadas (Quintela y cols., 2002).

Actualmente el conocimiento acerca de estas sustancias y sus mecanismos de acción es bastante grande, pero quedan aún grandes lagunas en la comprensión global de sus efectos sobre la salud del hombre y el resto de los seres vivos. En un principio se pensaba que los DE ejercían sus efectos principalmente a través de su unión con los receptores nucleares para hormonas, incluyendo los receptores de estrógenos (REs), los receptores de andrógenos (RAs), los receptores de progesterona (RPs), los receptores de hormonas tiroideas (RTs) y los receptores de retinoides, entre otros. Hoy en día la base científica de conocimiento sobre el tema ha aumentado y muestra que el espectro de mecanismos de acción es mucho mayor. Así se sabe que los DE actúan mediante su unión a los receptores nucleares, pero también a los receptores no nucleares (o de membrana) para hormonas esteroideas, receptores no esteroideos (p.e. receptores para neurotransmisores, como el receptor de serotonina, el receptor de dopamina o el receptor de norepinefrina), receptores huérfanos (p.e. el receptor de aril hidrocarburos [AhR]), rutas enzimáticas implicadas en la biosíntesis de esteroides y/o metabolismo, y numerosos otros mecanismos que convergen en la afectación de los sistemas endocrino o reproductivo. De esta manera, desde una perspectiva fisiológica, un disruptor endocrino es un compuesto, ya sea natural o sintético, que, a través de la exposición ambiental, altera los sistemas hormonales y homeostáticos que le permiten al organismo comunicarse y responder a su medioambiente (Diamanti-Kandarakis y cols., 2009).

Si bien la mayor parte de los efectos netos de los DE podrían catalogarse como "efectos estrogénicos", lo cual ha motivado que durante tiempo se haya hablado de los DE como sinónimo de xenoestrógenos, existen numerosas sustancias que tienen efectos androgénicos o, más frecuentemente antiandrogénicos, y también como agonistas o antagonistas de las hormonas tiroideas.

El grupo de moléculas de origen antropogénico que han sido identificadas hasta el momento como DE es enormemente amplio y heterogéneo, e incluye desde sustancias plásticas o plastificantes (como el Bisfenol A), fungicidas (como la vinclozolina), fármacos (como el dietilestilbestrol, DES) y, por supuesto, gran parte de los CTPs incluidos en el Convenio de Estocolmo: PCBs, dioxinas y furanos así como muchos de los POCs (DDT, metoxicloro, clordano, entre otros). Incluso algunos metales pesados y metaloides pueden tener actividad estrogénica, por lo que también pueden ser incluidos como DE, y es el principal motivo por el que, a pesar de no estar incluidos en el Convenio de Estocolmo, también hemos considerado su cuantificación en productos lácteos en este trabajo de Tesis Doctoral.

Hay que destacar que no todos los DE son de origen antropogénico, sino que también existen en la naturaleza sustancias que han sido identificadas como DE, como los fitoestrógenos o el cumarol (Kuiper y cols., 1998). Es presumible que una vez que se disponga de una batería adecuada de tests toxicológicos, útiles para explorar diferentes actividades hormonales, la lista de nuevos disruptores endocrinos se ampliará sustancialmente. De hecho los organismos nacionales e internacionales con intereses en la regulación y comercialización de compuestos químicos han lanzado la propuesta para la estandarización de estos tests y su aplicación sistemática a los compuestos de nueva creación y a aquellos preexistentes. Es ésta una tarea difícil y costosa si se tiene un cuenta que está previsto testar en los próximos años más de 100.000 moléculas químicas y que los tests deben investigar actividades hormonales/antihormonales muy diversas. La lista de mimetizadores hormonales aumenta con la misma velocidad que se expande nuestro conocimiento sobre las formas de exposición a estas sustancias. Esto se debe de una parte al descubrimiento (muchas veces accidental) de la contaminación de muestras biológicas de origen animal y humano, y de otra, a la información disponible sobre utilización, uso y consumo de estos compuestos químicos.

Todas estas sustancias son, lógicamente, muy diversas desde un punto de vista químico, lo que representa un desafío en el campo de estudio de la disrupción endocrina, ya que, aparte de su pequeño tamaño (< 1000 Daltons), no parecen compartir otras características que hagan predecir si una molécula química va a comportarse como un DE o no. Sin embargo, en términos muy amplios, DE como las PCDDs/PCDFs, PCBs y POCs por ejemplo contienen grupos halogenados en su estructura (con sustituciones por átomos de cloro y bromo). Además, muchas de estas moléculas contienen un grupo fenólico que se piensa que es el responsable de conferirles similitud con las hormonas esteroideas, siendo así reconocidos como ligandos por los receptores de dichas hormonas, ya sea como agonistas o como antagonistas.

Ya hemos visto que las fuentes de contaminación y de exposición a estos compuestos que se comportan como DE son muy variables, pero pueden considerarse un fenómeno global que afecta a todos los seres vivos del planeta, que están expuestos de forma constante a

mezclas, enormemente variables de individuo a individuo y de región en región, de estas sustancias que fueron mayoritariamente diseñadas para ser persistentes. La situación es además cambiante, puesto que como ya sabemos, muchos de estos compuestos han sido prohibidos hace ya décadas, mientras que otros aún están permitidos para algunos usos o han sido prohibidos mucho más recientemente. La mayor parte de la exposición, como venimos comentando, viene a través de la ingesta de comida y agua. Evidentemente las personas que trabajan con pesticidas, fungicidas y sustancias químicas industriales tienen una exposición particularmente alta y por consiguiente mayores probabilidades de desarrollar anormalidades reproductivas o endocrinas.

Hay una serie de consideraciones a tener en cuenta cuando se habla de disrupción endocrina, ya que pueden ser las claves para entender los mecanismos de acción y las consecuencias de la exposición a estas sustancias:

- **Edad de exposición:** A muchos de estos compuestos estamos expuestos durante toda nuestra vida, incluso antes de nacer, como lo demuestra el hecho de que hayan podido ser medidos en el líquido amniótico de mujeres gestantes (Luzardo y cols., 2009). Las consecuencias de la exposición a los DE pueden ser muy diferentes dependiendo de la edad a la que se produzca. Es decir, que la exposición de un adulto a un DE puede tener consecuencias muy diferentes a la de un feto en desarrollo o un niño, siendo el desarrollo y la infancia los periodos más críticos a los efectos de los DE. Tanto es así que en la literatura científica se ha acuñado el concepto de “las bases fetales de las enfermedades del adulto" para describir la forma en que las sustancias presentes en el medio ambiente en el que se desarrolla un organismo (la madre en los mamíferos o el huevo en el resto de los vertebrados) interactúan con los genes del individuo para determinar su propensión a desarrollar una enfermedad o disfunción en el futuro. En términos más amplios la Endocrine Society ha extendido este concepto a la infancia, denominándolo **"bases del desarrollo de las enfermedades del adulto"** (Barker, 2003).

- **Latencia desde la exposición:** El concepto de *las bases del desarrollo de las enfermedades del adulto* lleva implícito el hecho de que existe un lapso de tiempo entre el inicio de la exposición y las manifestaciones clínicas de las consecuencias de la misma. En otras palabras: las consecuencias de la exposición a los DE pueden no aparecer inmediatamente ni de forma precoz en la vida, sino que pueden manifestarse con el transcurso del tiempo, muchos años incluso, durante la vida adulta (Barker, 2003).

- **Importancia de las mezclas:** Si los individuos y las poblaciones están expuestos a un determinado DE, es muy probable que lo estén a otros muchos de forma simultánea, ya que rara vez los ecosistemas están contaminados por un único compuesto. Esto tiene mucha relevancia de cara a los efectos clínicos, ya que, independientemente de los efectos que hayan podido ser demostrados en experimentos *in vitro* o *in vivo*, la presencia de otros contaminantes en las situaciones reales de exposición, puede inducir fenómenos de adición de efectos, pero también de sinergismo y de potenciación (Kortenkamp, 2007).

- **Relación de dosis-respuesta no convencional:** Muchos de los efectos que ejercen los DE son paradójicos. Lo primero que llama la atención de estas sustancias, ya lo hemos

comentado, es que, incluso a dosis infinitesimales, pueden producir anormalidades endocrinas o reproductivas, particularmente si la exposición tiene lugar en el periodo crítico del desarrollo. Pero lo sorprendente es que en algunos casos las dosis bajas pueden producir efectos más potentes que dosis más altas, dando lugar a curvas de dosis-respuesta en forma de "U" o de "U invertida" (Boada y cols., 2007; vom Saal y cols., 2007). Este fenómeno ya se conocía para algunas moléculas endógenas como los neurotransmisores.

- **Efectos epigenéticos transgeneracionales:** otra de las importantísimas características de los DE es que no sólo pueden afectar a la persona expuesta sino también a las generaciones subsiguientes. Los mecanismos no están claros, si bien investigaciones recientes sugieren que los mecanismos pueden ser no genómicos, es decir que no se transmitirían por una mutación en la secuencia de ADN, sino a través de modificaciones de factores que regulan la expresión génica, tales como la metilación del ADN o la acetilación de histonas.

Si bien en especies animales la asociación exposición-contaminación con DE y trastornos en el comportamiento, alteraciones en el desarrollo y riesgo de enfermedad, es un hecho probado, en la especie humana, tal relación necesita aún ser demostrada. No obstante existen algunos ejemplos que parecen evidenciar esta asociación.

Los datos epidemiológicos parecen demostrar que los desórdenes de carácter reproductivo se han incrementado durante los últimos cuarenta años. Desde 1940 se ha registrado una caída significativa, próxima al 50%, del recuento espermático en el hombre. Las alteraciones en el desarrollo del sistema genitourinario, como hipospadia y criptorquidismo, asociado con cáncer de testículo y con infertilidad, son cada vez más frecuentes. Se ha sugerido la hipótesis de que la exposición a DE pudiera estar ligada al incremento de estas patologías.

En la mujer, el incremento de ciertas patologías asociadas con nuestro tiempo, como es el cáncer de dependencia hormonal, ya sea mama y ovario, y el alza en la incidencia de los nuevos casos de esterilidad ligada a endometriosis, entre otras, podrían estar relacionados también con la exposición inadvertida a los disruptores endocrinos. De hecho, son múltiples los trabajos que con más o menos éxito han tratado de establecer la relación entre pesticidas organoclorados y cáncer de mama.

El problema de la exposición humana a los disruptores endocrinos y las consecuencias sobre salud puede ser investigado desde diferentes aspectos y con propósitos muy distintos. Resaltan, entre estas diferentes aproximaciones, los estudios clínico-epidemiológicos que tratan de establecer relaciones entre exposición a disruptores endocrinos y la frecuencia de presentación de una determinada enfermedad. Este proceso parece sencillo, pero requiere la definición de instrumentos para la medida de la exposición y de las variables que una vez cuantificadas permitan clasificar a los pacientes de acuerdo a su grado de exposición. La medida de exposición a disruptores endocrinos es, más que nada, compleja. De una parte porque la información sobre la producción, uso y aplicaciones de los compuestos químicos incluidos bajo esta denominación es muy escasa. De otra, porque no se dispone de tests adecuados para su identificación y catalogación ya que éstos solo se han desarrollado para

actividades hormonales estrogénica y androgénicas. Además, porque la medida de compuestos químicos de forma aislada puede que no dé la información requerida sobre el efecto biológico que es necesario investigar.

Uno de los focos principales de estudio del efecto de los DE ha sido el sistema reproductivo femenino, dada la multitud de influencias hormonales que sobre él se ejercen y la complejidad de las mismas. Si bien los trastornos reproductivos femeninos se conocen muy bien desde el punto de vista clínico, anatomopatológico y de clasificación diagnóstica, en muchos casos el/los agentes etiológicos de dichas alteraciones no se conocen o existen importantes lagunas en la explicación completa de los procesos patológicos, lo cual es una limitación muy importante de cara al desarrollo de terapias efectivas. Cada vez hay mayor cantidad de estudios experimentales que atribuyen a los DE un papel relevante en el desarrollo de tales patologías. En la Tabla 1 presentamos algunos de los mejor conocidos (Diamanti-Kandarakis y cols., 2009).

Tabla 1. Efectos de algunos DE sobre el sistema reproductor femenino

Compuesto	Animal expuesto y efectos	Mecanismo potencial
Vinclozolina	Feto de rata: desórdenes multisistémicos incluyendo tumores.	Alteración en la metilación del ADN en las células germinales. Disminución de la expresión de RE en el útero.
DES	Feto de ratón: aumento en la susceptibilidad al cáncer en generaciones posteriores.	
DDT/DDE	Rata hembra inmadura: precocidad sexual.	Alteraciones en el eje neuroendocrino mediados por el RE y el AhR.
Bisfenol A	Inhibición del desarrollo de los conductos mamarios e inducción de la ramificación de los mismos. Aumento de la densidad de la glándula mamaria. Disminución del peso de la vagina. Estimulación endometrial. Pubertad precoz.	Inhibición de la actividad apoptótica en la glándula mamaria. Aumento de la expresión de RP en las células epiteliales mamarias. Interferencias con a actividad de las sulfotransferasas. Activación no genómica del RE.
PCBs	Feto de rata y ratas recién nacidas: Efectos neuroendocrinos a lo largo de 2 generaciones y cambios en el comportamiento.	Diversas acciones sobre el RE y los receptores de neurotransmisores.
Dioxinas	Feto de rata: Alteraciones en el desarrollo mamario y aumento a la susceptibilidad de padecer cáncer de mama. Pubertad precoz. Inhibición de la ovulación.	Inhibición de la ciclooxigenasa 2 mediada por el AhR.
Ftalatos	Telarquia prematura.	

Por otro lado, si bien las evidencias en humanos de alteraciones del sistema reproductivo masculino son muy limitadas, existen bastantes evidencias en animales de experimentación de los efectos adversos de los DE sobre este sistema (Tabla 2).

Tabla 2. Efectos de algunos DE sobre el sistema reproductor masculino

Compuesto	Animal expuesto y efectos	Mecanismo potencial
Vinclozolina	Feto de rata: hipospadias, testículos no descendidos, retraso en la pubertad, enfermedad prostática en generaciones posteriores.	Alteración en la metilación del ADN en las células germinales.
DES	Feto de rata: hipospadias, criptorquidismo, retraso en la pubertad, aumento en la susceptibilidad al cáncer en generaciones posteriores.	Incremento de la expresión del ER en el epidídimo. Reducción en los niveles de IGF-3.
DDT	Rata adulta: disminución en la fertilidad.	
Ftalatos	Rata: disminución en la distancia anogenital, criptorquidismo, oligospermia.	Disminución en la síntesis de testosterona.
PCBs	Feto de rata: disminución en la espermatogénesis, retraso en la pubertad.	
Bisfenol A	Rata: aumento en el tamaño de la próstata, desarrollo aberrante de la próstata y uretra, cáncer de próstata.	Aumento de la expresión de RE en el hipotálamo. Aumento de la expresión de RA en la próstata.

Por otra parte, la literatura también demuestra que los DE juegan un papel relevante en la etiología de enfermedades complejas como la obesidad, la diabetes mellitus o la enfermedad cardiovascular, si bien la dimensión de sus implicaciones son todavía poco conocidas. Aunque la evidencia es limitada, los datos apuntan a asignar un papel potencial de los DE, ya sea directa o indirectamente, en la patogenia de la adipogénesis y la diabetes, dos de las grandes epidemias del mundo moderno. Resulta evidente que se requiere mucha más investigación para aclarar todas las posibles interacciones entre las sustancias químicas presentes en el medio ambiente y la desregulación metabólica (Diamanti-Kandarakis y cols., 2009).

En tanto en cuanto se van dilucidando todas estas cuestiones, lo que es innegable es la preocupación sobre los efectos en salud humana de estas sustancias, y ante las grandes lagunas que existen sobre la dimensión real de sus efectos, la necesidad de que las autoridades en materia de salud pública articulen todas aquellas medidas necesarias para disminuir la exposición a las mismas, basándose siempre en **el principio de precaución**, ya que en aquellos casos en los que así se ha hecho, la experiencia y el tiempo han demostrado la certeza en su aplicación. Optar por el principio de precaución en las decisiones relativas a la exposición

humana a los disruptores endocrinos significa actuar de forma preventiva cuando se encara la incertidumbre.

3. Contaminantes tóxicos persistentes

Los CTPs son sustancias químicas o subproductos que poseen riesgos muy significativos para la salud humana o de los ecosistemas, y que debido a su resistencia a la degradación, permanecen durante largos periodos de tiempo en el medioambiente. Se trata de sustancias altamente liposolubles por lo que son capaces de bioacumularse en los tejidos humanos, animales o vegetales. Debido a esta **BIOACUMULACIÓN** las concentraciones medibles de estas sustancias aumentan según se suben peldaños en la cadena alimentaria, en un fenómeno conocido como **BIOMAGNIFICACIÓN** (Gray, 2002).

Los criterios que debe cumplir un contaminante químico para ser considerado un CTP son:

- Ser extremadamente estable y persistente en el medioambiente.
- Bioacumularse en los organismos vivos y en la cadena alimentaria.
- Ser tóxico para el ser humano y los animales y tener efectos crónicos sobre la salud tales como disrupción de los sistemas endocrino, inmune o reproductivo, y/o ser carcinogénicos.
- Ser transportados en el medioambiente a grandes distancias del punto donde fueron liberados.

Como consecuencia de todas estas características, muchas especies, y en particular las situadas en los eslabones más altos de la cadena trófica, están crónicamente expuestas a estas sustancias, incluso durante toda la vida (Luzardo y cols., 2009). De esta manera los CTPs pueden alcanzar niveles muy altos en, por ejemplo, las focas y osos polares (Braune y cols., 2005; Leonards y cols., 2008). Al ser sustancias muy liposolubles, los alimentos de origen animal ricos en grasas como los productos lácteos, las carnes o pescados grasos como el salmón, el arenque y la anguila, tienen concentraciones más altas que los alimentos de origen vegetal o bajos en grasas (Brustad y cols., 2008).

Algunas poblaciones humanas, como los *inuit* (o esquimales) que comen alimentos extremadamente grasos como salmón y foca, ingieren niveles de estos compuestos muy superiores a la ingesta diaria admisible (IDA) establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Una sola comida puede contener tanto como 100 veces la IDA (Bonefeld-Jorgensen y cols., 2006). Los bebés lactantes (o personas con un consumo excesivo de productos lácteos) también podrían llegar a superar fácilmente el valor de IDA (Trapp y cols., 2008). Como veremos, los efectos adversos sobre la salud de los CTPs pueden ser muy graves, incluidos los efectos nocivos sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario, el daño al sistema nervioso (incluyendo el aprendizaje intelectual y deterioro de la función cognitiva) o el cáncer, por citar sólo algunos de los más graves (Noyes y cols., 2009).

La mayoría de los CTPs están prohibidos, severamente restringidos o rigurosamente gestionados en los países industrializados (Zumbado y cols., 2005; Luzardo y cols., 2006). Sin embargo, algunos de ellos todavía se fabrican y utilizan en los países en desarrollo y países con

economías en transición. En particular, miles de toneladas de DDT se fabrican cada año en algunos países en desarrollo y los PCBs parecen seguir siendo producidos en algunos países, como por ejemplo la Federación de Rusia (Davies, 2006).

En principio, un CTP liberado en cualquier parte del mundo puede con el tiempo llegar a alcanzar cualquier otro lugar del planeta. Sin embargo, en términos generales se produce una redistribución a gran escala de los CTPs desde las zonas más templadas a las zonas más frías del planeta, debido a un fenómeno que ha dado en llamarse **"efecto saltamontes"**. Básicamente los CTPs se propagan por evaporación a la atmósfera desde las regiones más templadas del planeta - los países tropicales, que es precisamente donde más se utilizan - a los más fríos, donde se depositan por condensación, de la misma manera que el vapor de agua del aire se condensa en forma de rocío en una noche de verano. De esta manera, estos compuestos pueden viajar miles de kilómetros desde el lugar en que son emitidos (Scheringer, 2009). Debido a que los países de las regiones circumpolares tienen grandes regiones con temperaturas anuales medias muy bajas, con una exposición muy limitada a la luz solar y una biosfera de pequeño tamaño, se produce un tasa muy pequeña de evaporación de los CTPs, que quedan "atrapados" allí, de forma que los seres humanos y los animales que habitan esas regiones tienden a acumular concentraciones inusualmente altas de CTPs es sus organismos, en particular en sus tejidos grasos (Scheringer, 2009). Por esta razón las primeras iniciativas tomadas para el control de estas sustancias partieron de los países industrializados situados más al norte, como Canadá y Estados Unidos.

De hecho, los riegos de los denominados CTPs fueron reconocidos por vez primera en 1978 por los gobiernos de los Estados Unidos y Canadá en el Acuerdo para la Calidad del Agua de los Grandes Lagos (Davies, 2006). Desde entonces se han desarrollado numerosas **estrategias nacionales o regionales para minimizar los riesgos de los CTPs**, que ya son considerados como una categoría química en sí misma. Vemos las más relevantes:

- ***Lista de sustancias candidatas a la prohibición o eliminación progresiva de Ontario (1992).*** Esta fue la primera lista de CTPs, identificando como tales a 27 de un total de 800 sustancias que se sabía que estaban presentes en la cuenca de los Grandes Lagos (Socha y cols., 1992). No sirvió para la eliminación de ninguna sustancia pero sentó un importante precedente al establecer la lista (International Joint Commission United States and Canada 1989).

- ***Programa ARET de Canadá (1994).*** El Programa para la Reducción/Eliminación Acelerada de Tóxicos (ARET) partió de una iniciativa no gubernamental (sector industrial y organizaciones de protección medioambiental). El programa desarrolló una lista de 117 CTPs tras una evaluación de más de 2000 sustancias (Environment Canada, 2002). Este programa se marcó 2 objetivos a corto plazo: reducir las emisiones de CTPs en un 90% y todo el resto de emisiones de sustancias tóxicas al 50% para el año 2000, y otros 2 objetivos a largo plazo: la práctica eliminación de 30 CTPs y la reducción de emisiones de otros 87 a niveles incapaces de producir daño. Las partes interesadas declararon en el año 2002 que el programa había sido un éxito ya que habían conseguido que 8 sectores industriales principales, 171 compañías e instituciones gubernamentales y 318

instalaciones se implicaran voluntariamente, logrando una reducción en las emisiones de CTPs de 28.000 toneladas (Environment Canada, 2002). En realidad esta disminución en las emisiones parece que fueron debidas a una recesión en el sector industrial más que al programa en sí mismo (Environment Canada, 2003).

- ***Política de gestión de las sustancias tóxicas de Canadá (1995).*** De forma prácticamente paralela al programa ARET, el programa de gestión de las sustancias tóxicas de Canadá (TSMP) partió del Gobierno de Canadá en el año 1995 con 2 objetivos principales: a) La eliminación del medioambiente de todas las sustancias tóxicas que resultan de la actividad humana que sean persistentes y bioacumulativas (denominadas sustancias con seguimiento de tipo 1) y b) manejo de otras sustancias tóxicas durante todo su ciclo vital (sustancias con seguimiento de tipo 2) (Environment Canada, 1995). Se definían criterios de bioacumulación y persistencia, así como de toxicidad de las sustancias reguladas. Los resultados de esta política fueron revisados en 1999 y la conclusión principal es que no se había cumplido ninguno de los objetivos marcados (Commissioner of the Environment and Sustainable Development, 1999).

- ***Iniciativa norteamericana para el manejo adecuado de sustancias químicas (1995).*** Conocida como SMOC, esta iniciativa proporciona un marco de cooperación regional entre los 3 países norteamericanos (México, Estados Unidos y Canadá) para el manejo adecuado durante todo su ciclo vital de toda la gama de sustancias químicas de preocupación común para los 3 países, incluida la prevención de la contaminación, la reducción de fuentes y el control de la contaminación. En términos generales, la iniciativa SMOC se centra en el comercio, producción y transporte transfronterizo de los productos químicos. Con este fin facilita el debate, la coordinación y la asistencia mutua entre las tres partes. Las claves de este proyecto son: a) la implementación continua de medidas encaminadas a reducir los impactos causados por las sustancias tóxicas; b) la promoción de iniciativas para la reducción de los riesgos de los PCDD, PCDF y hexaclorobenceno (HCB); c) desarrollo e implementación de estrategias para catalizar la cooperación trilateral; y d) establecimiento de un inventario nacional de sustancias químicas en México, comparable al existente en Estados Unidos y Canadá (Commission for Environmental Cooperation of North America, 2003). A fecha de 2010, los responsables de la iniciativa indican que se ha reducido significativamente la exposición en sus territorios a algunos CTPs como el DDT, PCBs, clordano, mercurio o el lindano.

- ***Estrategia binacional para las sustancias tóxicas de los Grandes Lagos (1997).*** Se basa en el compromiso de eliminación de la lista de tóxicos elaborada en el Acuerdo para la Calidad del Agua de los Grandes Lagos (International Joint Commission United States and Canada, 1989). La estrategia identifica 12 sustancias de nivel 1 como foco prioritario. El objetivo es la eliminación completa de estas 12 sustancias de la cuenca de los Grandes Lagos norteamericanos. Las sustancias prioritarias fueron seleccionadas en virtud de su potencialidad de afectar adversamente los ecosistemas de esta región. En 2001 se hizo una revisión de los resultados de esta estrategia (International Joint Commission United States and Canada, 2001) y concluyeron que los objetivos habían sido conseguidos ya que las

emisiones en la cuenca habían disminuido drásticamente, si bien todas las reducciones no podían ser inequívocamente atribuidas a la Estrategia.

- ***Programa de minimización de residuos de la Agencia para la Protección Medioambiental de los Estados Unidos (EPA) (1998).*** Este programa persigue la reducción o eliminación de residuos de sustancias químicas muy utilizadas en la industria, centrándose en 31 sustancias prioritarias, que son seguidas anualmente por el Inventario de Emisiones Tóxicas. El objetivo era lograr una reducción del 10% de las emisiones para el año 2008 (Environmental Protection Agency, 2006a). Los datos de 2008 aún no están disponibles, pero lejos de conseguir ese objetivo en 2006 las emisiones habían aumentado un 8% (3000 toneladas más que en 2001, año tomado como referencia).

Como vemos, el problema de los CTPs ha preocupado a los gobiernos de los países industrializados que han desarrollado numerosas iniciativas a nivel nacional o regional, con desigual resultado. Sin embargo, aunque la actuación local puede disminuir la magnitud del problema, no puede solucionarlo completamente porque, como ya hemos mencionado, la contaminación química se distribuye globalmente y no conoce fronteras políticas.

De hecho, existe un desconocimiento muy grande acerca de las fuentes y emisiones de CTPs en muchos de los países en vías de desarrollo. Resulta paradójico el hecho de que, a pesar de que la mayoría de estos países en vías de desarrollo se encuentran localizados en las regiones templadas del planeta y que debido al *efecto saltamontes* deberían estar relativamente descargados de CTPs, los datos que han podido ser recogidos a partir de poblaciones humanas o de muestras de fauna silvestre de África y otras regiones, muestran que en ellas existen niveles de contaminantes iguales o incluso superiores a las de las regiones más frías del planeta (Wiktelius y Edwards, 1997; Weber y cols., 2008). Hay varias razones que explican este hecho. En primer lugar, gran parte de los CTPs son sustancias plaguicidas de enorme eficacia. Además, son productos que son muy baratos, fáciles de utilizar y además son percibidos como seguros, ya que paradójicamente no son muy tóxicos de forma aguda. Por todo ello, se convierten en una alternativa rápida, barata y efectiva para la subsistencia de miles de familias de granjeros con bajo nivel cultural, y desprovistas de equipamiento y productos modernos. Este uso se ve facilitado además por el hecho de que los controles fronterizos de mercancías en estos países son habitualmente ineficaces, lo cual podría permitir un comercio ilegal de plaguicidas prohibidos (Ssebugere y cols.; Mansour, 2004).

Otro problema con el que se encuentran en muchos países tropicales es el de las graves enfermedades que son transmitidas por determinados insectos. Así el DDT ha sido recomendado como parte esencial del arsenal de insecticidas disponibles para la fumigación de interiores mientras no haya otras alternativas igual de eficaces para el control de los vectores de enfermedades tan graves como la malaria. 14 países usan actualmente el DDT para el control de la diseminación de enfermedades y otros tantos están planteándose reintroducirlo (Guimaraes y cols., 2007; van den Berg, 2009).

Pero en muchos casos el problema trasciende a estas cuestiones, porque aunque los gobiernos de estos países en vías de desarrollo quieran sumarse o se hayan sumado ya a las

iniciativas internacionales que promulgan la prohibición y eliminación de los CTPs, aún queda el problema de la gestión de los plaguicidas y productos prohibidos ya fabricados. Algunos países han establecido inventarios de existencias de **plaguicidas obsoletos** con el apoyo de la FAO. En algunos casos estas reservas han sido destruidas o eliminadas, a veces por su exportación a países industrializados con las instalaciones de incineración apropiadas. Pero los productos químicos obsoletos son a menudo difíciles de identificar, debido a las condiciones de almacenamiento inadecuadas, las fugas y pérdida de etiquetado, así que la cantidad real de estas sustancias que están descontroladas es desconocida, convirtiéndose así en una fuente constante de emisión medioambiental (Felsot y cols., 2003; Haylamicheal y Dalvie, 2009).

De todo lo expuesto se deduce que, mientras en algunas regiones del mundo se sigan utilizando, los CTPs encontrarán su acomodo en el medioambiente y permanecerán en él durante largo tiempo. Incluso si la producción de estas sustancias cesara de inmediato a escala global, el problema seguiría existiendo durante varios años o quizá décadas. Quiere esto decir que ningún país puede solucionar el problema de los CTPs por sí sólo. Debido a que estas sustancias son “emigrantes sin pasaporte” las regulaciones nacionales necesitan apoyarse en acuerdos y medidas globales para poder resolver el problema.

Por este motivo, en el marco del Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) el 23 de mayo de 2001 se elabora el conocido como *Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes (2001)*. A este Convenio se adhirieron en principio unas 90 naciones, incluyendo entre ellas a España (United Nations Environment Programme, 2001a y 2001b). Como veremos en el siguiente apartado en este Convenio se habla exclusivamente de compuestos de naturaleza orgánica, y es que cuando se habla de CTPs deben considerarse por separado aquellos que contienen átomos de carbono en su estructura molecular, llamados **contaminantes orgánicos persistentes (COPs)** de aquellos cuya naturaleza es inorgánica (básicamente, metales y metaloides), que en esta Tesis Doctoral denominaremos **contaminantes inorgánicos persistentes (CIPs).** En esta introducción también los consideraremos por separado.

3.1. Contaminantes orgánicos persistentes.

Como decíamos, España firmó el 23 de mayo de 2001, junto con otros 90 países, el **CONVENIO DE ESTOCOLMO SOBRE CONTAMINANTES ORGÁNICOS PERSISTENTES.** El Convenio entró en vigor el 17 de mayo de 2004 y hasta el 28 de febrero de 2007, eran 142 las Partes que figuraban en él. El objetivo del Convenio de Estocolmo sobre COPs puede resumirse de la siguiente manera:

> *"Proteger la salud humana y el medio ambiente de contaminantes orgánicos persistentes, reduciendo o eliminando sus emisiones en el medio ambiente."*

Bajo este Convenio, los países firmantes confían en reducir y/o eliminar la producción y el uso, en primera instancia, de los 12 CTPs más prioritarios, conocidos comúnmente como la "docena sucia", y establecen un mecanismo por el cual otros COPs se pudieran agregar al Convenio en el futuro, como de hecho ya se hizo en la cuarta reunión de las partes en el año 2009, tras la cual la lista inicial quedó ampliada a 9 sustancias más (United Nations Environment Programme, 2001c). El Convenio permite ciertas exenciones a la eliminación/reducción de la producción o uso de tales sustancias y, por tanto, a las normas relativas a la importación y exportación. Las exenciones que pueden preverse son características de cada COP y se especifican en los Anexos del Convenio. Las exenciones figuran en un registro accesible al público y son válidas durante un período de cinco años, pudiendo ser renovadas por la Conferencia de las partes con arreglo a un informe presentado a la Conferencia por la Parte interesada en el que se justifique que esa exención sigue siendo necesaria. Con el fin principal de reducir y/o eliminar los COPs, el Convenio de Estocolmo contiene:

- Medidas para eliminar o para restringir la producción, el uso y el comercio de los COPs producidos intencionadamente.

- Desarrollo de planes de acción para localizar la liberación de subproductos inintencionados de COPs, junto con la obligación de utilizar las mejores técnicas disponibles para reducir sus emisiones mediante instalaciones nuevamente construidas.

- Medidas para reducir o eliminar la liberación de COPs desde lugares de almacén y abandono.

- Posibilidad de ayuda técnica y financiera a los países en vías de desarrollo, y a los países con economías en transición para que ejecuten las obligaciones del Convenio.

- Criterios y procedimientos basados en la ciencia para la adición de otros COPs al Convenio.

Así, la lista de COPs que se consideran actualmente es la siguiente:

- **En el Anexo A – Sustancias que deben ser eliminadas** (las partes deben tomar medidas para eliminar la producción y el uso las sustancias listadas en este anexo) se incluyen plaguicidas (**aldrina, clordano*, clordecona, dieldrina, endrina, heptacloro, hexaclorociclohexano*, mírex, hexaclorobenceno y toxafeno***) y productos químicos industriales (**hexabromodifenileter y heptabromodifenileter, PCBs*, hexaclorobenceno, pentaclorobenceno, tetrabromodifenileter y pentabromodifenileter**).

- **En el Anexo B – Sustancias de uso restringido** (las partes deben tomar medidas para restringir la producción y el uso de las sustancias incluidas en esta lista) se incluyen plaguicidas (**DDT***) y productos químicos industriales (**sulfonatos de perfluorooctano, PFOS y PFOA**).

- **En el Anexo C – Disminución de las emisiones de sustancias de producción no intencionada** (las partes deben tomar medidas para reducir la liberación de los productos químicos enumerados con el objetivo de minimizar la continuación de los mismos, y, cuando sea factible, la eliminación de dicha liberación) se incluyen subproductos industriales no intencionados (**PCDD*, PCDF*, HCB, pentaclorobenceno y PCBs***).

* Tanto el clordano, como el DDT, Hexaclorociclohexano, PCBs, PCDD, PCDF y el Toxafeno son mezclas de congéneres, en ocasiones cientos de ellos.

A día de hoy, hay otras sustancias químicas que han sido propuestas para ser incluidas en el Convenio y están bajo revisión. Este es el caso, por ejemplo, de las parafinas cloradas de cadena corta, el plaguicida endosulfán y el compuesto industrial, hexabromociclododecano.

Es de destacar que el Convenio de Estocolmo recoge también la necesidad de realizar acciones tendentes a verificar la efectividad de las medidas propuestas para la reducción/eliminación de los COPs. Así, el artículo 11.1.b. del Convenio expone que: *"las partes (países firmantes del convenio) alentarán y/o efectuarán las actividades de investigación, desarrollo, vigilancia y cooperación adecuadas respecto de los COPs y su presencia, niveles y tendencias en las personas y el medio ambiente"*, lo que se traduce, en ***la justificación de la determinación y cuantificación (monitorización) de estos COPs en alimentos, matrices ambientales y seres vivos incluyendo los seres humanos***.

En su Guía para el plan de vigilancia mundial de COPs, el PNUMA, considerando que puede no ser necesario, o ni siquiera posible, analizar todos y cada uno de las sustancias y congéneres, recomienda analizar las sustancias listadas en la Tabla 3 (PNUMA, 2007). Se trata de los COPs precursores o determinados congéneres precursores y de algunos productos de transformaciones que son de interés para que los programas de vigilancia puedan servir de apoyo a las evaluaciones de eficacia. Para los PCBs, se recomienda realizar análisis de los considerados marcadores de exposición (M-PCBs, 7 congéneres) y dar información sobre los siete congéneres por separado, así como de las suma de todos ellos.

Asimismo la Guía recomienda que, para poder calcular el potencial de toxicidad de las mezclas de contaminantes encontradas, se registre la equivalencia de toxicidad de cada uno de ellos. Para ello se utiliza el factor de equivalencia de toxicidad (TEF) para PCDDs, PCDFs y para los PCBs análogos a las dioxinas (DL-PCB). Se recomienda registrar las concentraciones de todos los 29 congéneres (12 congéneres de DL-PCB + 17 congéneres de PCDD/PCDF), y mostrar por separado las equivalencias de toxicidad (TEQ) obtenidas individualmente para cada uno de los congéneres de PCDDs, PCDFs y DL-PCBs, así como los TEQs parciales de cada grupo (∑TEQ-PCDDs, ∑TEQ-PCDFs y ∑TEQ-PCBs), así como el TEQ total (∑TEQs).

Tabla 3. Analitos recomentados por la Guía para el Plan de Vigilancia Mundial de COPs

Sustancia	COPs precursores	Productos de transformación
Aldrina	Aldrina	
Clordano	*cis*- y *trans*- clordano	*cis*- y *trans*nonacloro, oxiclordano
DDT	4,4'-DDT, 2,4'-DDT	4,4'-DDE, 2,4'-DDE, 4,4'-DDD, 2,4'-DDD
Dieldrina	Dieldrina	
Endrina	Endrina	
Heptacloro	Heptacloro	Heptacloro epóxido
Mirex	Mirex	
HCB	HCB	
Bifenilos policlorados (PCBs)	∑M-PCB (7 congéneres: 28, 52, 101, 118, 138, 153 y 180) PCB con TEF (12 congéneres: 77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169 y 189)	
Dibenzo-para-dioxinas policloradas (PCDDs) y dibenzofuranos policlorados (PCDFs)	PCDDs/PCDFs sustituidos en 2,3,7,8 (17 congéneres)	
Toxafeno	Congéneres P26, P50, P62	

En este trabajo de Tesis Doctoral hemos incluido la mayor parte de las sustancias recomendadas por esta Guía, dejando únicamente fuera las PCDDs/PCDFs y el Toxafeno, debido a que es necesario contar con un espectrómetro de masas de alta resolución que no ha estado disponible en nuestro laboratorio hasta junio del 2010. Incluimos, sin embargo, los cuatro isómeros principales del hexaclorociclohexano (*alfa*-, *beta*-, *gamma*- y *delta*-HCH), anticipándonos a su inclusión en mayo de 2009 en la lista de COPs regulados por el Convenio de Estocolmo (United Nations Environment Programme, 2001c). Igualmente decidimos incluir los dos isómeros principales del endosulfán (isómeros *alfa*- y *beta*-), ampliamente utilizado en España hasta enero de 2008 y firme canditato a una próxima inclusión en la lista de COPs del Convenio de Estocolmo.

De cara a facilitar la descripción de las características de los COPs seleccionados para este trabajo de Tesis Doctoral, abordaremos su estudio por separado, dividiéndolos en: 1) Plaguicidas organoclorados y 2) Dioxinas y compuestos análogos.

3.1.1. PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS

Bajo el nombre de plaguicidas organoclorados (POCs) se agrupa un número considerable de compuestos sintéticos cuya estructura química, en general, corresponde a la de los hidrocarburos clorados, aunque, además de cloro, algunos de ellos poseen oxígeno o azufre o ambos elementos en su estructura. Los compuestos organoclorados fueron los primeros insecticidas orgánicos utilizados a gran escala. Entre sus propiedades destacan su reducida volatilidad, alta estabilidad química y solubilidad en lípidos, lenta biotransformación y degradación en el medio ambiente, así como una notable resistencia al ataque de los microorganismos (Matsumoto y cols., 2009). Estas propiedades, que les hacían enormemente atractivos, son también las que en última instancia han provocado su prohibición en numerosos países, pues constituyen el fundamento de los problemas que plantean al medio ambiente: persistencia, bioacumulación y biomagnificación en seres vivos (animales y humanos), transporte de largo alcance y toxicidad, características propias y comunes de todos los COPs y que llevaron a la inclusión de la mayoría de estos plaguicidas en el Convenio de Estocolmo.

Hay que destacar que las restricciones impuestas en el uso de estos compuestos organoclorados se han traducido en un marcado descenso en la concentración media de estos plaguicidas en tejidos humanos, como pone de manifiesto el caso del DDT. En la década de 1960, la concentración media en tejido adiposo en los habitantes de Estados Unidos era de 5 ppm, mientras que en 1990 se encontraba ya a niveles unas 100 veces inferiores. Sin embargo, estudios recientes realizados en nuestro país demuestran que, 35 años después de su prohibición, aún es posible medir su principal metabolito, el DDE, en la sangre de la práctica totalidad de los individuos adultos sanos y el DDT en cerca del 30% de la población (Zumbado y cols., 2005; Luzardo y cols., 2006; Jakszyn y cols., 2009), e incluso en el líquido amniótico (Luzardo y cols., 2009). No es sorprendente, no obstante, ya que como comentamos en el apartado anterior su uso persiste, o incluso ha sido reintroducido tras un periodo de prohibición, en países en vías de desarrollo, donde desempeñan un importante papel como agentes de control de organismos vectores (malaria en algunos países de África y Sudamérica) y aún como insecticida de uso agrícola.

Al igual que el resto de COPs considerados en este apartado, la tendencia a la biomagnificación y persistencia ambiental de los insecticidas organoclorados hace que estén sujetos a amplios ciclos de transporte en toda la biosfera. De esta forma, se han encontrado niveles relativamente altos de un cóctel de insecticidas organoclorados en el tejido adiposo de humanos y también animales como focas, morsas, ballenas y peces capturados en el círculo polar ártico (Hoekstra y cols., 2005; Leonards y cols., 2008).

Entre 1954 y 1961, en Sheldon (Estados Unidos), se pulverizaron las tierras con DDT para acabar con una invasión de escarabajo japonés, y con ello se inició un proceso de fatales consecuencias. Los escarabajos medio muertos atrajeron a los pájaros insectívoros, la lluvia arrastró los componentes químicos, los cuales afectaron a las lombrices y contaminaron los charcos donde bebían diferentes aves. Ardillas, ratas almizcleras, conejos o zorras tigrillo fueron los siguientes en morir. Los pájaros que sobrevivieron quedaron estériles, ya que el DDT impide que la cáscara de los huevos se endurezca, con lo que se rompían antes de su ciclo natural (Krantz y cols., 1970; Mulhern y cols., 1970). Los gatos desaparecieron. A medida que el DDT iba escalando niveles tróficos, aumentaba su concentración en tejidos animales. Aunque parezca un relato de ciencia ficción, o el guión de una película catastrofista, es la realidad que destapó en 1962 la bióloga norteamericana Rachel Carson en su ***"Primavera Silenciosa"***, best-seller que fundó las bases del ecologismo moderno (Carson y cols., 1962; Jaga y Brosius, 1999). Por primera vez se habló del peligro de usar DDT y otros productos químicos usados como plaguicidas. Lo más alarmante no era únicamente su toxicidad, sino también su capacidad para persistir en los organismos por medio de la acumulación en los tejidos grasos. Rachel Carson escogió el título para su libro porque quiso remarcar que, de seguir así, podríamos vivir una primavera sin pájaros, silenciosa. Con la publicación de sus trabajos se inició un amplio debate que condujo finalmente a la prohibición del uso del DDT y muchos otros insecticidas organoclorados en muchos países, así como su inclusión en todas las listas de regulación de CTPs que se han ido promulgando y, por supuesto, si bien con un retraso de 40 años, finalmente en el Convenio de Estocolmo.

3.1.1.1. Clasificación y propiedades físico-químicas

Atendiendo a su estructura, modo de síntesis u otras propiedades comúnes a un grupo de ellos, se han propuesto varias clasificaciones para los insecticidas organoclorados. Nosotros presentamos la clasificación y las propiedades físico-químicas (O'Neil, 2006) de los más utilizados, según su estructura química:

- ***Compuestos poliaromáticos clorados (DDT, Dicofol, Metoxicloro, Clorobencilato):*** El DDT es prácticamente insoluble en agua a 25°C. Sin embargo es de moderadamente soluble a soluble en numerosos disolventes orgánicos, tales como hidrocarburos aromáticos, alifáticos, cetonas y alcoholes. Su presión de vapor es baja ($1{,}9 \times 10^{-7}$ mm Hg a 20°C) por lo que se considera no volátil, pero puede pasar al aire a partir del suelo de manera continua, sobre todo en presencia de agua. En presencia de luz ultravioleta, el DDT pierde HCl y se transforma en DDE, compuesto que carece de acción insecticida, pero conserva todo el resto de propiedades. El resto de los plaguicidas poliaromáticos clorados tienen características similares a las del DDT.

- ***Cicloalcanos clorados (Hexaclorociclohexano):*** El hexaclorociclohexano técnico (HCH) es una mezcla de 8 isómeros, entre los cuales el isómero conocido como *gamma* HCH o lindano está presente en una proporción del 10-18%. Es precisamente este isómero el que le confiere las propiedades insecticidas a la mezcla, pues los demás isómeros del HCH apenas poseen efecto tóxico agudo sobre los insectos y otros organismos. Debe

mencionarse, sin embargo, que hay numerosos estudios que identifican al isómero *beta* HCH como promotor del cáncer de mama (Zou y Matsumura, 2003; Wong y Matsumura, 2007). El lindano (*gamma* HCH) es moderadamente soluble en agua (10 mg/l) y más soluble en acetona, cloroformo y etanol. Su presión de vapor es baja (9,4 x 10^{-6} mm Hg a 20°C). Es estable a la acción de la luz solar, del oxígeno del aire, del calor y de los ácidos concentrados. Sin embargo, en medio alcalino se descompone y libera con facilidad ácido clorhídrico.

- ***Compuestos ciclodiénicos clorados (Aldrina, Dieldrina, Endrina, Heptacloro, Endosulfán, Clordano, Mirex, Clordecona):*** El clordano técnico es una mezcla de diferentes hidrocarburos clorados, estrechamente relacionados por sus estructuras: en teoría contiene 70% de *cis*-clordano, 25% de *trans*-clordano, 1% de heptacloro y el 4% restante de una mezcla de otros compuestos. Su volatilidad es intermedia entre la del lindano y la del DDT. Es prácticamente insoluble en agua y soluble en éteres, cetonas, hidrocarburos aromáticos y alifáticos. Es relativamente estable ante los ácidos, mientras que en medio alcalino libera ácido clorhídrico con facilidad.

  De manera similar, el heptacloro y el endosulfán tienen limitada solubilidad en agua: se disuelven preferentemente en cloroformo, tetracloruro de carbono, xileno y otros disolventes orgánicos y son moderadamente solubles en etanol. Son estables ante la humedad, el aire y el calor y no se degradan por la acción de la luz ultravioleta. El heptacloro es moderadamente estable en presencia de agua, ácidos, bases y agentes oxidantes. En el ambiente se transforma para dar su epóxido, el cual es todavía más estable. El endosulfán es sensible a los ácidos y a las bases y, en presencia de agua, se hidroliza, dando lugar a endosulfandiol, el cual carece de acción insecticida.

  La aldrina tiene un punto de fusión entre 104 y 104,5°C y una presión de vapor baja (7.5 x 10^{-5} mm Hg a 20°C). Es muy poco soluble en agua. Este compuesto es estable ante los ácidos débiles, las bases y el calor y es sensible a la acción de la luz ultravioleta. En presencia de ácidos fuertes y tras su biotransformación en los seres vivos se transforma en dieldrina, la cual es mucho más estable. La dieldrina y endrina poseen características físicoquímicas similares a las de la aldrina.

  El mírex forma cristales incoloros con un punto de fusión de 485°C y una presión de vapor muy baja. Es prácticamente insoluble en agua, pero moderadamente soluble en benceno, tetracloruro de carbono, xileno y otros disolventes orgánicos. En condiciones ambientales es extremadamente estable y persistente. La clordecona es muy similar al mirex.

- ***Terpenos clorados (Canfeclor):*** El canfeclor, más conocido por su primer nombre comercial toxafeno, tiene un contenido de cloro del orden del 67-69%. El número de productos químicos individuales que forman parte del toxafeno así como sus estructuras es desconocido. No tiene un punto de fusión definido, su presión de vapor de 0.2-0.4 mm de Hg a 25°C, es la más elevada de los POCs. Al igual del resto de los POCs es poco soluble en agua. Se descompone por la acción de la luz solar, liberando ácido clorhídrico.

- ***Bencenos policlorados (pentaclorobenceno, hexaclorobenceno):*** El hexaclorobenceno es un sólido blanco cristalino que no ocurre en forma natural en el medio ambiente. Tiene un punto de fusión de 231°C y una presión de vapor de 0.1 mm Hg a 20°C. Es prácticamente insoluble en agua y muy soluble en disolventes orgánicos, como hexano, benceno, cloruro de metileno, etc. En condiciones ambientales es extremadamente estable y persistente. Además de haber sido utilizado hasta el año 1965 como plaguicida, se forma espontáneamente a partir de otros compuestos orgánicos policlorados, como subproducto industrial y en la combustión de residuos sólidos urbanos. El pentaclorobenceno tiene unas características muy similares a las del hexaclorobenceno.

Como comprobamos, todos los insecticidas organoclorados comparten varias características físicoquímicas, principalmente su liposolubilidad, la estabilidad química y sobre todo su elevada resistencia a la degradación. En la Tabla 4 se muestra el periodo durante el que permanecen inalterados en el suelo (Ritter y cols., 2005).

Tabla 4. Vida media en el suelo de los POCs incluidos en el convenio de Estocolmo

Plaguicida	Vida media aproximada
Aldrina	5 años en suelos templados
Camfeclor (Toxafeno)	3 meses - 12 años
Clordano	2 - 4 años
DDT	10 - 15 años
Dieldrina	5 años en suelos templados
Endrina	Hasta 12 años
HCB	3 - 6 años
Heptacloro	Hasta 2 años
Mirex	Hasta 10 años
HCH	Días - 3 años

3.1.1.2. Estado actual del uso de los POCs

Desde principios de los años 70 un país tras otro han ido restringiendo o prohibiendo el uso de la mayor parte de los POCs, a menudo con el DDT como única excepción para el control de vectores de enfermedades infecciosas, principalmente la malaria. En la Tabla 5 recogemos un resumen de los últimos usos registrados de los POCs (UNEP/FAO/WHO, 2002). Los datos sobre el uso real actual de determinados plaguicidas son muy difíciles de obtener y en ocasiones los que hay ofrecen poca fiabilidad.

A fecha de 2010 la producción y utilización de todos los plaguicidas que fueron incluidos en la primera lista del Convenio de Estocolmo (la "docena sucia"), con la ya mencionada excepción del DDT, ha cesado prácticamente por completo en todos los países desarrollados, si bien algunos de ellos, como los que se utilizan para el control de las termitas (aldrina, heptacloro, mirex) han seguido siendo utilizados en países como Australia o Estados Unidos hasta finales de los años 90. De hecho en Australia el mirex no ha dejado de utilizarse hasta 2007. Algunos otros, como el HCB, si bien ya ha dejado de fabricarse y utilizarse en prácticamente todo el mundo, siguen siendo liberado al medioambiente ya que es un subproducto frecuente de numerosos procesos químicos industriales y también, en menor medida, de la incineración de residuos sólidos urbanos (Barber y cols., 2005).

Tabla 5. Últimos usos registrados de los POCs incluidos en el Convenio de Estocolmo sobre COPs

Plaguicida	Últimos usos conocidos
Aldrina	Contra termitas y otras plagas rastreras, almacenamiento de cereales, control de vectores.
Camfeclor (Toxafeno)	Insecticida en cultivos de algodón.
Clordano	Contra termitas y otras plagas rastreras.
DDT	Control de vectores transmisores de enfermedades infecciosas para el hombre y animales (*anopheles spp.*, mosca tse-tse, pulgas).
Dieldrina	Control de la langosta, termitas, y vectores de enfermedades humanas.
Endrín	Antiguamente utilizado para el control de roedores e insectos. No se conocen usos actuales ni recientes.
HCB	Antiguamente utilizada para el tratamiento de semillas contra enfermedades fúngicas, así como para fines industriales. No se conocen usos agrícolas o industriales actuales o recientes.
Heptacloro	Contra termitas y otras plagas rastreras.
Mirex	Contra hormigas cortadoras de hojas, termitas y como retardante de llama y otros fines industriales.
HCH	Uso agrícola general. Aplicaciones farmacéuticas. Aplicaciones veterinarias. Insecticida para instalaciones ganaderas.
Endosulfan	Uso agrícola común.

En los países en vías de desarrollo, si bien ha habido una reducción importante en su uso, debida principalmente a las restricciones al comercio de productos agrícolas con residuos de plaguicidas, algunos de ellos siguen siendo ampliamente utilizados. Una buena parte de estos son el del ya mencionado DDT, como plaguicida residual para el control de vectores de enfermedades, y el clordano y heptacloro para proteger la madera del ataque de las termitas. Uno de los objetivos trazados por el Convenio de Estocolmo es precisamente el de ayudar a estos países a buscar alternativas que sean igual de eficaces pero ambientalmente más seguras.

Tras la revisión de la lista de COPs incluidos en el Convenio de Estocolmo se incluyeron 2 POCs más, el lindano y la clordecona, que por consiguiente han sido más recientemente utilizados.

Con respecto al lindano, en noviembre de 2006, 52 países habían prohibido su uso, y 33 más lo habían restringido, pero 17 países más, entre ellos Estados Unidos o Canadá, continuaban usándolo en la agricultura y en aplicaciones farmacéuticas (Comission for Environmental Cooperation, 2006). Tras la inclusión del lindano en el Convenio de Estocolmo el 8 de mayo de 2009 (United Nations Environment Programme, 2001c), el uso agrícola ha cesado por completo en todos los países que han ratificado el Convenio, pero las aplicaciones farmacéuticas - para el control de piojos y la sarna - constituyen una excepción y puede seguirse utilizando por 5 años más. Estados Unidos, país que aún no ha ratificado el Convenio de Estocolmo, también ha prohibido el uso agrícola del lindano en su territorio, y reserva los usos farmáceuticos como tratamiento de segunda elección para piojos/sarna (Environmental Protection Agency 2006b). Uno de los principales problemas que ha presentado la producción del lindano es la ineficacia del proceso, ya que por cada tonelada de lindano producida, se generan de 8 a10 toneladas de los isómeros *alfa* y *beta* del hexaclorociclohexano. Por este motivo estos dos isómeros también han sido incluidos en la lista revisada de COPs del Convenio de Estocolmo (United Nations Environment Programme, 2001c).

El clordano (también denominado kepona), aunque dejó de utilizarse en la mayor parte de los países hace décadas prácticamente al mismo tiempo que el DDT, no fue incluido en el Convenio de Estocolmo hasta 2009 junto con el lindano. Sólo en algunos países su uso continuó hasta mediados de los 90. Es el caso por ejemplo de Guadalupe y Martinica, donde se utilizaba ampliamente hasta el año 1993 en las plantaciones de banana y como consecuencia presentan unos elevadísimos niveles de contaminación en su territorio y población (Cabidoche y cols., 2009)

Finalmente mencionar que el endosulfán no está aún regulado por el Convenio de Estocolmo, si bien nosotros lo hemos incluido entre los analitos de interés para este trabajo de Tesis Doctoral ya que sin duda es uno de los firmes candidatos a una próxima inclusión. Hasta la fecha su uso ha sido prohibido en más de 62 países, incluidos los de la Unión Europea y por consiguiente España, donde dejó de utilizarse en enero de 2008 (Comisión Europea, 2005). Hasta entonces era ampliamente utilizado en nuestro país, por ejemplo en el cultivo de tomates en Almería, Murcia o Canarias. Este plaguicida fabricado por Bayer sigue siendo ampliamente utilizado en muchos países del mundo para el control de plagas agrícolas, preservación de madera, jardinería, control de la mosca tse-tse, etc. La India es con mucho el principal consumidor mundial de endosulfan actualmente (Srivastava y cols., 2009).

3.1.1.3. Parámetros Toxicocinéticos

Como ocurre con todas las sustancias químicas, la toxicidad de los organoclorados depende de la absorción, distribución, metabolización y eliminación:

- **Absorción:** Los POCs (con algunas excepciones) pueden ser absorbidos de forma tópica u oral de forma muy rápida debido a la alta liposolubilidad de estos compuestos (Marth y cols., 1989). Actualmente, la vía principal de exposición a estos compuestos es la oral, a través de los alimentos, principalmente los más ricos en grasas animales. Como hemos visto los POCs no son altamente volátiles así que la inhalación no es una ruta normal de exposición (Jaeger y cols., 1975).

- **Distribución:** En el organismo, la distribución de los POCs se hace al hígado, riñón, cerebro y principalmente al tejido adiposo (Tao y cols., 2009). En el medioambiente, al igual que todos los hidrocarburos tratados con cloro, lo que les confiere una alta liposolubilidad, se distribuyen igualmente a los tejidos grasos de los seres vivos; consecuentemente ocurre la bioacumulación en la cadena alimentaria, y por consiguiente en animales (Backer y cols., 2001) y seres humanos (Pandit y cols., 2002; Smith y Gangolli, 2002).

- **Metabolización:** Los compuestos poliaromáticos clorados, tales como el DDT, son declorinados mediante oxidasas de función mixta (MFOs), si bien no todos con la misma eficacia. Así, el metoxicloro es rápidamente eliminado comparado con el DDT por decloración y oxidación. Los ciclodienos tales como la endrina son rápidamente convertidos en epóxidos mediante las MFOs. Los bencenos policlorados, como el pentaclorobenceno experimentan glucuronidación y sulfoconjugación. Como vemos, existen varias rutas de biotransformación de los POCs, pero en general, salvo algunas excepciones como es el caso del lindano, la degradación metabólica de estos plaguicidas tiene lugar muy lentamente, debido a la presencia de múltiples átomos de cloro como sustituyentes, muy difíciles de eliminar por mecanismos enzimáticos, y a las estructuras aromáticas complejas que presentan algunos de estos compuestos. El lento ritmo de metabolismo junto con la elevada liposolubilidad dan lugar al almacenamiento prolongado en el tejido adiposo, del que se movilizan muy lentamente para restaurar el equilibrio entre tejidos y sangre a medida que progresa la transformación metabólica y la excreción.

- **Excreción:** La mayor ruta de excreción de los organoclorados es mediante la bilis al tracto digestivo y consecuentemente puede ocurrir la recirculación enterohepática. Los metabolitos son también lipofílicos, con lo que se almacenan en el tejido adiposo y pueden distribuirse nuevamente (Tanabe y Kunisue, 2007). La vida media de algunos difenilalifáticos tales como el DDT y los ciclodienos puede ser desde varios días hasta varios meses/años. La eliminación puede a veces ser explicada por un modelo de dos compartimentos, donde la primera fase es una eliminación rápida y la segunda, una eliminación más prolongada (Daly y cols., 2007; Tanabe y Kunisue, 2007).

3.1.1.4. Mecanismo de acción

Cuando hablamos del mecanismo de acción tóxica de los POCs hay que distinguir claramente entre el mecanismo que produce la toxicidad aguda, responsable de la amplia utilización que durante décadas han tenido estos compuestos en el control de plagas, de los

mecanismos de toxicidad a largo plazo, comunes además a gran parte del resto de CTPs, que se producen tras la exposición inadvertida a bajas concentraciones de estos compuestos durante toda la vida, como ya hemos visto a través de la dieta principalmente (Zumbado y cols., 2005; Luzardo y cols., 2006; Luzardo y cols., 2009). Consideraremos en este apartado, de forma breve, únicamente los bien conocidos mecanismos de toxicidad aguda de los POCs, ya que los efectos atribuibles a la exposición crónica caen dentro del concepto de disrupción endocrina que ya discutimos en detalle, conjuntamente con el resto de CTPs, en el apartado 2 de esta Introducción.

Así hay varios mecanismos de toxicidad aguda de los POCs. Un mecanismo común a todos ellos es la interferencia con el arco reflejo que se establece entre los nervios sensoriales, el sistema nervioso central y los nervios motores, que activan la respuesta muscular a los estímulos externos (Mariussen y Fonnum, 2006). En insectos o mamíferos intoxicados por acción del DDT o compuestos similares, se observan temblores y convulsiones persistentes, lo que sugiere una descarga repetida de las neuronas. El estudio de la conducta eléctrica de las fibras nerviosas muestra que los POCs inducen un alargamiento considerable de la fase descendente del potencial de acción, manteniendo así a la membrana de la neurona en un estado parcialmente despolarizado, muy susceptible a una nueva despolarización total ante los menores estímulos. Esta modificación del comportamiento eléctrico de las células nerviosas se produce por varios mecanismos. Por una parte, afecta a la permeabilidad de la membrana de las células nerviosas, lo que reduce el transporte de iones potasio. Por otra, los POCs modifican la funcionalidad los canales porosos por los que circulan los iones sodio, de forma que su apertura se produce rápida y normalmente, pero se dificulta su cierre, que tiene lugar más lentamente que en ausencia de este compuesto. Por consiguiente, interfiere con el transporte activo de sodio hacia el exterior del axón durante la repolarización (Narahashi, 2002; Mariussen y Fonnum, 2006). El DDT, además, inhibe la calmodulina, necesaria para el transporte de iones calcio, a su vez imprescindible en la secreción de neurotransmisores en la sinapsis. También inhibe la adenosina trifosfatasa (ATPasa) de las neuronas, en particular las bombas de sodio, potasio y calcio, esenciales en la repolarización (Janik y Wolf, 1992).

Los clorobencenos, clorociclohexanos y clorociclodienos también son inhibidores potentes de las bombas de Na^+, K^+ y Ca^{2+} en las membranas de las neuronas, provocando potenciales de acción disminuidos (Narahashi, 2002; Mariussen y Fonnum, 2006). Pero estos plaguicidas actúan también por estimulación del sistema nervioso central, ya que son antagonistas del ácido y-aminobutírico (GABA), con lo que bloquean el paso de iones cloruro inducido por este neurotransmisor (Coats, 1990; Sunol y cols., 1998). El mecanismo inhibitorio de GABA explica los efectos colinérgicos (sobreestimulación mediada por la acetilcolina) de la dieldrina y del lindano en varias especies. A diferencia del DDT, para el que existen pocos casos de intoxicación con resultado de muerte, los clorociclodienos han sido causantes de numerosas muertes, además de ser muy persistentes y tóxicos para el medio ambiente. Se absorben rápida y eficazmente por vía cutánea, lo que contribuye a la mayor toxicidad que se ha observado en exposiciones ocupacionales.

Además de los efectos sobre el sistema nervioso ya comentados, la exposición a lindano y al llamado lindano técnico (una mezcla de todos los isómerosdel HCH) produce efectos tóxicos

sobre el hígado y los túbulos renales, aunque se desconoce el mecanismo de toxicidad sobre estos órganos (Srinivasan y cols., 1984; Reddy y cols., 1994).

3.1.1.5. Toxicidad

Al igual que comentamos en el apartado anterior, hay que distinguir claramente entre los efectos tóxicos agudos de los POCs, producidos tras la exposición habitualmente única a dosis elevadas, de los efectos crónicos de una exposición a dosis muy bajas pero durante periodos de tiempo muy largos, que pueden abarcar toda la vida.

Los efectos tóxicos agudos de los POCs, al igual que ocurre con el resto de productos plaguicidas, han sido clasificados como primarios y secundarios. El efecto primario es aquel por el cual el plaguicida actúa directamente sobre una especie dada, matándola o reduciendo sensiblemente su población. El efecto es secundario si el plaguicida no actúa directamente sobre la especie, pero destruye su sustrato o su hábitat y la pone seriamente en peligro de desaparición (Milne, 1995).

3.1.1.5.1. Efectos sobre la vida acuática

La vida acuática está formada por un conjunto complejo de organismos que pueden ser incluidos en tres grandes grupos: fitoplancton, zooplancton y macrovida acuática (macrófitos, invertebrados, peces y mamíferos). El fitoplancton está formado, fundamentalmente por un gran número de algas unicelulares autotróficas y constituye la base nutricional de las demás formas de vida del agua. La sensibilidad del fitoplancton a la acción de los POCs es variable, por ejemplo: a concentraciones de DDT del orden de 1 µg/l se inhibe incipientemente la fotosíntesis de estos organismos. Sin embargo, las concentraciones que afectan al fitoplancton de forma efectiva pueden ser muy superiores. El fitoplancton tiene la capacidad de eliminar los POCs del agua cuando la concentración de estos no los afecta: de esta manera se inicia el proceso de acumulación en la red trófica, o sea, la biomagnificación de los residuos, que como ya hemos mencionado, es uno de los efectos ambientales más graves de estas sustancias. El proceso inicial es rápido: en dos o tres horas la concentración del compuesto en las algas puede llegar a ser varios cientos de veces superior a la concentración presente originalmente en el agua. Debido al corto tiempo de generación del fitoplancton, los efectos sobre el mismo son de corta duración; sin embargo, pueden ser suficientes para causar en la zona un desequilibrio ecológico (Del Vento y Dachs, 2002).

El zooplancton es muy sensible a los plaguicidas en general, y a los POCs en particular. Como promedio, la concentración de POCs que afecta al zooplancton es inferior a 1 mg/l (en algunos casos < 25 µ/l). Se ven especialmente afectadas las larvas de insectos y crustáceos. Las formas larvales son las sensibles que sus correspondientes formas adultas, por lo que las poblaciones pueden reducirse de forma indirecta (Chiuchiolo y cols., 2004).

La macrovida acuática está constituida por plantas superiores, invertebrados de vida obligada en el agua, peces y mamíferos. De ellos, los invertebrados y los peces son los más sensibles a los POCs. Especialmente los peces se ven afectados a concrentraciones del orden de µ/l. Existen variaciones de efectos entre un POC y otro pero, para un mismo plaguicida, la mayoría de peces tienen la misma sensibilidad. El lindano y el metoxicloro son los POCs relativamente menos tóxicos para los peces, mientras que la endrina es la que muestra la mayor toxicidad para ellos. Los demás POCs tienen toxicidades intermedias. Cuando la concentración de POCs en agua está por debajo del umbral tóxico para los peces, estos acumulan en sus tejidos grasos grandes concentraciones. En el caso del DDT se han encontrado concentraciones en peces unas 80.000 veces superiores a las que se encuentra en el agua (Connell y Yu, 2008). Los invertebrados también incorporan POCs con mucha rapidez. Cuando están expuestos a estos compuestos, la concentración en sus tejidos se multiplica hasta por 5 veces cada día. Las diferencias en sensibilidad entre los organismos pueden dar origen a cambios en la composición de las comunidades acuáticas (Braune y cols., 2005).

3.1.1.5.2. Efectos sobre la microvida del suelo

La microvida del suelo está constituida por especies vegetales y animales, entre las cuales se encuentran algas, bacterias, hongos y larvas de insectos, ácaros, gusanos y nematodos.

Los POCs afectan muy poco la actividad de la vida del suelo, considerada en su conjunto. Una aplicación de DDT a un bosque con una concentración superficial 50 veces superior a la usada normalmente en la agricultura, no afecta la respiración del suelo ni la microvida del mismo. Esto se debe a que la mayoría de los POCs lixivian muy poco y penetran solo algunos centímetros en el suelo; sin embargo, debe recordarse que por esta misma causa, persistirán en el suelo por periodos prolongados (Abrahams, 2002).

De los organismos del suelo, las lombrices ocupan un lugar destacado por su actividad beneficiosa. Entre los organoclorados, el clordano, el heptacloro y la endrina con muy tóxicos para las lombrices. El resto tiene menos efecto sobre ellas o son ligeramente tóxicos aunque no debe olvidarse que habrá bioacumulación y biomagnificación y que la resistencia relativa a estos productos facilitará su movilización en la cadena trófica a través de estos organismos. Además los efectos subletales de estos productos tienen el potencial de alterar, a largo plazo, el equilibrio del medio (Sochova y cols., 2007).

3.1.1.5.3. Efectos sobre insectos útiles, anfibios, reptiles, aves y mamíferos

Se sabe que, a las dosis de uso agrícola, algunos POCs son poco tóxicos para las abejas, aunque algunos otros son muy tóxicos. En general, la sensibilidad de los anfibios y reptiles es mayor que la de las aves y, la de estas, mayor que la de los mamíferos. Es destacable, no obstante que, paradójicamente, para las formas de vida superiores muchos de los POCs son

considerados relativamente poco tóxicos. Los datos de toxicidad aguda de los POCs (DL_{50}) oscilan desde en torno a 50-80 mg/kg p.v. de los ciclodienos hasta los 4000-5000 mg/kg del metoxicloro o el HCB (Raisbeck y cols., 1989). La intoxicación aguda en los mamíferos y el hombre se manifiesta con un cuadro sintomatológico derivado de su interferencia con los mecanismos de neurotransmisión: parestesia en la lengua, labios y cara, hipersensibilidad a estímulos externos, como la luz, sonido o tacto, irritabilidad, mareos, vértigo, temblores y convulsiones (Milne, 1995). Actualmente, debido a las restricciones del uso de estos productos apenas se describen ya casos de este tipo de intoxicación, por lo que no nos extenderemos en este punto.

Sin embargo, los efectos crónicos de la exposición a dosis bajas pero continuadas a estos compuestos son el principal motivo de preocupación actualmente, y responden a mecanismos extremadamente complejos de disrupción endocrina que están sometidos a múltiples variables dependientes del individuo y de la presencia simultánea de otras sustancias químicas, tal y como vimos en el apartado 2 de esta Introducción.

3.1.1.6. Normativa legal sobre residuos de POCs en alimentos

Todos los alimentos destinados al consumo humano o animal en la Unión Europea (UE) están sujetos a un límite máximo de residuos de plaguicidas (LMR) en su composición, con el fin de proteger la salud humana y animal. El LMR es el límite legal superior de concentración de un residuo de plaguicida en alimentos o piensos, basado en las buenas prácticas agrícolas y la menor exposición del consumidor necesaria para proteger a todos los consumidores vulnerables.

Los LMRs están basados en las ingestas diarias admisibles (IDAs) de las sustancias reguladas. La IDA es la estimación de la cantidad de sustancia presente en los alimentos, expresada en función del peso corporal, que puede ingerirse diariamente a lo largo de toda la vida sin provocar un riesgo apreciable para ningún consumidor, según todos los hechos conocidos en el momento de la evaluación, teniendo en cuenta los grupos vulnerables de población (por ejemplo, los niños y los no nacidos). En la Tabla 6 se muestran los valores de IDA fijados para los POCs.

Hasta el año 2005 cada país miembro aplicaba sus propios límites máximos de contenido de plaguicidas. La legislación europea anterior había establecido límites de plaguicidas diferentes para cada tipo de producto: frutas y hortalizas (Directiva 76/895/CEE), cereales (Directiva 86/362/CEE), productos de origen animal (Directiva 86/363/CEE) y productos de origen vegetal, incluidas frutas y hortalizas (Directiva 90/642/CEE).

El Reglamento CE 396/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo deroga todas las Directivas anteriores y reúne en un solo texto y armoniza los límites aplicables a los diferentes productos de alimentación humana o animal, y fija un límite máximo aplicable por defecto. El Reglamento fija las cantidades máximas autorizadas de residuos de plaguicidas que pueden encontrarse en los productos de origen animal o vegetal destinados al consumo humano o

animal. Dichos LMRs comprenden, por una parte, LMR específicos para ciertos alimentos destinados a las personas o los animales y, por otra, un límite general aplicable cuando no se haya fijado ningún LMR. El contenido máximo de residuos de plaguicidas en los alimentos se sitúa en 0,01 mg/kg. Este límite general es aplicable «por defecto», es decir, en todos los casos en que no se haya fijado un LMR de forma específica para un producto o un tipo de producto. En el caso de los POCs se han fijado LMRs en todos los casos. En la Tabla 6 mostramos estos LMR para la leche y productos lácteos en la UE, conjuntamente con los valores de IDA.

Tabla 6. LMRs de los POCs en leche y nata sin concentrar, sin adición de azúcar u otro edulcorante, mantequilla y otras grasas de la leche, queso y el requesón

POC	IDA (mg/kg)	LMR (mg/kg)
Aldrina y dieldrina (aldrina y dieldrina sumados expresados como dieldrina)	0.0001	0.006
Clordano (suma de *cis*- y *trans*- clordano)	0.0005	0.002
DDT (suma de 4,4'-DDT, 2,4'-DDT, 4,4'-DDE y 4,4'-DDD, expresado como DDT)	0.01	0.04
Endosulfán (suma de los isómeros α- y β- endosulfán y endosulfán sulfato, expresados como endosulfán)	0.006	0.05
Endrina	0.0002	0.0008
Heptacloro	0.0001	0.004
HCB	No disponible	0.01
HCH (isómero α)	No disponible	0.004
HCH (isómero β)	No disponible	0.003
HCH (isómero γ) - lindano	0.005	0.001
Metoxicloro	0.1	0.01
Canfeclor (Toxafeno)	No disponible	0.01

En el caso de compuestos persistentes como los POCs, donde ocurre una acumulación o concentración en la cadena alimentaria, es muy importante garantizar la protección de los todos los consumidores, sobre todo los que se encuentran al final de la cadena alimentaria, es decir, los niños lactantes (definidos en el Reglamento como "grupos vulnerables de población". Por tanto, los LMRs de un alimento no sólo deben garantizar la protección directa del consumidor, sino también asegurar que no ocurra una acumulación o concentración indeseable de un eslabón a otro de la cadena alimentaria. Como los eslabones críticos en la cadena alimentaria son la leche de la madre y el niño, respectivamente, es necesario preservar de los residuos persistentes en el primer eslabón de la cadena alimentaria tan bajo como sea posible para evitar un riesgo en la salud del niño (Campoy y cols., 2001).

3.1.1.7. Niveles actuales de exposición alimentaria de los ciudadanos de la UE a POCs

En el año 2009 Van Audenhaege y cols., realizaron una estimación de la ingesta diaria máxima teórica (IDMT) en Europa de 421 plaguicidas, entre ellos los POCs (Van Audenhaege y cols., 2009) entre grupos poblacionales con diferentes hábitos dietéticos. En este estudio se calculó la IDMT, expresada como porcentaje de la IDA, basándose en los LMRs establecidos para cada uno de los plaguicidas y los datos sobre los hábitos nutricionales de la población. Los resultados para los POCs se muestran en la Tabla 7.

No obstante hay que remarcar que se trata sólo de una estimación teórica máxima, que implica asumir que los controles funcionan perfectamente y que no se comercializa en la UE ningún alimento que presente niveles de contaminación por POCs que supere los LMRs establecidos. Implica asumir además que todos los alimentos consumidos presentan un nivel de residuos igual al LMR de cada contaminante.

Para poder hacer una estimación real del consumo de POCs habría que apoyarse en los estudios de dieta total o como mínimo en un muestreo aleatorio de alimentos de todos los grupos. Un estudio de dieta total considera el total de alimentos que componen la dieta de un individuo de la población de estudio y analiza en ellos los niveles de cada uno de los contaminantes químicos. De esta forma supervisa el nivel de consumo total de residuos de las sustancias tóxicas que habitualmente están presentes en los alimentos que componen dicha dieta (como consecuencia de su utilización durante su producción, o bien como contaminantes de tipo industrial, medioambiental, etc…). Determinan, por lo tanto, la exposición global de un individuo a los contaminantes, analizando si esta exposición posee un riesgo inaceptable para la salud humana. Otra característica muy importante de los estudios de dieta total es que todos los análisis se realizan sobre los alimentos listos para consumir, dado que es bien conocido el hecho de que la preparación de los alimentos afecta a la concentración de los contaminantes y otras sustancias. Así, por ejemplo, las frutas que se consumen habitualmente sin piel deben ser peladas o un bistec de terneta debe ser preparado (frito, a la plancha, etc…) o el arroz cocinado, ya que es de esta manera como son consumidos.

A falta de estudios de dieta total o de informes globales a nivel europeo sobre la contaminación de alimentos por POCs realizados a partir de muestreos aleatorios, como los disponibles para otros grupos de contaminantes (dioxinas, cadmio, mercurio,..), presentamos en esta Introducción a modo orientativo los resultados de la estimación teórica del estudio de Van Audenahege y cols., del año 2009. Según esta estimación en la UE se podrían consumir niveles de aldrina, dieldrina y heptacloro a niveles 3 veces superiores al valor de IDA establecido por la OMS. En este trabajo la contribución de 10 grupos de alimentos (frutas, verduras, cereales, patatas, productos de origen vegetal (principalmente aceites y semillas oleaginosas), leche y productos lácteos, huevos, carne y otros productos de origen animal, agua y vino) fue caracterizada como una relación entre el consumo de los grupos alimenticios y la ingesta total. Así, la contribución diaria del consumo de leche y productos lácteos sería de en torno a un 45% de la IDA para el caso de aldrina y dieldrina y un 42% de la IDA en el caso del

heptacloro, ya que el consumo de lácteos representa en torno al 13% del total de la dieta en los países de la UE.

Tabla 7. Estimación teórica de la exposición (IDMT) a POCs de la población europea a través de la dieta en función de sus hábitos alimentarios. Los resultados se expresan como porcentaje de la IDA para cada contaminante

POC	IDA (mg/kg)	IDMT (% IDA)
Aldrina	0.0001	348.8
Dieldrina	0.0001	348.8
Clordano (suma de *cis*- y *trans*- clordano)	0.0005	38.5
DDT (suma de 4,4'-DDT, 2,4'-DDT, 4,4'-DDE y 4,4'-DDD, expresado como DDT)	0.01	17.5
Endosulfán (suma de los isómeros α- y β- endosulfán y endosulfán sulfato, expresados como endosulfán)	0.006	27.1
Endrina	0.0002	77.7
Heptacloro	0.0001	331.0
HCH (isómero γ) - lindano	0.005	4.2
Metoxicloro	0.1	0.1

3.1.2. DIOXINAS Y COMPUESTOS ANÁLOGOS

Bajo el nombre genérico de dioxinas y compuestos análogos se engloba a un grupo de sustancias químicas complejas que se caracterizan por tener varios aspectos en común, entre ellos, contener cloro en sus moléculas y una alta liposolubilidad, lo que las convierte en sustancias estructural, ambiental y biológicamente persistentes, además de acumularse y biomagnificarse a lo largo de la cadena trófica (Van den Berg y cols., 1998; Van den Berg y cols., 2006). Además, las dioxinas son ampliamente conocidas por su potente capacidad carcinogénica, estando incluidas en el Grupo I de sustancias de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC).

3.1.2.1. Clasificación y propiedades físico-químicas

Dentro de este complejo grupo nos podemos estar refiriendo a 4 tipos de sustancias: (1) Dibenzo-p-dioxinas policloradas (PCDDs) o dioxinas propiamente dichas, (2) Dibenzofuranos policlorados (PCDFs) o furanos, (3) Bifenilos policlorados (PCBs) y (4) Bifenilos polibromados (PBBs), aunque debido a la relativamente corta vida comercial de éstos últimos y la restringida distribución ambiental de los mismos, habitualmente se les excluye de la consideración toxicológica de "análogos a las dioxinas" y no serán descritos en capítulos posteriores. Nosotros en esta Tesis Doctoral las agruparemos en dos:

- **Las dioxinas (PCDDs/PCDFs)** son un grupo amplio y estructuralmente relacionado de hidrocarburos aromáticos clorados (Institute of Medicine (U.S.). Committee on the Implications of Dioxin in the Food Supply. y Institute of Medicine (U.S.), 2003). Teóricamente existen 210 congéres posibles dentro de este grupo: 75 dibenzo-*p*-dioxinas policloradas (PCDDs) y 135 dibenzofuranos policlorados (PCDFs). Las 75 PCDDs, están formadas por dos anillos de benceno unidos a su vez por dos átomos de oxígeno y en su molécula pueden contener de cuatro a ocho átomos de cloro. El prototipo de dioxina está representado por el congénere más tóxico de todos, la 2,3,7,8 tetraclorodibenzodioxina (TCDD). Los 135 PCDFs se componen de dos anillos de benceno pero en este caso, los anillos están unidos por un solo átomo de oxígeno. Cada anillo tiene cuatro sitios disponibles para la unión de los átomos de cloro.

  Se trata de microcontaminantes de origen antropogénico ampliamente distribuidos en el medio ambiente. No tienen uso alguno, pero se forman espontáneamente en multitud de procesos industriales, como la manufactura de ciertos productos químicos, procesos industriales como la fabricación de PVC, la incineración de residuos sólidos urbanos o el blanqueo de la pulpa de madera en la fabricación de papel. Son sustancias químicamente muy estables y resistentes a la degradación (tanto química como bacteriana) y, por lo tanto, persistentes en el medioambiente. Es decir, que cumplen todas las características para ser incluidas en todos los listados de CTPs y, por supuesto en el Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes.

- **Los bifenilos policlorados (PCBs)** son una serie de compuestos organoclorados, que constituyen una serie de 209 congéneres, los cuales se forman mediante la cloración de diferentes posiciones del bifenilo, 10 en total. Cada posición puede ser sustituida por un átomo de cloro. Si las posiciones 2, 2', 6 y 6' no tienen ningún cloro los bifenilos se mantienen coplanares, hablando por tanto de PCBs coplanares o *no-orto*. Si tenemos una posición sustituida en cada lado, son PCBs *mono-orto* sustituidos, y el resto son los PCBs no coplanares. Su fórmula empírica es C12H10-nCln, donde n puede variar entre 1 y 10, siendo mayoritarios los congéneres con 2 a 7 cloros.

  Los PCBs coplanares y los *mono-orto* sustituidos son los que tienen mayor importancia medioambiental y analítica debido a que su toxicidad puede ser asimilada a la de las PCDDs/PCDFs, posiblemente debido a la coplanaridad de la molécula (Headrick y cols., 1999; Huwe, 2002; Schecter y cols., 2006), y son los que denominamos "compuestos análogos a las dioxinas" (DL-PCBs, de la denominación anglosajona *dioxin-like PCBs*).

  Las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos también dependen del grado de cloración y de si son *no-orto*, *mono-orto* o no coplanares. Así, la presión de vapor disminuye con el grado de cloración, y lo mismo con su estabilidad en el medio ambiente. El periodo de semivida puede variar desde 10 días a un año y medio; por lo general estos compuestos son termoestables (punto de ebullición de 320-420°C), no los ataca la luz y son difícilmente biodegradables. Son ligeramente solubles en agua y muy liposolubles, por lo que se disuelven en su mayor parte de disolventes orgánicos (Headrick y cols., 1999; Huwe, 2002; Schecter y cols., 2006).

  A diferencia de las dioxinas, que aparecen como subproductos indeseables, los PCBs fueron intencionadamente fabricados. Fueron sintetizados por primera vez en 1881 por Schmidt y Schultz. Sin embargo, su producción comercial para una gran variedad de aplicaciones, comenzó mayoritariamente por la compañía Monsanto en los Estados Unidos en 1929 y se extendió hasta 1977 (Headrick y cols., 1999). Debido a sus características físico-químicas como son su alta estabilidad, inercia y características dieléctricas, que eran ventajosas para muchos propósitos industriales, los PCBs fueron utilizados para una gran variedad de usos; en sistemas cerrados tales como transformadores eléctricos, condensadores y sistemas de traspaso térmico (en todos ellos como retardantes de llama para evitar el incendio de dichos aparatos), así como también, en sistemas hidráulicos. Durante un tiempo, los PCBs también tuvieron otra variedad de usos, puesto que fueron utilizados en formulaciones de pinturas, polímeros, pegamentos, lubricantes, plastificantes, formulaciones de plaguicidas y como agentes para la suspensión de pigmentos en el papel de copia sin carbón (Safe, 1990; Headrick y cols., 1999).

  Los diversos productos de PCBs fabricados por Monsanto en los Estados Unidos tenían el nombre comercial de Aroclor seguido por cuatro dígitos que identificaban la mezcla particular; así, los primeros dos dígitos se referían a los 12 átomos de carbono de la molécula bifenilo y los dos dígitos siguientes, a los porcentajes en peso de cloro en la mezcla. Por ejemplo, los Aroclors 1221, 1232, 1242, 1254 y 1260 contenían cloro al 21%,

32%, 42%, 54% y del 60% en peso respectivamente. Sin embargo, mezclas similares de PCBs fueron comercializadas a nivel mundial por otros fabricantes, como son los casos de los Clophens (Bayer, Alemania), Pheoclors y Pyralenes (Prodelec, Francia), Fenclors (Caffro, Italia) y Kanechlors (Kanegafuchi, Japón. Entre 1930 y 1977 se fabricaron alrededor de 2 millones de toneladas de PCBs (Kimbrough, 1987; Safe, 1990; Kimbrough, 1995).

Su fabricación está prohibida desde 1977 en Estados Unidos y desde entonces se fueron prohibiendo en todos los países en donde se fabricaba, siendo Alemania el último país en dejar de fabricarlos, en 1983 (Schecter y cols., 2006).

3.1.2.2. *Fuentes actuales de emisión de dioxinas y compuestos análogos*

Las PCDDs/PCDFs, como hemos dicho, no tienen ninguna utilidad ni se fabrican o han fabricado intencionadamente nunca. Se trata de subproductos indeseables que se forman durante la síntesis de ciertos productos químicos industriales aromáticos halogenados, de otros procesos comerciales y durante procesos de combustión (Safe, 1990).

Algunas de las fuentes industriales importantes de PCDDs/PCDFs son o han sido la fabricación industrial de PCBs, HCH, HCB, cloruros de hierro, aluminio y cobre, disolventes clorados, herbicidas clorofenoxi-derivados de ácidos grasos (2,4-D y 3,4,5-T) o cloruro de polivinilo (PVC), por citar algunos (Huwe, 2002). También se generan grandes cantidades de dioxinas en la combustión de residuos sólidos urbanos. Esta combustión se sigue haciendo a fecha de hoy a cielo descubierto en muchísimas partes del mundo por lo que estas emisiones pasan directamente a la atmósfera. Otra fuente muy relevante de emisión de dioxinas ha sido la industria papelera, que las generaba en abundancia en el proceso de cloración de la pulpa de madera para su blanqueo. Actualmente se usan en esta industria sistemas alternativos como el sistema de blanqueo libre de cloro elemental (ECF), que no usa cloro elemental, sino dióxido de cloro muy diluido en agua, o el sistema de blanqueo totalmente libre de cloro (TCF), que no usa ninguna formulación con cloro. Se han identificado otras muchas fuentes de emisión de dioxinas: sistemas de calefacción caseros que utilizan madera y carbón, motores diesel, incendios de bosques, hierbas y desechos agrícolas. También se pueden formar de manera natural ya que se han detectado en suelos y arcillas profundas en los Estados Unidos y en Alemania (Safe, 1990) aunque esta fuente, en comparación con las otras, se considera despreciable.

La EPA ha estimado que las emisiones anuales de PCDDs/PCDFs disminuyeron en casi un 50% entre 1987 y 1995 debido, sobre todo, a las mejoras en el funcionamiento de incineradores o de la retirada de aquellos que no podían cumplir con los estándares de emisión. Otras regulaciones, incluyendo restricciones en la producción y el uso de los productos químicos tales como el pentaclorofenol (PCP), utilizados como preservante de madera, la eliminación progresiva de la gasolina plomada que contenía añadidos halogenados y la eliminación o reducción del uso de cloro en la industria de blanqueo de papel también

contribuyen a reducir las concentraciones de PCDDs/ PCDFs en el medio ambiente (Schecter y cols., 2006).

Los PCBs, como hemos comentado, sí que fueron fabricados en grandes cantidades y ampliamente utilizados en aplicaciones industriales y comerciales. Si bien, como también dijimos, dejaron de fabricarse en todo el mundo en 1983, se estima que de los dos millones de toneladas que se fabricaron, un 31%, es decir 370.000 toneladas todavía están presentes en el medioambiente global, donde todavía no han sufrido degradación, tal es su persistencia. Además, todavía más preocupante, si cabe, es el hecho de que unas 780.000 toneladas más siguen aún funcionando en equipos eléctricos antiguos, lo que significará, si no se le pone remedio, una fuente futura de descarga medioambiental cuando estos equipos sean desechados.

Los PCBs, PCDDs y PCDFs son eliminados de la atmósfera mediante procesos físicos tales como deposiciones secas o húmedas, absorción de vapores y depósitos en suelos, aguas superficiales y superficies de plantas. La mayor parte PCBs, PCDDs y PCDFs que se depositan en las aguas superficiales se absorben sobre los sedimentos suspendidos en el agua. Una vez unidos al suelo y al sedimento, estos químicos quedan, generalmente ahí fijados, a excepción del transporte a granel debido a la erosión del suelo (Dickson y Buzik, 1993).

3.1.2.3. Parámetros toxicocinéticos

Dada la importancia de los efectos tóxicos de estas sustancias, la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de las dioxinas y los compuestos análogos han sido estudiadas en profundidad (Van den Berg y cols., 1994).

- **Absorción:** Debido a la alta liposolubilidad de estos compuestos la absorción es eficaz por todas las vías. No obstante, como veremos más adelante, la principal vía de exposición es la oral, a través de los alimentos, siendo la absorción por el resto de vías prácticamente despreciable. La absorción gastrointestinal puede exceder el 75% de la dosis ingerida para los congéneres tratados con cloro en porcentajes más bajos. El incremento del tamaño molecular (proporcional al número de sustituciones con cloro) reduce significativamente la absorción intestinal, estimándose la absorción de los compuestos con 8 átomos de cloro de tan solo un 2-10%.

- **Distribución:** Las dioxinas y compuestos análogos se distribuyen extensa y eficazmente por el organismo. Una vez absorbidos alcanzan fácilmente el compartimento central y se distribuyen principalmente unidos a los quilomicrones, lipoproteínas y otras proteínas plasmáticas. El hígado y de forma muy relevante el tejido adiposo son los principales sitios de depósito de estos compuestos en la mayor parte de las especies. En algunas especies son también relevantes como sitios de almacenamiento la piel y las glándulas suprarrenales.

La transferencia placentaria de PCDDs/PCDFs y PCBs depende, al igual que para la absorción, del tamaño molecular. Los compuestos con menor cantidad de átomos de cloro como el 2,3,7,8-TCDD son altamente retenidos en el feto. En muchas especies de mamíferos, la transferencia de PCDDs/PCDFs y PCBs de la madre al hijo a través de la lactancia es cuantitativamente más importante que el transporte hacia el feto a través de la placenta. La excreción a través de la lactancia disminuye conforme aumenta el contenido en cloro de la molécula, siendo más pronunciado para los congéneres hepta- y octacloro sustituidos (Pohjanvirta y Tuomisto, 1994; Van den Berg y cols., 1994). Como en los mamíferos, en las aves son el hígado y el tejido adiposo los sitios principales para el almacenaje y la acumulación de PCDDs/PCDFs y PCBs y el grado de deposición parece aumentar con el aumento del número de átomos de cloro, dando como resultado, una transferencia limitada de los congéneres más altamente tratados con cloro hacia los huevos (Van den Berg y cols., 1994).

- **Metabolismo:** El metabolismo de PCDDs/PCDFs y PCBs es necesario para la eliminación urinaria y biliar, desempeñando así un papel importante en la regulación del índice de la excreción de éstos compuestos. En ratas, las reacciones metabólicas incluyen la oxidación, preferiblemente en las posiciones laterales y la decloración reductora así como la rotura de las uniones de oxígeno del difenil-eter. La oxidación de las dioxinas ocurre preferiblemente en las posiciones 2 y 3. En la metabolización de los PCDFs no hay rotura de las uniones de oxígeno. En los PCDFs 2,3,7,8 sustituidos, las posiciones 4 y 6 son más susceptibles al ataque metabólico que las 1 y 9. Consecuentemente, los PCDFs con cloros en las posiciones 4 y 6 son altamente persistentes en la biota (Van den Berg y cols., 1994). El metabolismo de PCDDs/PCDFs y DL-PCBs es un proceso de detoxificación, así la toxicidad es atribuible al compuesto padre sin cambios (Pohjanvirta y Tuomisto, 1994).

- **Excreción:** La eliminación de los metabolitos polares de PCDDs/PCDFs y PCBs ocurre predominantemente por vía biliar y fecal, donde la excreción urinaria desempeña un papel muy minoritario. Sin embargo, se ha comprobado que esto no es así para todas las especies, ya que por ejemplo la eliminación urinaria desempeña un papel importante en el hámster. La semivida de PCDDs/PCDFs y PCBs en humanos es de alrededor de 6 meses, dependiendo del índice de cloración de la sustancia (Leung y cols., 2006).

En el contexto de esta Tesis Doctoral es muy relevante destacar que **la leche**, debido a su composición grasa, (al igual que también los huevos en las aves) representa una vía muy eficaz de excreción en mamíferos (Leung y cols., 2006; Schecter y cols., 2006; Brambilla y cols., 2008). Este hecho no ha pasado desapercibido en las regulaciones que se han hecho sobre los CTPs y así el Convenio de Estocolmo recomienda que la leche (en particular la humana) sea utilizada en la **biomonitorización de la presencia de CTPs** como PCDDs/PCDFs y PCBs, la cual debe hacerse con una periodicidad regular con el fin de comprobar la eficacia de las medidas articuladas (PNUMA, 2007). Al igual que en el resto de parámetros toxicocinéticos, el índice de cloración también influye en la excreción de PCDDs/PCDFs y PCBs, siendo esta menor cuanto mayor número de átomos de cloro tenga la sustancia (Pohjanvirta y Tuomisto, 1994)

3.1.2.4. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción mejor conocido y estudiado de las dioxinas y compuestos análogos es el que está mediado principalmente por su capacidad de unirse al receptor de aril hidrocarburos (AhR), del que son agonistas, induciendo la síntesis de proteínas.

El AhR es un factor de transcripción activado por unión de ligando que está implicado en la regulación de varios de genes, incluyendo muchos que codifican para enzimas que desempeñan un papel importante en el metabolismo de las sustancias tóxicas, así como en genes implicados en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular (Denison y cols., 2002; Hahn, 2002; Denison y Nagy, 2003; Mandal, 2005). Parece ser que muchos de los efectos tóxicos atribuidos a 2,3,7,8-TCDD y análogos requieren la activación del AhR. La toxicidad de congéneres individuales se relaciona altamente con la afinidad con la que estos compuestos se unen al AhR, siendo más tóxicos los congéneres que se unen con mayor afinidad al AhR (Okey y cols., 1994). Hay diferencias relacionadas con la especie afectada. Así por ejemplo las diferencias en la sensibilidad al 2,3,7,8-TCDD que se observan entre el ratón y la rata se pueden explicar parcialmente por diferencias en la afinidad de unión al ligando debido a variantes polimórficas del AhR, es decir, diferencias en la composición de aminoácidos del dominio de unión al ligando del AhR (Karchner y cols., 2006).

En ausencia de ligando, el AhR está como complejo soluble multiproteínico en el citoplasma celular. Cuando una dioxina o compuesto análogo atraviesa la membrana plasmática se une al AhR y el complejo ligando-AhR experimenta un cambio conformacional que expone una secuencia de localización nuclear. El complejo se trasloca entonces al núcleo de la célula y las chaperonas se disocian del complejo. El complejo AhR-ligando es capaz ahora de unir varias proteínas nucleares y formar heterodímeros que son capaces de unirse a determinadas regiones del ADN, conocidas como elementos de respuesta a las dioxinas (DRE). La unión de los heterodímeros activados por ligando al DRE estimula la transcripción de una serie de genes. Entre los mejor conocidos están los que codifican para las enzimas de la subfamilia CYP1A1 del citocromo P450 (Denison y cols., 2002; Denison y Nagy, 2003). Se piensa, que la modulación continua e inadecuada de la expresión de estos genes es la responsable de una serie de cambios bioquímicos, celulares y de los tejidos que dan lugar a parte de los efectos tóxicos de estos compuestos (Mandal, 2005).

No obstante, a pesar de que este mecanismo explica algunos de los efectos atribuibles a la exposición a dioxinas, tanto los mecanismos de acción como los efectos tóxicos de la exposición a largo plazo a dosis bajas de estos compuestos son muy complejos y se encuadran en los fenómenos de **disrupción endocrina**, que ya discutimos en detalle en el apartado 2 de esta Introducción.

3.1.2.5. Toxicidad

Hay que destacar aquí, no obstante, que la toxicidad de los diferentes congéneres de PCDDs/PCDFs y PCBs difieren considerablemente entre sí. De los 210 posibles congéneres de PCDDs y PCDFs, sólo aquellos que tienen átomos de cloro en las posiciones 2-, 3-, 7- y 8- de los 2 anillos aromáticos son relevantes desde un punto de vista toxicológico. Son en total 17 congéneres que exhiben un perfil toxicológico similar, siendo el más tóxico de todos el que presenta átomos de cloro en las 4 posiciónes: la 2,3,7,8 tetracloro-*p*-dibenzodioxina (2,3,7,8-TCDD) (Ahlborg, 1993). Por su parte, de los 209 congéneres posibles de PCBs, sólo 12 se considera que tienen efectos análogos a los del TCDD. Son los denominados DL-PCBs, que son los que presentan la capacidad de adoptar una conformación coplanar y tienen así la capacidad de unirse también al AhR (Safe, 2005). Si bien las PCDDs/PCDFs son considerablemente más tóxicas que los DL-PCBs, las cantidades de estos que se liberan al medioambiente son varias veces mayores y por lo tanto se encuentran habitualmente a concentraciones muy superiores en los alimentos que las PCDDs/PCDFs.

Se considera a las PCDDs/PCDFs y DL-PCBs entre las sustancias orgánicas más tóxicas que existen. Como veremos en el apartado 3, la exposición crónica a estas sustancias está relacionada con varios tipos de cáncer. Basándose tanto en estudios con animales como en evidencias epidemiológicas, la 2,3,7,8-TCDD ha sido catalogada por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) dentro del grupo 1: “carcinógenos para el ser humano” (ref.). No obstante según la misma IARC, la 2,3,7,8-TCDD no en un carcinógeno directo, es decir no afecta directamente al material genético, y se considera que existe un nivel de exposición por debajo del cual el riesgo de que produzca cáncer es despreciable.

Cuando hablamos de exposición a PCDDs/PCDFs y DL-PCBs generalmente se trata de la exposición variable a mezclas complejas de varios congéneres individuales de PCDDs, PCDFs y PCBs. Con la finalidad de poder evaluar correctamente el riesgo de la exposición a estas sustancias, se desarrolló el concepto de **EQUIVALENCIA DE TOXICIDAD (TEQ)** para describir la toxicidad acumulada de las mezclas complejas de estos compuestos (Ahlborg y cols., 1992). El procedimiento consiste en la asignación a cada uno de los congéneres de PCDDs, PCDFs y DL-PCBs de un **Factor de Equivalencia (TEF)** con la toxicidad del 2,3,7,8-TCDD, que se toma como referencia (TEF = 1). El TEQ de una mezcla se calcula multiplicando las concentraciones de cada congénere individual por su TEF, para obtener el TEQ de cada congénere y posteriormente sumando los TEQs individuales para obtener el TEQ total.

Mediante el Programa Internacional de Seguridad Química, la OMS ha establecido y reevaluado los TEFs para las dioxinas y compuestos análogos, a lo largo de los últimos 15 años, y ha decidido que los valores deben ser reevaluados periódicamente, a ser posible cada 5 años. Por este motivo los valores de TEF han ido cambiando desde su establecimiento en 1992 (Ahlborg y cols., 1992) hasta la última reevaluación en el año 2005 (Van den Berg y cols., 2006). Para evitar confusiones se recomienda que se especifique como subíndice el año del valor de TEF que se ha usado. No obstante, en esta Tesis Doctoral, nosotros hemos utilizado siempre los valores de la última revisión (2005), que son los que se muestran en la Tabla 8, y por consiguiente omitiremos el subíndice.

Tabla 8. Factores TEF para los congéneres tóxicos de PCDDs, PCDFs y DL-PCBs

Compuesto	TEF	Compuesto	TEF
Dibenzo-p-dioxinas policloradas		PCBs *no-orto* sustituidos	
2,3,7,8-TCDD	1	**PCB-77**	0.0001
1,2,3,7,8-PeCDD	1	**PCB-81**	0.0003
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1	**PCB-126**	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.1	**PCB-169**	0.03
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.01		
OCDD	0.0003		
Dibenzofuranos policlorados		PCBs *mono-orto* sustituidos	
2,3,7,8-TCDF	0.1	**PCB-105**	0.00003
1,2,3,7,8-PeCDF	0.03	**PCB-114**	0.00003
2,3,4,7,8-PeCDF	0.3	**PCB-118**	0.00003
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.1	**PCB-123**	0.00003
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.1	**PCB-156**	0.00003
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.1	**PCB-157**	0.00003
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1	**PCB-167**	0.00003
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.01	**PCB-189**	0.00003
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.01		
OCDF	0.0003		

La utilización del modelo TEQ para estimar el riesgo de la exposición a dioxinas y compuestos análogos implica hacer varias asunciones:

- Los efectos de PCDDs, de PCDFs y/o de PCBs individuales en una mezcla son aditivos.

- Solamente a los congéneres análogos en su toxicidad al 2,3,7,8-TCDD se les ha asignado un valor TEF.
- Todos estos compuestos se unen al AhR y manifiestan las mismas respuestas tóxico-bioquímicas receptor-mediadas.

Sin embargo este modelo no toma en consideración la posibilidad de que en estas mezclas complejas los fenómenos no sean simplemente aditivos, sino que puedan darse además fenómenos de sinergismo o potenciación con otros contaminantes químicos, relacionados o no, presentes en las mezclas de contaminantes de cada individuo. A pesar de todo la aproximación TEQ y los valores TEFs actuales han sido internacionalmente adoptados como la manera más apropiada para estimar el potencial de riesgo para la salud de mezclas de dioxinas y compuestos análogos (Schecter y cols., 2006).

3.1.2.6. Normativa legal sobre la presencia de dioxinas en alimentos

Como ya hemos mencionado en varias ocasiones existe una considerable preocupación pública, científica y regulatoria acerca de los efectos negativos sobre la salud humana y medioambiental que tiene la exposición a pequeñas concentraciones de dioxinas durante largos periodos de tiempo, quizá durante toda la vida. El Comité Científico sobre Alimentos (SCF) de la UE informó sobre los riesgos para la salud de las dioxinas y compuestos análogos en noviembre del 2000 y mayo del 2001 (SCF, 2000; SCF, 2001) y también en noviembre del 2000, el Comité Científico sobre Nutrición Animal informó sobre la relevancia de la contaminación por dioxinas de los alimentos para animales y su contribución a la contaminación en alimentos de origen animal (SCAN, 2000). Estos informes proporcionaron la base científica para las medidas establecidas en la UE para limitar la presencia de dioxinas en alimentos como parte de la **estrategia de llegar a la exposición 0 a estos compuestos**.

La estrategia comunitaria para dioxinas, furanos y PCBs fue adoptada por la Comisión el 24 de octubre de 2001 y contiene medidas para limitar o eliminar la emisión al medioambiente mediante mediciones directas en el lugar de emisión y medidas específicas para disminuir efectivamente la presencia de estos compuestos en los alimentos. La Comisión adoptó esta estrategia principalmente teniendo en cuenta que los resultados de la SCF estiman que ***una parte muy considerable de los habitantes de la UE exceden ampliamente la Ingesta Semanal Tolerable de TEQs fijada por la OMS en 14 pg TEQ_{WHO98}/kg p.v.***

La estategia comunitaria para la eliminación de dioxinas se apoya en 3 pilares fundamentales:

1. El establecimiento de LMR estrictos pero factibles de dioxinas y compuestos análogos en los productos alimenticios de origen animal. Estos LMRs se irán revisando a la baja a medida que los niveles ambientales vayan disminuyendo.

2. El establecimiento de un plan de alerta para desencadenar protocolos de actuación cuando se detecte que los niveles en los alimentos o los piensos se encuentran claramente

por encima de los niveles de base. Estos umbrales de intervención tienen una función de alerta temprana.

3. El establecimiento de objetivos sobre los niveles que deben alcanzarse en periodos de tiempo con la finalidad de que la exposición media europea caiga por debajo de los niveles tolerables de exposición fijados por la OMS.

En 2001, el Reglamento (CE) nº 466/2001 estableció los niveles máximos de dioxinas en la carne y productos cárnicos, pescado y productos de la pesca, leche y productos lácteos, huevos de gallina y ovoproductos, aceites y grasas (Tabla 9).

Tabla 9. Contenidos máximos de dioxinas permitidos en los productos alimenticios comercializados en la UE

Producto	Contenido máximo (pg $\sum TEQ_{OMS\ 2005}$/g grasa*)	Contenido máximo (pg $\sum TEQ_{OMS\ 2005}$/g producto fresco*)
Carne y productos a base de carne de rumiantes	3	0.6
Carne y productos a base de carne de aves de corral y caza de cría	2	0.2
Carne y productos a base de carne de cerdos	1	0.2
Hígado y productos derivados procedentes de animales terrestres	6	0.6
Carne de pescado y productos de la pesca y productos derivados	**	4
Leche y productos lácteos, incluida la grasa láctea	3	0.3
Huevos de gallina y ovoproductos	3	0.3
Grasas animales procedentes de rumiantes	3	3
Grasas animales procedentes de aves de corral y caza de cría	2	2
Grasas animales procedentes de cerdos	1	1
Grasas animales mezcladas	2	2
Aceites y grasas vegetales	0.75	0.75
Aceite de pescado destinado al consumo humano	2	2

* *Se muestra el valor en pg/g producto fresco corregido por el* porcentaje *de materia grasa promedio en ese grupo alimentario.*

** *Para la carne de pescado los resultados deben expresarse siempre referidos al peso de producto fresco.*

Posteriormente, la Directiva 2002/32/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (modificada por la Directiva 2003/57/CE) completó a la anterior, estableciendo los niveles máximos de dioxinas en los piensos de origen vegetal, minerales, aglutinantes, grasas animales

y otros productos de origen animal, el aceite de pescado, harina de pescado y piensos compuestos, incluidos los piensos para peces. En 2002 una Recomendación de la Comisión (2002/201/CE) prescribió la lista de acciones que debían adoptarse para reducir la presencia de dioxinas y PCBs similares a las dioxinas en los alimentos y los piensos.

En un esfuerzo por armonizar la legislación sobre dioxinas y compuestos análogos, a la luz de información más precisa acerca de su presencia en los alimentos y los piensos, se publicó en 2006 una nueva Recomendación de la Comisión (2006/794/CE). Esta Recomendación introduce la realización por los Estados miembros de controles aleatorios de la presencia de dioxinas y DL-PCBs, y también si es posible de los congéneres de PCBs no análogos a las dioxinas, sobre la base de criterios definidos por las Recomendaciones de la Comisión para piensos y alimentos (2004/704/CE y 2004/705/CE). Con el fin de poder determinar la toxicidad de los diferentes congéneres de mayor preocupación (los 17 PCDDs/PCDFs y los 12 DL-PCBs), el Reglamento 2006/1881/CE prevé la utilización de TEFs para facilitar la evaluación de riesgos y el control de la reglamentación. Los resultados analíticos de todas las dioxinas y compuestos análogos deben expresarse en términos de equivalentes tóxicos de 2,3,7,8-TCDD utilizando la revisión de 2005 de los valores de TEF propuestos por la Organización Mundial de la Salud.

3.1.2.7. Niveles actuales de exposición alimentaria de los ciudadanos de la UE a dioxinas y compuestos análogos

En términos globales los distintos estudios internacionales concluyen que alrededor del 95% de la exposición humana a dioxinas y compuestos análogos se produce por el consumo de alimentos de origen animal, siendo la carne, los productos lácteos/huevos y el pescado las fuentes principales (EFSA, 2010) (Tabla 10). Si bien las dioxinas no son incorporadas (o lo son en muy bajo grado) a los vegetales, con la excepción de algunas especies de la familia de las cucurbitáceas (White y cols., 2005), la exposición a dioxinas y compuestos análogos a través de la ingesta de frutas, verduras y cereales no es en absoluto despreciable, ya que pueden depositarse en la superficie de las hojas en forma de aerosoles provenientes de la atmósfera. De hecho es de esta manera como entran en la cadena alimentaria, cuando los animales herbívoros comen las hojas contaminadas. Otra vía, muy minoritaria, en comparación con la alimentaria, es la inhalatora a través de la respiración de aires contaminados con PCDDs/PCDFs y PCBs, como pueden ser el humo del tabaco, las emisiones industriales o los humos en vertederos.

Siguiendo la Recomendación de la Comisión (2006/794/CE), la EFSA ha realizado un informe, recientemente publicado (EFSA, 2010), tras analizar el nivel de PCDDs, PCDFs y DL-PCBs en 7270 muestras de alimentos recogidos entre 1999 y 2008 en 19 estados miembros. Los niveles más altos fueron encontrados en el hígado de pescado (32.6 pg TEQ/g), seguidos de la carne de pescado (3.98 pg TEQ/g, siendo en algunos de ellos, como la carne de anguila (6.7 pg TEQ/g) y en el hígado y vísceras de animales terrestres (5.7 pg TEQ/g).

Tabla 10. Medias de PCDD, PCDF, PCBs *no-orto* sustituídos (NO-PCB) y PCBs *mono-orto* sustituidos en los alimentos recogidos aleatoriamente en 19 países de la UE entre 1999 y 2008

Grupo alimentario	PCDD	PCDF	NO-PCB	MO-PCB	Total
	(pg $TEQ_{OMS\ 2005}$/g producto fresco)				
Carne y productos cárnicos de rumiantes	0.29	0.20	0.16	0.05	**0.70**
Carne y productos cárnicos de aves	0.02	0.03	0.03	0.02	**0.09**
Carne y productos cárnicos de cerdos	0.01	0.03	0.03	0.05	**0.13**
Vísceras de animales terrestres	0.03	0.12	0.11	0.01	**0.27**
Carne de pescados	0.51	1.37	1.46	0.62	**3.98**
Leche y productos lácteos incluida la mantequillla	0.03	0.05	0.11	0.01	**0.20**
Huevos y derivados	0.04	0.05	0.09	0.03	**0.21**
Grasas de rumiantes	0.27	0.21	0.43	0.11	**1.09**
Grasas de aves	0.16	0.12	0.15	0.03	**0.58**
Grasas de cerdo	0.11	0.69	0.73	0.20	**1.87**
Grasas animales mixtas	0.50	0.27	1.25	0.42	**2.60**
Aceites y grasas vegetales	0.03	0.06	0.10	0.05	**0.42**
Grasas marinas	0.12	0.21	1.37	0.46	**2.35**
Hígado de pescado y derivados	2.46	6.05	18.06	5.97	**32.6**
Frutas, verduras y cereales	0.21	0.15	0.04	0.03	**0.54**
Otros productos	0.21	0.64	0.39	0.05	**1.28**
Comidas infantiles	0.05	0.06	0.16	0.04	**0.42**

Con el objetivo de poder comparar los resultados de exposición a dioxinas y compuestos análogos obtenidos en esta Tesis Doctoral con los niveles de exposición a estos compuestos del resto de ciudadanos de la UE, hemos utilizado los datos de consumo de alimentos de la población adulta reportados a la EFSA por 16 países de la UE en 2009 para la elaboración de una estimación de la ingesta media diaria de dioxinas y compuestos análogos por medio de la dieta en un "ciudadano tipo europeo" (EFSA, 2009) (Tabla 11). Hemos utilizado para ello el promedio de los consumos diarios de alimentos (expresados en g producto fresco/día) de los 16 países. Evidentemente los hábitos alimentarios entre los diferentes países no son homogéneos, si bien las diferencias no son excesivamente relevantes. Es por ello que lógicamente existe una dispersión de los datos en el consumo de determinados grupos de alimentos y, por ende, de las dioxinas vehiculados por ellos. En aras de la simplificación hemos decidido obviar estas diferencias en este modelo de consumidor europeo típico. En este sentido hemos obviado igualmente el particularizar por sexos, entre los que obviamente

existen diferencias en cuanto a hábitos de consumo, y hemos utilizado en el modelo un ciudadano sin género definido de un peso estándar de 60 kilos.

Tabla 11. Consumo estimado de Equivalentes Tóxicos de Dioxinas a través del consumo de diferentes grupos de alimentos por un consumidor adulto típico de la UE.

Grupo alimentario	Contenido medio de dioxinas en el alimento (pg $TEQ_{OMS\ 2005}$/g producto fresco)	Valor de mediana del consumo de alimentos en 16 países de la UE (g producto fresco/día)*	Consumo medio Dioxinas UE (pg $TEQ_{OMS\ 2005}$/kg/día)	% IDT**
Carnes y derivados cárnicos, incluidos los embutidos	0.31	216	0.95	47.8%
Vísceras de animales terrestres	0.17	24	0.06	3%
Carne de pescados	3.98	62	3.52	176%
Leche y productos lácteos	**0.20**	**287**	**0.82**	**41%**
Huevos y derivados	0.21	25	0.08	3.8%
Grasas animales y vegetales	1.49	38	0.80	40%
Frutas, verduras y cereales	0.54	580	4.48	224%
Repostería, incluyendo elchocolate	1.28	43	0.79	39.3%

* *Los valores de consumo para cada grupo alimentario se calcularon como la mediana de los valores en los Estados miembros para cada categoría de alimentos.*

** *Este valor representa el porcentaje de la ingesta diaria tolerable para dioxinas y compuestos análogos (2 pg/$TEQ_{OMS\ 2005}$/kg/día) que aporta cada grupo de alimentos.*

Es importante señalar que debido a que las contribuciones se calculan sólo para los consumidores de alimentos de cada categoría, y que dichos consumidores varían entre las diferentes categorías de alimentos, las distintas contribuciones no pueden sumarse para estimar la exposición total. No obstante sí que llama la atención el hecho de que varios de los grupos alimentarios por sí solos, o bien sobrepasan o bien se acercan mucho al valor de consumo máximo diario de dioxinas y compuestos análogos recomendado por la OMS, lo que nos permite concluir que actualmente en la UE se sobrepasa ampliamente el límite máximo recomendado de 2 pg $TEQ_{WHO2005}$/kg día. Así debemos fijarnos, por ejemplo, en que sólo el grupo de frutas, verduras y cereales, alimentos no grasos y a los que las dioxinas llegan

mayoritariamente por deposición desde el ambiente (White y cols., 2005) aporta por sí solo unas 2.2 veces el nivel de ingesta máxima recomendada. Al igual que ocurre en otros lugares del mundo (Cao y cols., 2008), en la UE el segundo grupo alimentario en importancia es el pescado, que aporta también por sí solo mas del 1.7 veces el nivel de consumo máximo recomendado para dioxinas y compuestos análogos, y en tercer lugar varios grupos alimentarios como la carne, los productos de repostería, las grasa de adición o la leche y productos lácteos, objeto de estudio en esta Tesis Doctoral, que aportan cada uno en torno a 1 pg $TEQ_{WHO2005}$, casi un 50% del límite de consumo fijado por la OMS.

Hemos creído relevante destacar cuál es el aporte individual de cada uno de los dos grupos de contaminantes que estamos considerando: las dioxinas y furanos (PCDD/PCDF) propiamente dichas y los PCB análogos a las dioxinas (DL-PCBs), por lo que los mostramos en la Tabla 12.

Tabla 12. Consumo estimado de dioxinas y furanos (PCDD/PCDF) y de bifenilos policlorados análogos a las dioxinas (DL-PCBs) expresados como porcentaje del total de TEQs consumidos por un ciudadano adulto típico de la UE.

Grupo alimentario	Consumo medio Dioxinas UE (pg/kg/día)	PCDD/PCDF (%)	DL-PCBs (%)
Carnes y derivados cárnicos, incluidos los embutidos	0.95	54.1%	45.9%
Vísceras de animales terrestres	0.06	54.4%	45.6%
Carne de pescados	3.52	47.2%	52.8%
Leche y productos lácteos	**0.82**	**35.9%**	**64.1%**
Huevos y derivados	0.08	41.3%	58.7%
Grasas animales y vegetales	0.80	30.8%	69.2%
Frutas, verduras y cereales	4.48	66.6%	33.4%
Repostería, incluyendo el chocolate	0.79	64.6%	35.4%

En la Tabla 12 se muestra como, si bien puede considerarse que sacando un promedio de los aportes en cada grupo, a nivel global en la dieta la ingesta de PCDDs/PCDFs es algo mayor que la de DL-PCBs (55.8% *vs.* 44.2%), existen diferencias notables entre los diferentes grupos. Así, en el caso del grupo alimentario que nos ocupa en esta Tesis Doctoral - la leche y productos lácteos - esta relación se invierte, ingiriéndose a través de la leche casi el doble de $TEQ_{WHO2005}$ provenientes de los DL-PCBs que de las PCDD/PCDF.

3.2. Contaminantes inorgánicos persistentes

Los metales y metaloides son contaminantes ubicuos que han acompañado al hombre desde la más remota antigüedad. Así, los envenenamientos por arsénico, plomo y mercurio poseen un carácter legendario. La intoxicación crónica por plomo ocasionada por la presencia de este metal en las bebidas pudo ser causa del debilitamiento y caída del imperio romano. El uso del arsénico como veneno, tan socorrido en las novelas policíacas, encuentra su base real en numerosos incidentes históricos, como la preparación de cosméticos y pócimas por la célebre Toffana, envenenadora siciliana del siglo XVII. La exposición profesional al mercurio es la base de expresiones como *temblar como un azogado* (intoxicado por mercurio), en referencia a los efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central que experimentan las personas expuestas durante periodos prolongados a los vapores de este metal.

A diferencia de otros contaminantes ambientales, los metales son elementos químicos que el hombre no crea ni destruye. El papel que el hombre desempeña en la presencia ambiental de metales es, por una parte, introducir en el medio ambiente estos elementos como consecuencia de las distintas actividades humanas y, por otra, alterar la forma química o bioquímica en que se encuentran. Los metales están sujetos de forma natural a ciclos biogeoquímicos que determinan su presencia y concentración en los compartimentos ambientales: suelos, aguas subterráneas y superficiales, aire y seres vivos. La intervención humana puede modificar considerablemente la concentración de metales en estos compartimentos y facilitar su distribución a partir de las reservas minerales en las que los metales se encuentran naturalmente confinados.

Desde el punto de vista toxicológico, los metales suelen presentar una acusada multiplicidad de efectos tóxicos. La especie química concreta del metal influye poderosamente en sus efectos tóxicos, así como en las variables toxicocinéticas de absorción, distribución y excreción. La trascendencia toxicológica de los metales es enorme, teniendo en cuenta su ubicuidad, la extensión de sus usos industriales y domésticos y su persistencia medioambiental, resultado directo de su condición de elementos químicos. Estas características son las que hacen que varios de ellos se consideren cojuntamente con los COPs cuando hablamos de Contaminantes Tóxicos Persistentes. Para diferenciarlos de aquellos, en esta Tesis Doctoral denominaremos CIPs a los contaminantes persistentes de naturaleza inorgánica.

3.2.1. ARSÉNICO

3.2.1.1. Características y fuentes actuales de contaminación

El omnipresente arsénico (As) es un no metal o metaloide del Grupo V de la tabla periódica aunque con frecuencia se conoce y se clasifica como un metal para muchos propósitos toxicológicos. Aparece en la naturaleza en forma trivalente y pentavalente formando parte de multitud de compuestos, entre los que podemos citar el trióxido de As y el arsenito sódico (formas de As trivalente) y el pentóxido de As y los arseniatos de plomo o calcio (As

pentavalente). En el medio ambiente, el As existe generalmente como la forma pentavalente y puede metilarse por acción de las bacterias y otros seres vivos en sedimentos y aguas naturales.

Las fuentes de As que existen en el medio ambiente son tanto naturales (como las erupciones volcánicas) como antropogénicas. Entre estas últimas destaca el uso de compuestos de As como agentes conservantes de la madera y plaguicidas (herbicidas y fungicidas), la fundición de metales, la fabricación de aleaciones y semiconductores y la combustión del carbón y combustibles fósiles. Sus emisiones a la atmósfera consisten fundamentalmente en trióxido de As en forma de partículas, cuya deposición posterior depende de su tamaño y densidad. Puede introducirse en la atmósfera en forma volátil, como la arsenamina producida en los procesos de decapado ácido o de purificación de disoluciones por cementación con otros metales. El As trivalente, la arsenamina y sus derivados experimentan oxidación en el aire, de tal forma que el As en la atmósfera consiste en una mezcla de los estados de oxidación III y V (Khan y cols., 2009).

La exposición de la población general al As ocurre principalmente a través de la ingestión de alimentos y agua contaminados, mientras que la exposición ocupacional se produce en trabajadores de las industrias de pintura, cerámicas, plaguicidas, preservantes de la madera principalmente (Ratnaike, 2003).

3.2.1.2. Parámetros toxicocinéticos

La movilidad y disponibilidad del As en el medio ambiente depende de su estado de oxidación y de las propiedades del medio en el que se encuentra. Las principales rutas de exposición al As son la ingestión de alimentos o agua de bebida, y la inhalación de partículas.

- **Absorción:** Hay muchos factores que influyen en la absorción de As. Entre esas variables se encuentran la forma en que se encuentra el metal, el tamaño de las partículas, la pureza, la solubilidad, las especies afectadas y la condición física de los animales expuestos. La susceptibilidad a As inorgánico varía entre las especies, siendo más alta en los seres humanos, seguidos por perros, ratas y ratones. El As pentavalente orgánico es mejor absorbido que el trivalente, especialmente a través del tracto gastrointestinal. Pequeñas cantidades de cualquiera de las formas pueden ser absorbidas a través de piel, aunque esta forma de exposición no es común. Sin embargo, la absorción está limitada por el tamaño de las partículas de As. Si el tamaño de partícula es demasiado grande no es absorbido. Por lo tanto, un compuesto de As más tóxico puede ver mermada su toxicidad si presenta tamaños de partícula muy grandes (Tseng, 2007).

- **Distribución:** Una vez que se absorbe el As, la distribución se realiza mediante la sangre a todos los órganos del cuerpo. El As se acumula en el hígado y lentamente se distribuye a otros tejidos. El bazo, riñones y pulmones son capaces de acumular grandes cantidades de As. Se ha demostrado que en el ser humano, el As es capaz de atravesar la barrera placentaria (Tseng, 2007).

- **Metabolismo:** La biotransformación del As es pobre. La biotransformación del As inorgánico implica la reducción de la forma pentavalente a la trivalente, seguida por la metilación de ambos estados de oxidación, obteniéndose como metabolitos ácidos monometilarsénico (MMA) y dimetilarsénico (DMA), que se excretan rápida y eficazmente. La metilación se produce por microorganismos en el suelo, y el As inorgánico también es metilado *in vivo*. El proceso *in vivo* puede ayudar en el proceso de desintoxicación. Los riñones pueden reducir una pequeña cantidad de As pentavalente al trivalente más tóxico. El tiempo de vida media del As inorgánico en el cuerpo humano es de unas 10 horas. Sin embargo, la exposición continuada a As puede dar lugar a un desequilibrio entre absorción y excreción, con resultado final de acumulación de As en ciertos tejidos, como la piel y los tegumentos, donde tiende a concentrarse (Tseng, 2007; Orloff y cols., 2009).

- **Excreción:** Los compuestos de As son excretados a través de muchos procesos. En la mayoría de las especies, entre 40% y el 70% de la cantidad absorbida de As pentavalente es excretada a través de la orina en un periodo de 48 horas. También puede ser excretado en cantidades mucho más pequeñas a través del sudor. Las formas trivalentes de As se excretan más lentamente y a través de la bilis. Una parte pequeña, pero muy relevante desde el punto de vista de la biomonitorización de la exposición crónica a As se excreta a través del pelo y de las uñas (Orloff y cols., 2009)

3.2.1.3. Mecanismos de acción y toxicidad

La intoxicación aguda por As produce náuseas, vómitos, diarrea, psicosis, neuropatía periférica, y erupción cutánea (Ratnaike, 2003). La exposición crónica a este metal resulta en la aparición de síntomas orgánicos y sistémicos, tales como hiperpigmentación y queratosis palmar, episodios recurrentes de diarrea, vómitos, arritmia, hipertensión y neuropatía periférica sensitiva (Ratnaike, 2003). Además, la exposición a As se asocia con la aparición de cáncer de piel, pulmones, riñones, hígado y vejiga (Bernstam y Nriagu, 2000). La IARC incluye este metal en el Grupo 1, es decir, entre las sustancias que son cancerígenos probados para el ser humano (IARC, 1987). Por otra parte, resultados de estudios en animales demuestran que el arsénico produce toxicidad para el desarrollo, incluyendo malformaciones, muerte, y retraso del crecimiento. También se ha sugerido que las exposiciones ambientales arsénico son un riesgo muy importante para el feto en desarrollo (Golub y cols., 1998).

En los últimos años se han realizado numerosos estudios para comprender los mecanismos de acción responsables de los efectos de la exposición crónica del arsénico sobre la salud humana. Como ya hemos señalado, la especiación del As parece tener gran relevancia en muchos de los aspectos toxicológicos del este metal. Los resultados de muchos de estos estudios sugieren que gran parte de los efectos adversos del As se deben a la forma en que influye en el sistema endocrino (Watson y Yager, 2007). Es decir que, sorprendentemente, el As a dosis bajas, compatibles con las dosis a las que está expuesta la población general, es capaz de comportarse en el organismo bien como si fuera una hormona o bien como un modulador de la acción de estas. Aunque en el capítulo 2 ya discutimos el preocupante papel que juegan los CTPs como disruptores endocrinos, presentaremos aquí el estado actual del conocimiento que

se tiene sobre los mecanismos que subyacen a los efectos adversos de bajas dosis de As sobre la salud humana.

Por un lado el As a dosis similares al nivel de ingesta máxima tolerable por semana fijado para el As (25 µg/kg/semana) (Nasreddine y Parent-Massin, 2002) ha demostrado tener efectos análogos a varias hormonas actuando en la modulación de transcripción nuclear de genes que son fisiológicamente regulados por ellas. Así, en un estudio llevado a cabo en células H4IIE de hepatoma de rata, la administración de una dosis no citotóxica (0.3-3.3 mM) de arsenito sódico produjo la inhibición de la actividad de transcripción nuclear del RG. Este trabajo demuestra que los mecanismos implicados no están mediados por la activación del RG, sino probablemente por la activación de algún receptor de membrana para estas hormonas, es decir por **mecanismos no genómicos** (Kaltreider y cols., 2001). En otro trabajo realizado en células EDR3, también de hepatoma de rata, se demostró que dosis menores de As (6-120 ppb) ejercen lo contrario, es decir efectos estimulantes sobre la activación de algunos genes dependientes del RG, como el gen de la tirosina aminotransferasa endógena (TAT) y otros genes que contienen elementos de respuesta al RG. Sin embargo concentraciones mayores (1-3 mM) tuvieron un claro efecto supresor de la actividad de estos genes en la misma línea celular. Es decir, que en un estrecho rango de concentraciones los efectos del As pasaron de ser claramente estimulatorios (4x) a producir una actividad supresora de la expresión génica. Una respuesta bifásica similar también se produce sobre otros receptores de hormonas esteroides como el RE, el receptor de mineralcorticoides (RM), el RA y el RP de células expuestas a formulaciones de As (Davey y cols., 2007), y también sobre otros receptores como el receptor de retinoides (RAR) y por el RT (Davey y cols., 2008). En todos estos casos también se observa una respuesta bifásica dependiente de la concentración, aparentemente mediada también por mecanismos no genómicos.

No obstante, no todos los efectos atribuibles al As son mediados por mecanismos no genómicos. Un buen número de estudios han demostrados que este metaloide produce claras alteraciones sobre el sistema reproductor masculino, disminuyendo el recuento espermático, la movilidad de los espermatozoides y en peso testicular en experimentos realizados en ratas (Sarkar y cols., 2003), y que estos efectos parecen estar mediados por un **mecanismo genómico clásico** tras su unión con alta afinidad al RE, ya que el efecto pudo ser completamente bloqueado por la administración simultánea a los animales de un antiestrógeno (Jana y cols., 2006). En este caso el arsenito sódico utilizado en estos experimentos se comportó de forma similar al 17-β estradiol. Finalmente también ha podido demostrarse que la administración de As a hembras gestantes produce profundas modificaciones en la expresión génica en el hígado del feto, con la activación de númerosos genes regulados por los estrógenos, como resultado de complejas interacciones entre el metabolismo de los esteroides y las rutas de señalización activadas por estrógenos (Liu y cols., 2007).

3.2.1.4. Normativa legal sobre la presencia de As en alimentos

Es importante destacar que - aparte de las recomendaciones sanitarias que veremos en el siguiente apartado- en materia de legislación la UE aún no ha establecido los LMRs para el As en alimentos. El problema principal que lo ha impedido es que para el arsénico inorgánico no existe aún una metodología normalizada de análisis y cuantificación. El Comité Europeo de Normalización, que desarrolla protocolos de normas para la determinación de elementos traza en los alimentos, ha recibido el mandato de la Comisión Europea para establecer métodos de análisis de arsénico inorgánico, por lo que en breve se espera que salga la Directiva que regule los contenidos máximos de este contaminante en los alimentos.

3.2.1.5. Niveles actuales de exposición alimentaria de los ciudadanos de la UE al As

A diferencia de lo que veremos en otros elementos como el cadmio o el mercurio, el As inorgánico es más tóxico para el ser humano que las formas orgánicas. En cualquier caso, ambas formas, orgánica e inorgánica, están frecuentemente presentes como contaminantes en los alimentos que se consumen actualmente en la UE. En general se considera que los alimentos procedentes del medio marino son los que mayores concentraciones de este elemento presentan. La concentración de As en los vegetales depende principalmente del contenido del elemento en el suelo, del nivel de contaminación del agua, de la polución del aire y de la cantidad de fertilizantes y otros fitoquímicos que se usen en su cultivo (Nasreddine y Parent-Massin, 2002).

Inicialmente, en el año 1969, la OMS estableció una ingesta máxima tolerable de 50 µg As/kg/día, pero a la vista de los efectos adversos sobre la salud de dosis muy pequeñas de este elemento, el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) estableció provisionalmente un nuevo nivel de ingesta tolerable semanal, bajándolo hasta 15 µg/kg/semana (OMS, 1989), pero limitándolo solo al As inorgánico, lo cual presenta un problema a la hora de establecer comparaciones, ya que la mayor parte de los estudios realizados determinan el As total, sin diferenciar si es de procedencia orgánica o inorgánica, así que en la mayoría de estudios comparativos se sigue utilizando del valor de 50 µg As/kg/día .

La ingesta diaria de arsénico por los habitantes de la UE varía por países o regiones, al igual que ocurre en el caso de otros contaminantes, dependiendo principalmente de la dieta característica de dichos países/regiones. En el caso del As está directamente relacionado con el consumo de pescado y en general de productos procedentes del medio marino. Según el último estudio publicado (Nasreddine y Parent-Massin, 2002) la ingesta de As en la UE oscilaba entre los 38 µg/día de los Países Bajos hasta los 286 µg/día de España, que es el país de la UE que mayores niveles de exposición presenta. No obstante, estos consumos venían a representar sólo entre un 4-10% del valor de ingesta tolerable establecido por la OMS (Tabla 13).

Tabla 13. Ingesta diaria estimada de As y porcentaje de la ingesta tolerable diaria (50 µg/kg/día) en algunos países de la UE

País	Año del estudio	Grupo	Ingesta diaria estimada (µg/día)	% Ingesta tolerable diaria
Francia	1998-1999	Adultos que comen fuera de casa	109	4
España	1990-1991	Adultos	286	9.5
Países Bajos	1984-1986	Varones de 18 años	38	1.3
Finlandia	--	--	58	2
Reino Unido	1994	Adultos	63	2
Bélgica	--	--	45	1.5

La Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) pidió en mayo de 2009 información a los países miembros con la intención de elaborar un informe sobre la presencia de niveles de As en los alimentos comercializados en la UE y estimación actualizada de los niveles de ingesta por países, de forma similar a como ha hecho con otros contaminantes como el cadmio, el mercurio o las dioxinas. Este informe se publicará probablemente a finales de 2010.

3.2.2. CADMIO

3.2.2.1. Características y fuentes actuales de contaminación

El cadmio (Cd) es una impureza habitual en las menas de zinc, hasta el punto de que su propio nombre deriva del término latino para la calamina (carbonato de zinc). La calamina se utilizaba como materia prima para la obtención de óxido de zinc con usos farmacéuticos, y la presencia de Cd como impureza le impartía una coloración amarillenta. Fueron precisamente las investigaciones orientadas a descubrir la causa de esta coloración indeseable las que condujeron a la identificación del Cd en 1817, en la Universidad de Gottingen.

El Cd puro es un metal suave y de color plata-blanco. Es un metal de transición divalente con propiedades químicas que son similares a las del zinc y se encuentra generalmente como un mineral en combinación con otros elementos para formar óxido de Cd, cloruro de Cd o sulfato de Cd (ATSDR 2008).

Se utiliza en baterías, soldaduras, semiconductores, células solares, estabilizadores de plásticos y placas de hierro y acero. Todos los suelos y rocas contienen algo de Cd. Puede entrar en el entorno desde la fundición y refinado de zinc, combustión de carbón, desechos de minas, producción de hierro y acero y del uso de lodos de fosfato y aguas residuales como fertilizantes. También se utiliza el Cd en barras de control de los reactores nucleares. En todos sus compuestos el estado de oxidación del Cd es +2 (Jarup y cols., 1998).

Las emisiones de Cd a la atmósfera a partir de procesos de combustión se producen habitualmente en forma de partículas de pequeño diámetro (partículas respirables) sujetas a transporte a larga distancia por acción del viento. Las emisiones desde fundiciones suelen estar formadas por partículas de mayor tamaño, más susceptibles de depositarse por gravedad a cortas distancias del punto de emisión.

La fuente de exposición ambiental más importante la constituye el humo de tabaco y el consumo de productos vegetales cultivados en terrenos contaminados por Cd y sus compuestos, especialmente en terrenos ácidos (Jarup y cols., 1998).

La extracción, fundición, metalurgia y las industrias de galvanizado son las principales fuentes de exposición ocupacional a Cd, mientras que la exposición en la población general se produce por la ingestión de alimentos contaminados (carne, pescado, frutas) o por contacto con productos de consumo que contienen este metal (baterías de níquel/Cd, pigmentos, pinturas, productos de plástico).

3.2.2.2. Parámetros toxicocinéticos

Las vías principales de exposición a Cd medioambiental son la ingestión y la inhalación.

- **Absorción:** La absorción es más eficaz por vía inhalatoria y se ve favorecida por deficiencias dietéticas en calcio y hierro, así como por el consumo de dietas bajas en proteínas. En el ser humano y animales, la exposición al Cd es principalmente a través de la ingestión oral. En comparación con otros cationes divalentes como el zinc y el hierro, la absorción intestinal de Cd es relativamente baja, siendo aproximadamente del 1% al 5% en la mayoría de las especies, con hasta el 16% en el ganado, dependiendo de la dosis (Jarup y cols., 1998). El consumo de dietas pobres en calcio estimula la absorción de este ión por síntesis de proteínas ligantes del calcio, lo que a su vez favorece la absorción de Cd.

- **Distribución:** Una vez alcanzado el torrente sanguíneo, el Cd se transporta ligado a proteínas plasmáticas de alto peso molecular, como la albúmina, así como a los hematíes. Parte del transporte de Cd en la sangre parece realizarse mediante formación de complejos con la

metalotioneína, una proteína de bajo peso molecular que interviene en el transporte y detoxificación de metales mediante la formación de complejos estables entre los iones metálicos y los grupos sulfhidrilo de dicha proteína, compuesta en aproximadamente un 30% por el aminoácido cisteína. La metalotioneína se encuentra en la placenta, en la que ejerce un papel protector impidiendo el acceso de metales, como el Cd, a la sangre fetal. Se distribuye en todo el cuerpo con las mayores concentraciones en el hígado y los riñones, que representan aproximadamente la mitad del total del Cd en el cuerpo. En estos órganos se almacena en forma de complejo con metalotioneína. Los tejidos muscular y óseo no acumulan altas concentraciones de Cd. Las concentraciones de Cd en sangre son indicadores de exposición reciente mientras que Cd en orina es un mejor indicador de la carga corporal. El tiempo de vida media del Cd en el cuerpo humano es muy prolongado, pudiendo ser de aproximadamente 30 años.

- **Eliminación:** La excreción del Cd absorbido tiene lugar principalmente por la orina (0,09%) la mayor parte también en forma ligada con metalotioneína, y aproximadamente 0,007% en las heces a través de la bilis. A nivel renal se excretan complejos de Cd-proteínas pero son reabsorbidos absorbidos desde el filtrado en los túbulos proximales. Como consecuencia, esta área de la corteza renal acumula Cd y es susceptible de sufrir daños y necrosis. Dependiendo de la especie, la vida media del Cd puede variar de meses a años, lo que da como resultado una bioacumulación del Cd a lo largo de la vida (Jarup y cols., 1998).

3.2.2.3. Mecanismos de acción y toxicidad

Los mecanismos de acción implicados en la toxicidad aguda del Cd son bien conocidos. Así se sabe que una vez dentro de la célula, el Cd libre se une a los grupos sulfhidrilo de proteínas, alterando el ciclo redox en las células, agotando el glutatión y provocando daños oxidativos intracelulares. Además, su similitud con otros cationes divalentes como el calcio hace que interfiera con su normal funcionamiento (Liu y cols., 2009). Los iones de Cd pueden desplazar zinc y otros metales divalentes desde sus sitios de enlace en metalotioneínas. Por ejemplo, en los testículos, el Cd puede interferir con zinc-proteínas, llevando a las células a la apoptosis y necrosis. En el hígado, resultados de toxicidad aguda de Cd resultan en apoptosis de hepatocitos generalizada, seguido por diversos grados de necrosis dependientes de la dosis (Klaassen y cols., 2009).

El Cd se une fácilmente a las metalotioneínas, proteínas ricas en cisteína, que se unen a metales. La unión a metalotioneínas no tiene un efecto importante en la captación de Cd, pero es, en parte, responsable de la retención del metal dentro de las células y su larga vida media. Debido a esta fuerte afinidad por las metalotioneínas la eliminación del Cd por bilis se ve limitada. Dentro de los hepatocitos, la metalotioneína se une al Cd disminuyendo su hepatotoxicidad, pero favoreciendo su acumulación. Experimentalmente, las ratas que tienen mayor inducción de metalotioneína en el hígado están protegidas de la hepatotoxicidad del Cd. Sin embargo, en los riñones el complejo Cd-metalotioneína es nefrotóxico y se ha teorizado

que puede desempeñar un papel en la intoxicación crónica en los seres humanos (Klaassen y cols., 2009).

Por otro lado, el Cd está clasificado como agente cancerígeno de grupo I por la IARC en 1993. Esta clasificación se basa fundamentalmente en la asociación entre exposición por inhalación a Cd y la aparición de cáncer de pulmón en estudios epidemiológicos realizados en trabajadores expuestos por vía inhalación en su centro de trabajo. También existen evidencias suficientes sobre los efectos cancerígenos del Cd inhalado en animales de laboratorio.

Nos interesa sobre todo destacar aquí que, al igual que el resto de los CIPs que estamos considerando en este apartado, el Cd tiene la capacidad de ejercer claros efectos sobre la acción hormonal, incluso a dosis muy bajas, compatibles con las dosis de exposición medioambiental a este metal (Iavicoli y cols., 2009). Así, se ha demostrado que dosis pequeñas de Cd, incluso inferiores al nivel de ingesta máxima tolerable por semana fijado para el Cd (7 µg/kg/semana) (Nasreddine y Parent-Massin, 2002) son capaces de afectar al patrón de secreción de hormonas como la prolactina, las gonadotropinas, la hormona adenocorticotropa (ACTH), la hormona de crecimiento (GH), la hormona tireoestimulante (TSH) o la progesterona, siendo estimulada su secreción a las dosis más bajas ensayadas e ihibida a las dosis más altas (Lafuente y cols., 2003). Estos efectos contradictorios dosis-dependientes han sido estudiados en profundidad en el caso de la progesterona. Parece que, en el caso de la progesterona, el Cd ejerce el efecto inhibitorio mediante una inhibición de la transcripción del receptor para lipoproteínas de baja densidad, lo que produciría una disminución en la biodisponibilidad de colesterol, sustrato necesario para la síntesis de la progesterona (Jolibois y cols., 1999a; Jolibois y cols., 1999b). Como decimos, el efecto observado es dosis-dependiente y a las dosis más bajas se observa justo el efecto contrario, una estimulación de la síntesis hormonal.

Se ha demostrado que la exposición al Cd durante la gestación está fuertemente asociada con una reducción en el peso del neonato, así como con un incremento en la tasa de abortos espontáneos y de nacimientos pretérmino. Una posible explicación para este efecto parece estar en la influencia del Cd sobre la síntesis de determinadas hormonas como la gonadotropina coriónica humana (hCG) que, como sabemos, juega un papel funtamental en el mantenimiento y progresión de la gestación (Wier y cols., 1990; Frery y cols., 1993).

Otro efecto muy relevante del Cd es su actividad estrogénica, que ha podido ser demostrada tanto in vivo como in vitro. Usando la línea de tumor estable de mama MCF-7, una dosis de tan solo 1 µM Cd fue capaz de provocar un 58% de reducción de la transcripción génica mediada por el RE y de aumentar un 500% la expresión génica del RP (Garcia-Morales y cols., 1994). En experimentos in vivo también se comprobó el efecto estrogénico del Cd, tras la administración intraperitoneal del metal a ratas en las que se comprobó un aumento del peso del útero, desarrollo de las glándulas mamarias y la inducción de genes regulados por estrógenos en animales previamente ovariectomizados. Además es muy destacable el hecho de que la administración de Cd también tuvo un efecto transgeneracional en estos animales, ya que su descendencia tuvo una aparición precoz de la pubertad (Johnson y cols., 2003). En otros estudios se demostró que el Cd también tiene efectos sobre el desarrollo fetal, en particular sobre las gónadas, produciendo una disminución del desarrollo de las mismas (Tam y Liu, 1985). Estos animales, una vez alcanzada la edad adulta, mostraron además una

disminución evidente de los índices reproductivos, ya que como se ha demostrado el Cd tiene también un efecto adverso sobre la integridad del acrosoma y, por tanto, sobre la viabilidad de los espermatozoides (Leoni y cols., 2002).

3.2.2.4. Normativa legal sobre la presencia de Cd en alimentos

Según dice textualmente el Reglamento (CE) 466/2001 de la Comisión Europea por la que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios "*El Cd puede acumularse en el cuerpo humano y provocar afecciones renales, alteraciones óseas y fallos del aparato reproductor. No puede descartarse que actúe como carcinógeno. En su dictamen de 2 de junio de 1995, el Comité Científico de Alimentación Humana (SCF) recomendó que se realizaran mayores esfuerzos para reducir la exposición al Cd en la dieta, puesto que los productos alimenticios son la principal fuente de ingesta humana de Cd. Por consiguiente, deben fijarse contenidos máximos lo más bajos que sea razonablemente posible*". En el anexo I del citado reglamento se fijan los límites máximos para el Cd en los productos alimenticios que se comercializan en la UE (Tabla 14).

Tabla 14. Contenidos máximos permitidos de Cd en los productos alimenticios comercializados en la UE

Producto	Contenido máximo (mg/kg peso fresco)
Carne de bovinos, ovejas, cerdos y aves de corral	0.05
Hígado de vaca, oveja, cerdo y aves de corral	0.5
Riñones de vaca, oveja, cerdo y aves de corral	1.0
Carne de anchoa, bonito, mojarra, anguila, lisa, jurel, luvaro, sardina, atún, lenguadillo	0.1
Carne de pez espada	0.3
Carne del resto de pescados	0.1
Crustáceos	0.5
Moluscos bivalvos	1.0
Cefalópodos	1.0
Salvado y germen de cereal, grano de trigo y arroz	0.2
Resto de cereales	0.1
Habas de soja	0.2
Hortalizas	0.1
Leche y productos lácteos	No fijado

3.2.2.5. Niveles actuales de exposición alimentaria de los ciudadanos de la UE al Cd

Se ha calculado que aproximadamente 1/3 de la ingesta de Cd se atribuye al consumo de alimentos de origen animal, mientras que los vegetales aportarían los 2/3 restantes (Nasreddine y Parent-Massin, 2002). En los diferentes estudios de dieta total realizados, los moluscos bivalvos, los riñones e hígado de los animales de abasto y las semillas oleaginosas, han sido identificados como los alimentos que mayores concentraciones de Cd presentan. Como dijimos anteriormente, la OMS ha fijado provisionalmente para este metal una ingesta máxima tolerable de 7 µg/kg a la semana (es decir 1 µg/kg/día). (WHO, 1993). Este valor de ingesta máxima toma en consideración el hecho de que los niños tienden a acumular Cd más rápido y en mayor proporción que los adultos, y basándose en un promedio de exposición de 50 años durante la vida (WHO, 1989).

Aunque los datos disponibles indican que la mayoría de los individuos presentan una ingesta de Cd inferior al valor tolerable de 7 µg/kg/semana, varios organismos internacionales, y entre ellos el EFSA de la UE, han reconocido que el margen entre el valor máximo recomendable y la ingesta real semanal de Cd por la población en general es pequeña y en algunas poblaciones pueden ser inexistentes, pudiendo sobrepasarse este nivel en ciertas regiones en virtud de los hábitos de consumo o de los niveles de contaminación de los alimentos consumidos.

El Grupo Científico sobre Contaminantes de la Cadena Alimentaria (CONTAM) fue consultado por la Comisión Europea para evaluar los riesgos para la salud humana relacionados con la presencia de Cd en los productos alimenticios. Para proporcionar una evaluación actualizada sobre la exposición al Cd a través de los productos alimenticios, se solicitaron alrededor de 140.000 datos que abarcan el período 2003 a 2007 sobre la presencia de Cd en los productos alimenticios a 20 Estados miembros de la UE (EFSA, 2009). Según este informe las mayores concentraciones de Cd fueron detectadas en algas, pescados y mariscos, el chocolate, y alimentos para regímenes especiales. Para la mayoría de los alimentos sólo un pequeño porcentaje de las muestras analizadas (<5%) superó el LMR fijado en la UE.

Para evaluar la exposición dietética al Cd se utilizaron los datos del Registro Europeo de Consumo de Alimentos de la EFSA, y se usaron las encuestas nacionales de consumo de alimentos para estimar el patrón de consumo de determinados subgrupos poblacionales como los vegetarianos y los niños. Según los resultados de este estudio, los grupos de alimentos que contribuyen en mayor medida a la exposición dietética al Cd, sobre todo por el alto consumo de estos grupos alimentarios en la población europea, fueron los cereales y productos de cereales, las verduras, frutos secos y legumbres, las patatas y tubérculos y la carne y productos cárnicos (Tabla 15).

Tabla 15. Consumo estimado de Cd a través del consumo de diferentes grupos de alimentos por un consumidor adulto típico de la UE.

Categoría	Contenido medio de Cd en el alimento (mg/kg)	Valor de mediana del consumo de alimentos en 16 países de la UE (g producto fresco/día)	Consumo medio de Cd UE (µg/día)	% IDT
Cereales y productos de cereales	0.0163	257	4.189	7.0%
Repostería incluyendo el chocolate	0.0264	43	1.135	1.9%
Grasas (animales y vegetales)	0.0062	38	0.236	0.4%
Vegetales	0.0189	194	3.667	6.1%
Patatas y tubérculos	0.0209	129	2.696	4.5%
Zumos de frutas y vegetales, bebidas refrescantes y agua embotellada	0.0010	439	0.439	0.7%
Café, té, cacao (líquidos)	0.0018	601	1.082	1.8%
Bebidas alcohólicas	0.0042	413	1.735	2.9%
Carnes y productos cárnicos	0.0165	234	1.654	2.8%
Visceras de animales terrestres	0.1263	24	3.031	5.1%
Pescados y mariscos	0.0268	62	1.662	2.8%
Huevos	0.0030	25	0.075	0.1%
Leche y productos lácteos	0.0039	287	1.119	1.9%
Alimentos dietéticos	0.0244	14	0.342	0.6%
Agua corriente	0.0004	349	0.140	0.2%

La exposición media al Cd a través de la dieta en los países europeos se estimó en 2,3 µg/kg/semana (rango 1,9 a 3,0 µg/kg/semana) y los mayores niveles de exposición se estimaron en 3.0 µg/kg/semana (rango 2,5 a 3,9 µg/kg/semana). Debido a su elevado consumo de cereales, frutos secos, semillas oleaginosas y legumbres, los vegetarianos tienen una mayor exposición dietética al Cd, llegando a niveles de hasta 5,4 µg/kg/semana. Los consumidores habituales de moluscos bivalvos y setas silvestres podrían tener también niveles altos de exposición al Cd a través de la dieta, pudiendo alcanzar niveles de 4,6 y 4,3 µg/kg/semana, respectivamente. El tabaquismo puede contribuir a una exposición al Cd similar al de la dieta. También el polvo de la casa puede ser una fuente importante de exposición para los niños.

3.2.3. MERCURIO

3.2.3.1. Características y fuentes actuales de contaminación

El mercurio (Hg) es un elemento natural que se encuentra en el medio ambiente. Existe en varias formas, la elemental, orgánica e inorgánica. Aproximadamente el 80% del Hg liberado al medio ambiente es Hg metálico y proviene de las actividades humanas, como la combustión de combustibles fósiles, minería, fundición e incineración de residuos sólidos. El Hg metálico puro a temperatura ambiente es una sustancia líquida blanca y brillante. Se suele utilizar en los termómetros (prohibido en la UE desde 2007), barómetros, dispositivos de presión arterial, baterías, interruptores eléctricos, empastes dentales (amalgamas), etcétera. Forma sales cuando se combina con otros elementos, como el cloro, azufre y oxígeno (ATSDR, 1999).

Los usos del Hg han ido disminuyendo en las últimas décadas, siendo la preocupación por sus efectos tóxicos el impulso motor de modificaciones en procesos y materias primas tendentes a reducir su utilización; sin embargo, la actividad humana puede llevar a que los niveles de Hg en el suelo sean todavía unas 200.000 veces superiores a los niveles naturales.

La propiedad del Hg de amalgamar a otros metales, como el oro y la plata, y la facilidad de su separación posterior de la amalgama por calentamiento y volatización del Hg son el fundamento de muchas aplicaciones históricas del Hg, como su empleo en la extracción de oro y plata, o en el dorado de objetos metálicos. Esta operación se llevaba a cabo recubriendo el objeto a dorar con amalgama de oro, tras lo cual se calentaba para evaporar el Hg, obteniéndose así una capa uniforme de oro sobre el objeto. De forma similar, los espejos se fabricaban mediante amalgama de plata. Tanto la industria extractiva, bien del propio Hg como del oro y la plata, como las distintas aplicaciones industriales de las amalgamas fueron causa de numerosos casos de enfermedades profesionales. El uso del Hg en la industria extractiva de los metales nobles sigue siendo en la actualidad una práctica habitual en países en vías de desarrollo (ATSDR, 1999).

Otra aplicación del Hg que ha experimentado un notable descenso en los últimos años es su uso como fungicida, en forma de compuestos organomercuriales (algunos ejemplos son el metilmercurio (MeHg), etilmercurio y fenilmercurio para el tratamiento de granos de cereal. Esta aplicación dio lugar a envenenamientos masivos en algunos países, como Iraq, en los que el grano tratado, inicialmente destinado a la siembra, se utilizó para obtener harina.

Otros usos del Hg son fines medicinales, por ejemplo, laxantes, antiparasitarios, antisépticos y desinfectantes (como la popular mercromina, hoy ya prohibida). En la actualidad, los usos más importantes del Hg se encuentran en la industria cloro-alcalina, con el uso del cátodo de Hg para el depósito electrolítico de sodio, la fabricación de pilas, lámparas fluorescentes y material para empastes dentales (ATSDR, 1999).

Las principales fuentes medioambientales de Hg elemental son los procesos naturales de volatilización del Hg a partir de depósitos minerales, volcanes y fumarolas o las fuentes termales. Entre las fuentes antropogénicas destaca la extracción y fusión de menas del propio Hg, pero también de otros metales, como el cobre, el oro, la plata, el plomo y el zinc, así como los

procesos de combustión de combustibles fósiles. Los principales vertidos de Hg al medio acuático provienen de la industria metalúrgica y cloro-alcalina, así como de las aguas residuales domésticas (Clifton, 2007).

El vapor de Hg elemental constituye el 95% del Hg presente en la atmósfera. Puede ser transportado a gran distancia de su punto de introducción en el medio ambiente, lo que da lugar a ciclos globales de transporte. El resto del Hg atmosférico se encuentra asociado a la materia particulada. Mientras que el Hg vapor puede desplazarse a grandes distancias, con un tiempo de vida media en la atmósfera en el rango de 6 días a 2 años, el Hg en materia particulada se elimina más rápidamente por deposición húmeda o seca, en un tiempo que depende fundamentalmente del tamaño de partícula. Una vez depositado en el suelo, el comportamiento del Hg depende, como en el resto de los metales, de su estado de oxidación y del compuesto químico del que forme parte. El Hg elemental y los compuestos organomercuriales volátiles, como el dimetilmercurio, pueden vaporizarse de nuevo y pasar a la atmósfera. En el medio ambiente diversas formas de Hg son intercambiables entre sí por la acción de bacterias, hongos y mamíferos. Por ejemplo, el Hg inorgánico puede ser metilado a MeHg y a su vez, el MeHg puede cambiar al Hg inorgánico o elemental. Los animales situados en la parte superior de la cadena alimentaria tienden a bioacumular y MeHg, tanto en forma inorgánica como, especialmente, en forma orgánica como derivados del metil y fenilmercurio. Esta tendencia se ha constatado en numerosas especies acuáticas, tanto de agua dulce como marina (Tchounwou y cols., 2003).

La población general está expuesta al Hg principalmente a través de la ingestión de alimentos contaminados, en particular al pescado en donde el Hg se acumula en forma de MeHg, la carne, los cereales, y también otros alimentos como los vegetales o los productos lácteos (Bhan y Sarkar, 2005). La exposición al Hg también se produce en la población general a través de las amalgamas dentales por la liberación del metal durante la masticación (Gochfeld, 2003).

3.2.3.2. Parámetros toxicocinéticos

- **Absorción:** El Hg metálico o elemental es el más que se absorbe (80%) desde pulmones, mientras se absorbe muy poco desde el tracto gastrointestinal (< 0.5%). Sin embargo, el Hg orgánico (por ejemplo, el MeHg) se absorbe fácilmente desde el tracto gastrointestinal (95%) (Holmes y cols., 2009).

- **Distribución:** Una vez que el Hg entra en la circulación se distribuye rápidamente a otros tejidos, principalmente a los riñones, donde se acumula. El Hg metálico puede permanecer en el cuerpo durante semanas y meses. Debido a su alta lipofilicidad, el Hg metálico puede cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica (BHE) y la placentaria. En los tejidos, el Hg elemental se oxida rápidamente a Hg divalente, forma en la que atraviesa con más dificultad las membranas celulares, en particular las citadas barreras hematoencefálica y placenta. Sin embargo, el Hg elemental puede permanecer en la sangre durante unos minutos en el estado

de oxidación cero, tiempo suficiente para permitirle la entrada en el sistema nervioso. Las formas orgánicas de Hg, sin embargo, atraviesan las barreras con mucha facilidad. En general el Hg se acumula en hígado, riñón, cerebro y ganglios linfáticos, lo que indica que el sistema linfático puede desempeñar un papel importante en el transporte de Hg a los órganos diana (Holmes y cols., 2009).

- **Metabolismo:** Todas las formas de Hg presentan una metabolización similar en el ser humano y en los animales. El Hg se metaboliza a través del ciclo de oxidación-reducción que se lleva a cabo en la microflora intestinal. Las formas orgánicas de Hg sufren desmetilación en los tejidos. Las tasas de eliminación de MeHg parecen variar con la especie, dosis, sexo y raza. La vida media en sangre es variable, dependiendo de la forma química, pero puede situarse en un promedio de alrededor de 50 días (Holmes y cols., 2009).

- **Excreción:** La mayor parte del Hg metálico absorbido se excreta en la orina y las heces. Cantidades relativamente altas pasan también a la leche. El Hg orgánico se defeca en forma de Hg inorgánico en las heces durante un período de varios meses (Holmes y cols., 2009).

3.2.3.3. Mecanismos de acción y toxicidad

El Hg se considera muy tóxico para el ser humano y los animales pero, como hemos dicho, los efectos tóxicos dependen de la formulación química, de la cantidad y duración de la exposición y de la ruta de la exposición. En términos generales se considera que el Hg orgánico es más tóxico y produce mayor número de intoxicaciones que el inorgánico. La inhalación de concentraciones elevadas de Hg elemental puede provocar bronquitis corrosiva y neumonitis aguda, que puede causar la muerte. Las dianas de la toxicidad aguda incluyen los sistemas nervioso e inmunológico y los riñones y, dependiendo de la ruta de exposición, el tubo digestivo, los pulmones y para las formas inorgánicas, la piel. La exposición crónica a dosis relativamente altas (ocupacional), tiene sin embargo sus efectos tóxicos fundamentales en el sistema nervioso central. Los síntomas de la intoxicación crónica por Hg incluyen temblores, hipertrofia de la tiroides, taquicardia, gingivitis, cambios en la personalidad, eretismo, pérdida de memoria, depresión severa, delirios y alucinaciones. Los tres rasgos característicos de la intoxicación por Hg, usados históricamente para reconocer los casos de enfermedad profesional en la industria, son la excitabilidad, los temblores y la gingivitis. También se han descrito casos de afección renal causados por la exposición crónica al Hg elemental, cuyos síntomas incluyen la proteinuria y enzimuria, efectos reversibles que desaparecen cuando la persona afectada deja de estar expuesta a los vapores de Hg (Bhan y Sarkar, 2005).

Los efectos teratogénicos del MeHg son devastadores: la exposición uterina del feto provoca la alteración de las pautas normales de migración de las neuronas, causando la disrupción de la arquitectura del cerebro. Se ha propuesto un mecanismo de toxicidad basado en los efectos adversos del MeHg sobre la formación de los microtúbulos de las neuronas, lo que repercute en la

estructura celular, la alteración de la comunicación intercelular del cerebro en desarrollo y la migración de las neuronas (Tchounwou y cols., 2003).

El mecanismo de acción que subyace a los efectos tóxicos del Hg orgánico e inorgánico es similar. La toxicidad de las diferentes formas de Hg está relacionada, en parte, con su acumulación en tejidos delicados. Se cree que el principal mecanismo de acción en las intoxicaciones, tanto agudas como crónicas, tiene que ver con la alta afinidad de unión del Hg catiónico divalente a los grupos sulfhidrilo (SH) de las proteínas, que daría como resultado la inactivación de diferentes enzimas, proteínas estructurales, proteínas de transporte y alteración de la permeabilidad de las membranas celulares. Otros mecanismos involucrados en la toxicidad del Hg son: aumento del estrés oxidativo, peroxidación lipídica, disfunción mitocondrial, depleción del glutatión, aumento de la permeabilidad de la BHE, interrupción de la formación de microtúbulos, síntesis de proteínas, replicación de ADN, actividad de la ADN polimerasa, homeostasis del calcio, transmisión sináptica y respuesta inmune (Tchounwou y cols., 2003).

Por lo que respecta a su comportamiento como agente cancerígeno, los compuestos de MeHg se encuentran clasificados en el grupo 2B, posiblemente cancerígenos para el hombre, por la IARC (1993), mientras que el Hg elemental y los compuestos de Hg inorgánico están clasificados en el grupo 3, es decir, no son clasificables en cuanto a su actividad cancerígena, siendo inadecuada la evidencia disponible tanto en lo referente a personas como a animales de ensayo.

Hay que destacar, no obstante, que aparte de los conocidos efectos clínicos de la exposición aguda o crónica al Hg, cada vez es mayor el cuerpo de evidencias que enfatizan la importancia de los efectos subclínicos de la exposición a dosis ambientales de Hg, vehiculados por los alimentos (principalmente el pescado, los cereales o la carne, pero también los productos lácteos y los vegetales) y el agua (Iavicoli y cols., 2009). Son precisamente estos los que más nos interesa destacar en esta Introducción de Tesis Doctoral.

Así, al igual que el As y el Cd, también el Hg parece tener cierta influencia sobre los niveles fisiológicos de las hormonas reproductivas. La administración a animales de experimentación de MeHg en la dieta en dosis inferiores al valor provisional de ingesta máxima tolerable semanal (5 µg/kg/semana) (Nasreddine y Parent-Massin, 2002) fueron suficientes para disminuir los niveles plamáticos de 17-β estradiol (Drevnick y Sandheinrich, 2003) y efectos similares se han observado para la testosterona y la corticosterona. Experimentos realizados con el mismo rango de dosis bajas fueron capaces de interferir con el proceso reproductivo: en machos se observó alteración de la espermatogénesis, dando como resultado una reducción en la motilidad y en el recuento espermático (Chowdhury y cols., 1989), y en hembras abortos, malformaciones congénitas, infertilidad e inhibición de la ovulación (Schuurs, 1999).

En estudios poblacionales en humanos las evidencias son más limitadas, pero también existen bastantes estudios que indican que la exposición crónica a dosis dietéticas de Hg tiene influencia sobre el sistema endocrino, habiéndose demostrado correlación positiva entre los niveles de Hg en pelo y los niveles de estrona y estradiol, tanto en hombres como en mujeres (Agusa y cols., 2007); correlación positiva con los niveles de hormonas tiroideas (Ellingsen y cols., 2000); y también con las concentraciones de TSH (Abdelouahab y cols., 2008).

3.2.3.4. Normativa legal sobre la presencia de Hg en alimentos

Al igual que el caso del Cd, los niveles de Hg que pueden estar presentes en los alimentos que se comercializan en la UE también están regulados por el Reglamento (CE) 466/2001 de la Comisión Europea por la que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios, ya que como dice textualmente "*El metilmercurio puede provocar alteraciones del desarrollo normal del cerebro de los lactantes y, a niveles más elevados, puede causar modificaciones neurológicas en los adultos. El mercurio contamina principalmente el pescado y los productos de la pesca. A fin de proteger la salud pública, en la Decisión 93/351/CEE de la Comisión se establecen los contenidos máximos de mercurio para los productos de la pesca. En aras de la transparencia, las medidas pertinentes establecidas por dicha Decisión deberán trasladarse al presente Reglamento y deberán actualizarse. Los contenidos deberán ser lo más bajos que sea razonablemente posible, teniendo en cuenta que, por razones fisiológicas, determinadas especies concentran el mercurio en sus tejidos con más facilidad que otras*". En la Tabla 16 mostramos los niveles máximos de Hg que, según el Reglamento 466/2001, pueden estar presentes en los alimentos que se comercializan en la UE.

Tabla 16. Límites máximos de Hg autorizados para los productos alimenticios comercializados en la UE

Producto	Contenido máximo (mg/kg peso fresco)
Carne de rape, anguila, bonito, fletán, perro del norte, reloj, granadero, martin, gallo, salmonete, lucio, tasarte, mollera, pailona, raya, gallineta, pez vela, espadilla, besugo, tiburón, sierram estudión, pez espada, atún	1.0
Resto de productos de la pesca	0.5
Proteína vegetal hidrolizada	0.02
Salsa de soja	0.02
Resto de productos alimenticios	No fijado

3.2.3.5. Niveles actuales de exposición alimentaria de los ciudadanos de la UE al Hg.

Ambas formas del Hg, inorgánico y orgánico, aparecen frecuentemente en los alimentos. El nivel de Hg encontrado en los distintos productos alimenticios es muy variable y

refleja los niveles de contaminación del medioambiente local donde son producidos. Los vegetales absorben solo cantidades limitadas, muy pequeñas, de Hg a través de sus raíces, incluso aunque sean cultivadas en suelos altamente contaminados. La mayor parte del Hg en los vegetales resulta por tanto de la deposición del Hg atmosférico en forma de aerosoles sobre la superficie de las hojas (Dudka y Miller, 1999). Los niveles de Hg que se encuentran en los productos alimenticios de origen animal oscilan habitualmente entre 0.001 a 0.03 mg/kg. Las vísceras de los animales, principalmente el hígado y riñones, el pescado y el marisco tienden a concentrar el Hg medioambiental. Los organismos marinos son particularmente preocupantes ya que tienen la capacidad de biotransformar el Hg inorgánico a formas orgánicas conteniendo este metal, principalmente MeHg, lo cual lo convierte en mucho más biodisponible. Hay determinadas especies, como el atún y otros peces depredadores, que llegan a acumular concentraciones muy altas de mercurio. En general se tiende a considerar que el consumo de pescado, en particular grandes especies de peces depredadores, es la principal fuente de exposición humana al Hg.

El JECFA ha establecido provisionalmente un nivel de ingesta tolerable de 1.6 µg MeHg/kg/semana para la población general (equivalente a 0.22 µg MeHg/kg/día) pero hace énfasis en que las mujeres gestantes o en periodo de lactación son especialmente vulnerables a los efectos adversos del Hg por lo que recomienda que este valor de ingesta semanal baje a la mitad en este grupo de riesgo (WHO, 1989).

Tabla 17. Ingesta diaria estimada de Hg y porcentaje de la ingesta tolerable diaria (µg/kg/semana) en algunos países de la UE

País	Año del estudio	Grupo	Ingesta diaria estimada (µg/día)	% Ingesta tolerable diaria
Países Bajos	1984-1986	Varones de 18 años	0.7	5%
España	1990-1991	Adultos	12	38%
Reino Unido	1994	Adultos	4	12.5%
Finlandia	--	--	6	19%
Suecia	1987	Adultos	1.8	6%
Bélgica	--	Adultos	13.5	42%

Como observamos en la Tabla 17, los resultados de los diferentes estudios llevados a cabo en países de la UE demuestran que los los niveles de ingesta de Hg a través de la dieta en la UE permanecen relativamente bajos (Nasreddine y Parent-Massin, 2002), con unos niveles que oscilan entre los 0.7 µg/kg/semana que se consumen en Holanda y los 13.5 µg/kg/semana de Bélgica, que siendo el país con mayores niveles de consumo de la UE, representa solamente un 42% del nivel de ingesta tolerable.

3.2.4. PLOMO

3.2.4.1. Características y fuentes actuales de contaminación

El plomo (Pb) es un metal pesado de color blanco azulado grisáceo que fue probablemente el primer elemento tóxico reconocido por el hombre y que aún hoy tiene gran relevancia. El símbolo químico de plomo, Pb, viene de la palabra latina *plumbum*, que significa plata líquida. La principal fuente de Pb es el mineral llamado galena, que contiene sulfuro de Pb. El uso principal de Pb es hoy en día en baterías de Pb, pero históricamente ha tenido amplio uso en pinturas y como un aditivo de la gasolina aunque estos últimos usos han sido retirados. Aún hoy existen importantes usos del Pb con soldaduras de Pb, electrónica, vidrio que contienen Pb, perdigones y munición de armas de fuego. Entre todos los metales, el envenenamiento por Pb se encuentra con mayor frecuencia en ciertas especies de animales y plantea un grave problema para la salud de los ecosistemas, sobre todo de las aves acuáticas.

El uso histórico de Pb en la gasolina, pintura, materiales de construcción y muchos otros productos se ha traducido en que el Pb sea uno de los contaminantes ambientales más importantes en el mundo. Las principales fuentes de exposición profesional al Pb son las operaciones de extracción, fusión y refinamiento del metal, así como la inhalación de los humos desprendidos durante la soldadura o recubrimiento de metales por pulverización de Pb fundido. Las principales fuentes de contaminación ambiental por Pb son la fundición y la minería, las refinerías, la eliminación de basuras y las industrias de reciclaje de Pb (OMS, 1995). En los países donde la gasolina con Pb está aún en uso, el tráfico de vehículos de motor constituye la principal fuente de contaminación atmosférica por emisiones de Pb (OMS, 1995).

La población general está expuesta al Pb a través de la ingestión de alimentos y agua contaminados y la inhalación de aire con partículas de Pb (OMS, 1995) ya que en la atmósfera el Pb forma parte de la materia particulada, normalmente en forma de óxidos o carbonatos, que en función del tamaño y densidad de partícula se depositan por gravedad en poco tiempo o, en el caso de las partículas más finas, pueden permanecer en suspensión y ser transportadas por el viento a distancias considerables de su punto de emisión. Una vez depositado en el suelo, el Pb queda en su mayor parte retenido en la capa superficial (2-5 cm de profundidad), especialmente en suelos con un contenido en materia orgánica superior al 5% y un pH mayor que 5. El Pb no se lixivia fácilmente hacia las capas profundas del subsuelo y hacia el agua subterránea excepto en medios muy ácidos.

La biodisponibilidad del Pb para las plantas se ve dificultada por la adsorción de este metal en la matriz del suelo, pero aumenta a medida que disminuye el pH y el contenido en materia orgánica del suelo. Tanto las plantas como los animales pueden bioconcentrar el Pb, aunque no se ha observado su biomagnificación en la cadena trófica.

3.2.4.2. Parámetros toxicocinéticos

- **Absorción:** La principal vía de entrada de Pb en el cuerpo es el tracto digestivo. La absorción depende de la forma química de Pb y el estado fisiológico del animal. Los compuestos orgánicos de Pb son generalmente mejor absorbidos que las sales inorgánicas o el Pb elemental. La absorción dérmica de los compuestos orgánicos de Pb es buena, pero las formas inorgánicas no se absorben por esta vía. La absorción inhalatoria del metal depende en primer lugar del tamaño de partícula, ya que sólo aquellas con diámetro inferior a 0,05 um permanecen en los alvéolos, mientras que las de tamaño superior pasan fácilmente al tracto digestivo por aclaramiento mucociliar. Sin embargo, las partículas con Pb de diámetro suficientemente pequeño permanecen en los alvéolos y la absorción del Pb que contienen es eficaz y completa. La tasa de absorción del Pb por ingestión es del 5-15% en adultos. Los niños absorben más eficientemente que los adultos el Pb ingerido en la dieta. La absorción del Pb contenido en el agua de bebida es más alta que la del Pb presente en alimento. La absorción de Pb desde el tracto alimentario generalmente está influenciada por factores dietéticos y por el tamaño de las partículas. Las dietas pobres en grasa y minerales pueden incrementar la absorción de Pb de 7-20 veces (O'Flaherty, 1998).

- **Distribución:** El Pb se transporta mayoritariamente unido a la membrana de los eritrocitos (60-90%, dependiendo de la especie) y la mayor parte del resto de Pb se conduce unido a proteínas como la hemoglobina y sólo una proporción muy pequeña viaja libre en el suero. Desde la sangre, el Pb se distribuye muy desigualmente entre los distintos tejidos. La máxima concentración se alcanza en los huesos, que actúan como lugares de almacenamiento de este elemento. El tiempo de vida media del Pb en los huesos es muy elevado, superior a 20 años. Este depósito puede movilizarse durante la lactancia, embarazo o la acción de agentes quelantes. De lo contrario, el Pb tiene una tasa de eliminación del hueso muy lenta. La retención y movilización de Pb en los huesos se produce por el mismo mecanismo que regula el calcio. El Pb depositado en los huesos se intercambia fácilmente con la sangre, por lo que el depósito de Pb en los huesos constituye en todo momento una posible fuente de Pb para todo el organismo. Aunque el Pb se encuentra en todos los tejidos, los órganos en los que aparece en mayor medida, por detrás de los huesos, son el hígado, los ríñones y el sistema nervioso central. El Pb cruza la barrera placentaria y se puede detectar en cantidades significativas en sangre de feto y órganos. Entre los órganos del feto, se encuentran las mayores concentraciones en la sangre y en el hígado. Es muy importante destacar, en el contexto de esta Tesis Doctoral que el Pb también se excreta en la leche (O'Flaherty, 1998).

- **Eliminación:** El Pb es normalmente muy lentamente excretado a través de la bilis y una pequeña proporción en la orina. También aparece en el sudor y, como hemos dicho, en la leche materna. La terapia de quelación aumenta en gran medida la excreción urinaria de Pb (O'Flaherty, 1998).

3.2.4.3. Mecanismos de acción y toxicidad

El Pb interfiere con varios procesos bioquímicos en el cuerpo mediante el establecimiento de enlaces con los grupos sulfhidrilo de las proteínas (y con otros grupos funcionales nucleófilos). Esto produce la inhibición de varias enzimas y cambios en el metabolismo de calcio y vitamina D. El Pb también contribuye al estrés oxidativo en el organismo (Ahamed y Siddiqui, 2007). Es bien conocido el papel inhibidor del Pb sobre la síntesis de hemoglobina, al interferir en varios pasos enzimáticos en síntesis del grupo hemo. Esta inhibición contribuye de forma decisiva a la anemia que se observa en la intoxicación crónica por Pb. Una mayor fragilidad de los glóbulos rojos, por inestabilidad de la membrana plasmática de los eritrocitos, también contribuye a la anemia (Palis, 2008).

Diversos estudios experimentales sugieren que el Pb es neurotóxico, alterando significativamente ciertas funciones y estructuras cerebrales. Dosis altas de exposición a Pb (es decir, niveles de sangre por encima de 4 μM) producen alteración de la BHE. Además de un efecto tóxico directo a las células del endotelio, el Pb puede alterar indirectamente la microvascularización por dañar los astrocitos que proporcionan las señales para el mantenimiento de la integridad de la BHE y necrosis en neuronas con citoplasma rugosos, núcleos picnóticos y aumento del espacio perineuronal. Como consecuencia, moléculas como la albúmina que normalmente son excluidas de los territorios nerviosos centrales, entran libremente al cerebro de animales inmaduros expuestos a estas concentraciones de Pb. A la entrada de proteínas le sigue la de iones y agua, produciéndose en consecuencia, edema cerebral. La presión intracraneal aumenta a medida que el edema se acumula. Cuando la presión intracraneal se aproxima a la presión sistémica, la perfusión cerebral disminuye y se produce la isquemia cerebral (Marchetti, 2003).

Pero muchos de los efectos neurotóxicos del Pb se han relacionado también con la capacidad del Pb para imitar o en algunos casos inhibir la acción de calcio como regulador del funcionamiento celular. A nivel neuronal, la exposición al Pb altera la liberación de neurotransmisores como la dopamina, la acetilcolina o el GABA (Silbergeld y cols., 1979).

Como consecuencia de estos mecanismos de acción la exposición al Pb produce una amplia gama de efectos adversos sobre la salud humana, tales como anemia, trastornos psicológicos, neuropatía periférica, nefropatía y cólicos abdominales (OMS, 1995). Niveles sanguíneos de Pb de 5 a 10 mg/dl se asocian con trastornos neuroconductuales y una reducción significativa en la capacidad cognitiva en niños debido a los niveles de deterioro de la atención, concentración y memoria (Tellez-Rojo y cols., 2006).

Además de los efectos mencionados hay que destacar que también se han descrito efectos sobre el sistema reproductor femenino (alteraciones en el embarazo) y el masculino (alteraciones morfológicas de los espermatozoides y el recuento de esperma) relacionados con la exposición a dosis ambientales de Pb, vehiculadas por los alimentos y el agua (Iavicoli y cols., 2009), es decir, fenómenos perfectamente encuadrables en el fenómeno de disrupción endocrina que ya discutimos extensamente en el apartado 2 de esta Introducción de Tesis Doctoral. Baste decir aquí que dosis muy pequeñas de esposición al Pb se han relacionado con alteraciones en la afinidad del RE y el receptor para la hormona luteinizante por sus ligandos naturales (Wiebe y Barr, 1988; Wiebe y cols., 1988); interferencias a múltiples niveles el eje hipotálamo-hipofisis-gónadas (Srivastava y cols., 2004); reducción en los niveles séricos de IGF-1, LH, testosterona y estradiol (Srivastava y cols., 2004); modificación de la edad de inicio de la pubertad (Dearth y cols., 2004) y cambios morfológicos y funcionales de los espermatozoides (Kasperczyk y cols., 2008).

3.2.4.4. Normativa legal sobre la presencia de Pb en alimentos

Al igual que el caso del resto de elementos inorgánicos considerados en esta Tesis Doctoral, los niveles de Pb que pueden estar presentes en los alimentos que se comercializan en la UE también están regulados por el Reglamento (CE) 466/2001 de la Comisión Europea por la que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios), ya que como dice textualmente "*La absorción de Pb puede constituir un grave riesgo para la salud pública. El Pb puede provocar un retraso del desarrollo mental e intelectual de los niños y causar hipertensión y enfermedades cardiovasculares en los adultos. En los últimos diez años, los contenidos de Pb de los productos alimenticios se redujeron sensiblemente porque aumentó la sensibilización ante el problema sanitario que puede representar el Pb, por los esfuerzos realizados para reducir la emisión de Pb en su origen y por los progresos en la garantía de calidad de los análisis químicos. En su dictamen de 19 de junio de 1992, el SCF establecía que el contenido medio de Pb en los productos alimenticios no parece ser causa de alarma pero que debe proseguirse la acción a largo plazo con el objetivo de continuar reduciendo los contenidos medios de Pb en los productos alimenticios. Por consiguiente, los contenidos máximos deben ser lo más bajos posible.*". En la Tabla 16 mostramos los niveles máximos de Pb que, según el Reglamento 466/2001, pueden estar presentes en los alimentos que se comercializan en la UE.

Tabla 18. Límites máximos de Pb autorizados para los productos alimenticios comercializados en la UE

Producto	Contenido máximo (mg/kg peso fresco)
Leche de vaca	0.02
Preparados para lactantes	0.02
Carne de bovinos, ovinos, cerdos y aves de corral	0.1
Despojos comestibles de bovinos, ovinos, cerdos y aves de corral	0.5
Carne de mojarra, anguila, lisa, ronco, jurel, sardina, baila, lenguadillo	0.4
Carne del resto de pescados	0.2
Crustáceos	0.5
Moluscos bivalvos	1.5
Cefalópodos (sin vísceras)	1.0
Cereales, verduras y legumbres secas	0.2
Hortalizas del género Brassica, hortalizas de hoja y setas cultivadas	0.3
Resto de hortalizas	0.1
Bayas y frutas pequeñas	0.2
Resto de frutas	0.1
Grasas y aceites (incluida la grasa láctea)	0.1
Zumos de frutas, concentrados de frutas y néctares	0.05
Vinos	0.2
Resto de alimentos	No fijado

3.2.4.5. Niveles actuales de exposición alimentaria de los ciudadanos de la UE al Pb

Las concentraciones de Pb en los diferentes productos alimenticios varían mucho dependiendo de la región geográfica. Como hemos visto el Pb en los alimentos aparece como consecuencia principalmente de la deposición atmosférica sobre los vegetales y de la adherencia a los mismos de partículas de Pb a partir de suelos enriquecidos en este metal.

Se estima que aproximadamente la mitad de la exposición de los seres humanos al Pb proviene de los alimentos, y aproximadamente la mitad de esta cantidad está originada en la contaminación de los vegetales. Los análisis realizados en alimentos demuestran que el

contenido de Pb en alimentos de origen vegetal es bastante superior al encontrado en los de origen animal. En las regiones en las que siguen utilizándose tuberías de Pb, se encuentran concentraciones elevadas de este metal en el agua potable, lo cual aumenta significativamente la ingesta a través de las bebidas y de los alimentos cocinados con agua o al vapor.

El valor máximo de ingesta semanal de Pb ha sido fijado provisionalmente en 25 µg/kg/semana (equivalentes a 3.6 µg/kg/día) por el JEFCA en el año 1993 (OMS, 1993).

Tabla 19. Ingesta diaria estimada de Pb y porcentaje de la ingesta tolerable diaria (25 µg/kg/día) en algunos países de la UE

País	Año del estudio	Grupo	Ingesta diaria estimada (µg/día)	% Ingesta tolerable diaria
Francia	1998-1999	Adultos que comen fuera de casa	52	24%
España	1990-1991	Adultos	39	18%
España	1981	Adultos	16	7%
Suecia	1987	Adultos	17	8%
Países Bajos	1984-1986	Varones de 18 años	32	15%
Grecia	--	Adultos	121	56%
Reino Unido	1994	Adultos	24	11%
Bélgica	--	Adultos	179	83.5%
Finlandia	1986	--	15.8	7%
Finlandia	--	--	18	8%
Finlandia	--	--	66	31%
Dinamarca	1988-1992	--	27	13%
Italia	--	--	280	131%

La ingesta diaria de Pb por los habitantes de la UE varía por países o regiones, al igual que ocurre en el caso de otros contaminantes, dependiendo principalmente de la dieta característica de dichos países/regiones, encontrándose desde niveles muy bajos como los 16 µg/día de España, que suponen tan solo el 7% de la ingesta máxima recomendada, hasta los

280 µg/kg/día del estudio de Italia, que en este caso supone que se sobrepasa el nivel de ingesta diaria máxima recomendado (Nasreddine y Parent-Massin, 2002). Además de Italia, Bélgica y Grecia parecen ser los países que mayores niveles de ingesta de Pb presentan entre los estudios realizados en países de la UE (Tabla 19).

La Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) pidió información a los países miembros con la intención de elaborar un informe sobre la presencia de niveles de Pb en los alimentos comercializados en la UE y estimación actualizada de los niveles de ingesta por países, de forma similar a como ha hecho con otros contaminantes como el Cd, el mercurio o las dioxinas. La fecha límite para el envío de datos era el 5 de septiembre de 2008 y ahora se encuentran en la fase de análisis de los datos enviados, por lo que debe estar muy próxima la publicación de este informe.

4. Patrón de consumo de alimentos en las Islas Canarias

La **modelación dietética** es un método científico que permite estimar los niveles de residuos de plaguicidas, contaminantes o de otras sustancias que una persona o una población pueden estar consumiendo. Las técnicas de modelación dietética han sido usadas por los reguladores alimentarios internacionales durante años para determinar si la exposición dietética a residuos de plaguicidas, contaminantes y otras sustancias representa un riesgo inaceptable para la salud pública (Kroes y cols., 2002; Lopez y cols., 2003).

La modelación dietética constituye una parte muy importante de los estudios de estimación de la exposición de una población a un determinado grupo de contaminantes, ya que convierte los resultados analíticos realizados en alimentos en datos de exposición dietética que pueden ser comparados con los valores de referencia o estándares de salud establecidos. Dicha comparación es crucial para determinar si el valor estimado de exposición dietética a contamiantes presentes en los alimentos supone un riesgo inaceptable para la salud de cualquier grupo poblacional (Kroes y cols., 2002; Lambe, 2002).

En estos estudios, como el que se desarrolla en la presente Tesis Doctoral, la cantidad de sustancia química presente en cada uno de los alimentos se multiplica por la cantidad correspondiente de alimento consumido. La suma de la cantidad obtenida para todos los productos alimenticios determina la exposición a dicha sustancia a partir de la dieta total. Una vez que se ha estimado la exposición a las sustancias químicas, bien a través de la dieta total o bien a través de un determinado grupo alimentario, ésta se compara con los estándares de salud de referencia para evluar el riesgo potencial que dicha exposición representa para la salud humana (Lambe, 2002). Los estándares de salud de referencia son las IDA para los residuos de plaguicidas y los límites tolerables de ingesta para los contaminantes y otras sustancias. Estas son las cantidades de sustancia que, según los datos científicos disponibles, pueden ser consumidas diaria o semanalmente sin que representen un riesgo apreciable para la salud humana.

Los niveles de sustancias químicas que se utilizan en la modelación dietética en este tipo de estudios son niveles representativos obtenidos de los tests analíticos de los alimentos analizados en el estudio. Uno de los pasos más importantes en la modelación dietética es la tarea de emparejar los alimentos analizados con los más de 1000 alimentos que se identifican en un estudio de consumo o encuesta alimentaria. En este paso se asignan los niveles de sustancias detectadas en los alimentos analizados a los valores correspondientes de consumo, con el fin de estimar la exposición dietética a dicha sustancia. En los estudios de dieta total o parcial es imposible analizar todos los alimentos que se consumen, o todos los que forman parte de un grupo alimentario determinado. Por ello, cada alimento analizado se debe considerar como representante de un grupo de alimentos, con los ajustes apropiados para la concentración (Kroes y cols., 2002). Así por ejemplo, en el caso que nos ocupa en esta Tesis Doctoral, sería inabordable el estudio de todos los tipos de leche presentes en el mercado, con

variedad de orígenes, composición grasa, presencia de aditivos como calcio, vitaminas, ácidos grasos, etc… Es por ello que se selecciona un tipo, en este caso leche entera de vaca homogeneizada y esterilizada como representante del grupo de la leche. De igual forma se procede con el resto de los alimentos.

Los datos sobre el consumo de alimentos de la población deben ser lo más completos, actualizados y representativos. Lo ideal es utilizar los datos procedentes de encuestas nutricionales poblacionales, diseñadas específicamente para la realización de estudios de dieta total o, en su defecto, debe partirse de los datos de consumo disponibles (Ribas-Barba y cols., 2009).

La **Base de Datos Concisa de Consumo de Alimentos de la EFSA** fue establecida por este órgano de la UE en 2008 con la finalidad de dar soporte a las estimaciones de exposición a sustancias tóxicas a través de la dieta en los países de la Unión (EFSA, 2008). Hasta el momento sólo 19 países de la UE han proporcionado datos a la EFSA para su elaboración, pero hasta la fecha solo figuran en la base de datos los de los 16 primeros en enviarlos. Para poder obtener resultados comparables, los datos fueron agregados en 15 categorías principales. El término "concisa" del nombre de la base de datos es precisamente porque este estudio trata de limitar el número de datos generados con el fin de facilitar una estimación conservadora de los niveles de exposición, basándose en el **principio de precaución**. A pesar de la categorización en grandes grupos, y dado que varios países enviaron datos suficientes, el estudio incluye también subcategorías de alimentos dentro de algunos de los grandes grupos, proporcionando así datos del consumo de un total de 28 clases de alimentos. Los datos de consumo de los grupos de alimentos son emparejados con los datos individuales de sexo, edad y peso corporal de los consumidores. La base de datos generada contiene valores estadísticos de media, mediana y desviación estándar, así como varios percentiles altos y bajos de consumo en la población general europea.

La base de datos fue creada con la intención de proporcionar una herramienta para la evaluación de la exposición, así como primer paso hacia la generación de una base de datos más completa. Permite la evaluación de la exposición total de los grupos poblacionales, si bien tiene las limitaciones inherentes a la categorización en grandes grupos de de alimentos y de las diferentes metodologías de recolección de datos aplicadas en los diferentes países. No obstante es suficiente cuando el cálculo de la exposición, basada en estimaciones prudentes de las concentraciones, es inferior al nivel de preocupación (EFSA, 2008).

En la Tabla 20 se muestran los datos de consumo para las 15 categorías principales de alimentos de los 16 países que son: Bélgica (BE); Bulgaria (BG); República Checa (CZ); Dinamarca (DK); Finlandia (FI); Francia (FR); Alemania (DE); Hungría (HU); Islandia (IS); Irlanda (IE); Italia (IT); Países Bajos (NL); Noruega (NO); Eslovaquia (SK); Suecia (SE); y Reino Unido (GB). Además han enviado datos, si bien todavía no aparecen recogidos en la base de datos: Polonia (PO); Estonia (ES) y Austria (AU). El resto de países de la UE, entre ellos España, todavía no han aportado los datos de consumo. En la última columna de esta tabla presentamos el valor de mediana (M) obtenido a partir de los 16 países.

Tabla 20. Consumo medio de alimentos (g/día) en la población adulta total de 16 países de la UE.

Grupo*	BE	BG	CZ	DK	FI	FR	DE	HU	IS	IE	IT	NL	NO	SK	SE	GB	M
Cereales	245	257	274	217	153	317	287	252	276	227	271	220	192	345	291	249	257
Repostería y chocolate	31	40	39	43	42	31	45	39	31	41	19	43	47	69	28	27	43
Grasas de adición	46	39	48	36	40	28	29	54	33	36	36	48	41	29	24	20	38
Vegetales	230	210	131	166	135	210	252	191	125	244	249	193	140	164	118	163	194
Patatas y tubérculos	95	83	103	112	95	67	125	110	79	229	48	128	133	96	138	112	129
Frutas	113	70	122	150	121	132	190	180	71	106	203	107	119	116	119	95	92
Zumos y bebidas no alcoholicas	945	207	618	340	213	389	947	280	426	179	384	296	491	382	329	325	439
Café, té y cacao	432	120	559	836	580	282	691	176	429	714	124	887	604	461	575	724	601
Bebidas alcohólicas	214	102	413	292	139	163	231	76	104	335	126	206	123	64	191	313	413
Carnes y productos cárnicos	121	108	175	128	120	134	127	173	93	122	134	141	103	179	150	49	234
Vísceras	2	7	9	7		8	11	13	6	1	3	5	6	12		2	12
Pescados y mariscos	25	20	19	18	27	37	19	9	37	24	43	13	63	9	34	31	62
Huevos	10	21	20	16	17	18	23	27	11	20	18	15	21	13	14	19	25
Leche y productos lácteos	203	169	186	386	437	265	313	265	442	306	212	388	522	91	386	251	287
Alimentos dietéticos	2	13	15	5	24	2	36	17	23	13	5	6	12	6	16	17	14
Agua	100		288	840	886	283	71	1	670	284	206	209	312	224	480	205	349

Como comprobamos en la Tabla 20, España no figura entre los países que han aportado datos para la elaboración de la base de datos de EFSA. El motivo es que en España la única encuesta alimentaria a nivel nacional que evalúa el estado nutricional de la población es el Estudio EnKid 1998-200032-37 realizado en población de 2 a 24 años (Serra-Majem y cols., 2001), no existiendo datos a nivel nacional para la población adulta. A nivel regional varias comunidades autónomas han llevado a cabo estudios nutricionales de su población. **La Encuesta Nutricional de Canarias (ENCA)** de 1998 representa hasta el momento el único estudio de estas características realizado en esta comunidad autónoma (ENCA, 1998).

El universo de la ENCA lo constituyeron todos los habitantes de Canarias de edades comprendidas entre los 6 y los 75 años de edad, siendo la población origen todos los habitantes de estas edades, residentes y censados en los municipios de la Comunidad Canaria. Fueron seleccionados 32 municipios, y la muestra se obtuvo a partir de sus padrones. Con el fin de garantizar un mínimo de 100 individuos para cada grupo de edad y sexo a estudiar (6-14, 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64 y 65-75 años) se estimó el tamaño de la muestra en 1.800 personas, lo cual permitía estimar acontecimientos con una proporción prevista del 10 al 20%, con una precisión relativa específica de entre el 8 y el 10% (α=0.05) Para aumentar la representatividad de las islas menores y paliar el efecto de la norespuesta, se incrementó el tamaño de la muestra hasta los 2.600 sujetos. La muestra se confeccionó de forma proporcional al número de habitantes de cada municipio y al peso específico de cada municipio en la muestra. En las encuestas dietéticas realizadas en las dos primeras fases del estudio ENCA participaron finalmente 1.747 individuos (67,2% de la muestra original). Las encuestas se realizaron en el domicilio de los sujetos, por encuestadores con conocimientos en nutrición, específicamente formados para ello (ENCA, 1998).

Para este estudio se utilizó la información suministrada por el Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA). El CFCA proporcionó información cualitativa y semicuantitativa sobre el consumo de 81 alimentos incluidos en una lista cerrada. Se le preguntó a los sujetos cuántas veces y con qué frecuencia consumían esos productos, seleccionando una de las 5 categorías de frecuencia (desde “nunca” hasta “diario”) Las raciones utilizadas fueron raciones estándar (ej. 1 yogur) o raciones habituales caseras (ej. 1 vaso, 1 cucharada). Esta información permite clasificar a los individuos en categorías de alto, medio y bajo consumo basados en tertiles, por ejemplo. Debido a ello se incluyeron en el CFCA sólo aquellos alimentos que permitieran clasificar a los sujetos en pequeños, medianos o grandes consumidores, y aquellos alimentos que contribuyen a la varianza de los componentes dietéticos. El cuestionario se refería al consumo habitual de esos alimentos. Una vez informatizado el CFCA, el consumo de cada alimento se transformó en gramos por día. Para evaluar el consumo de diferentes alimentos, se consideraron tanto los alimentos de manera individual como agrupados (cereales, carnes, pescados, etc.). También se tuvo en cuenta su composición, clasificando cada grupo según sus características (por ejemplo: lácteos bajos en grasa; cereales integrales; carnes rojas, etc).

En el contexto de esta Tesis Doctoral nos interesa destacar cómo se cuantificó el consumo de productos lácteos y derivados en la ENCA. Se consideraron tanto los lácteos por

separado como agrupados. Para ello, se tuvo en cuenta la diferencia entre el contenido de nutrientes de los siguientes grupos:

1. Lácteos sólidos: mantequilla, margarina y quesos.
2. Lácteos líquidos: leche, yogur, helados, nata y postres lácteos: natillas y flan.
3. Lácteos con grasa animal: leche, mantequilla, queso, yogur, nata y postres lácteos.
4. Lácteos con grasa vegetal: leche y yogur con grasa vegetal.
5. Lácteos ricos en grasa: leche, yogur normal, yogur de frutas, postres lácteos, nata, mantequilla, margarina y queso.
6. Lácteos bajos en grasa: leche semidesnatada, leche desnatada, leche con grasa vegetal, yogur desnatado y yogur con grasa vegetal.

Tabla 21. Distribucion de la muestra en relación con el sexo, edad, isla y tipo de hábitat

	N (%)
Total de muestras	1745 (100.0)
Género	
Hombres	819 (47.0)
Mujeres	926 (53.0)
Edad (años)	
<18	380 (21.8)
18-34	356 (20.4)
35-49	427 (24.5)
50-64	377 (21.6)
65-75	205 (11.7)
Isla	
Gran Canaria	637 (36.5)
Lanzarote	95 (5.4)
Fuerteventura	114 (6.5)
Tenerife	495 (28.3)
La Palma	201 (11.6)
La Gomera	125 (7.2)
El Hierro	78 (4.5)
Hábitat	
Rural (<10,000 habitantes)	791 (45.3)
Semirural (10-100,000 habitantes)	476 (27.4)
Urbano (>100,000 habitantes)	478 (27.3)

En la Tabla 22a se presenta el consumo de alimentos en gramos por día en el total de la población canaria y por sexos.

Tabla 22a. Consumo medio diario de los distintos grupos de alimentos por sexos

	TOTAL (n=1745)		HOMBRES (n=819)		MUJERES (n=926)	
Tipo de alimento	X	DT	X	DT	X	DT
Leche	300.7	202.4	300.8	213.8	300.6	192.0
Quesos	25.1	38.4	28.1	40.9	22.5	35.9
Yogur	45.7	76.7	44.8	79.6	46.4	74.1
Otros lácteos	19.2	49.0	20.6	20.6	17.9	47.9
Cereales	125.3	78.9	146.9	146.9	106.1	66.3
Bollería	33.1	53.0	35.0	35.0	31.4	50.5
Papas	143.2	123.8	166.3	166.3	122.7	108.2
Pescado	45.8	67.0	53.0	53.0	39.5	58.1
Carne roja	45.9	62.4	57.9	57.9	35.3	51.7
Embutidos	25.9	32.4	33.1	33.1	19.4	26.3
Vísceras	1.2	10.1	1.4	1.4	0.9	9.2
Aves y conejo	32.1	58.3	32.9	32.9	31.4	58.5
Grasas de adición	27.9	22.8	31.7	31.7	24.5	18.8
Huevos	25.1	35.0	28.9	28.9	21.7	30.5
Legumbres	27.2	45.3	30.4	30.4	24.4	40.7
Frutos secos	1.9	9.7	2.5	2.5	1.4	6.5
Fruta	218.4	206.9	234.1	234.1	204.6	183.3
Verdura	107.8	214.9	105.1	105.1	110.3	120.5
Dulces	48.8	54.4	49.3	49.3	48.4	54.3
Bebidas sin alcohol	590.5	517.1	615.4	615.4	568.5	485.6
Bebidas con alcohol	62.8	197.3	112.7	112.7	18.7	88.3
Total ingesta sólida	1314.8	436.3	1418.3	1418.3	1223.3	379.3
Total bebidas	653.4	556.7	728.1	728.1	587.2	499.2

En cuanto a la frecuencia de consumo de alimentos por el total de la población, los resultados más destacables de la ENCA son que el 78% de la población come pan blanco diariamente y un 14% lo consume integral, aumentando el consumo de este último con la edad. La pasta es un producto de consumo semanal para el 15.8% de la muestra, y sólo un 0.5% la consumen diariamente. Porcentajes muy similares tiene el consumo de arroz, con un 15.5% y 0.5% respectivamente. Un 8.1% de la población come cereales dulces diariamente. Los porcentajes de consumo de arroz y pasta son muy inferiores al de ciertas zonas peninsulares mediterráneas, pero el de pan es similar.

El consumo de carne también es semanal o mensual, y no hay diferencias estre sexos en cuanto a la frecuencia de consumo. Un 32% de la muestra no come nunca carne de cerdo, un 67.4% no come nunca hígado, y un 92.5% también evita el resto de vísceras. Un 34.3% no consume nunca embutidos y un 13.5% los come diariamente.

El pescado blanco es de mayor consumo que el azul. Este último lo come con una frecuencia bimensual o no lo come nunca un 80% de la población.

El consumo de frutas es un hecho positivo y destacable en los hábitos alimentarios de los canarios si bien su consumo es inferior al de otras partes de España; el consumo de frutas es tan frecuente en mujeres como en hombres, destacando los cítricos, las manzanas y los plátanos, con un 34.8%, 31.1% y 24.1% de consumidores diarios. Un 23% de la población toma zumos de fruta diariamente y un 32.1% no los toma nunca.

Los resultados referentes al consumo de grasas de adición revelan que un 67% de la población consume diariamente aceite de oliva y un 30.1% otros aceites. Un 68.2% de la población no consume nunca mantequilla y un 50.7 margarina, respectivamente.

En el apartado de dulces, un 73% toma azúcar diariamente, miel un 5.4% (el 65.3% no la prueba nunca y en cambio es uno de los alimentos considerados por la población como más saludables). El consumo de caramelos, golosinas y chocolate es más alto que en otros estudios, con un 30% de consumidores diarios.

En cuanto al consumo de bebidas, cabe destacar el 55.1% de bebedores diarios de café, el 7% de bebedores diarios de vino, y en el apartado de aguas, un 42.4% toma diariamente agua del grifo, un 50.3% agua embotellada sin gas y un 15.8% agua embotellada con gas. Las bebidas refrescantes con gas las consumen diariamente el 20% de la población, siendo el 30% en menores de 25 años. Un 64.6% no consume nunca ni vino ni cava.

El consumo de lácteos, por último, revela algunos datos interesantes: la leche entera sigue siendo la más consumida (46.6% de consumidores diarios), seguida de la desnatada (18.4%) y la leche con grasa vegetal (18.1%). Los productos lácteos desnatados son más solicitados por las mujeres que por los hombres. Un 42.8% y un 83.3% no consumen nunca los yogures de frutas y los yogures desnatados respectivamente. Un 46.3% de la población consume queso tierno o fresco diaria o semanalmente, y sólo un 19.8% no lo consume nunca. El consumo de yogures con frutas es muy frecuente. Por su relevancia en el contexto de esta Tesis Doctoral en la Tabla 22b presentamos el consumo detallado de leche y derivados lácteos en la población canaria, según los datos de la ENCA.

Tabla 22b. Consumo de leche y productos lácteos en la población de las Islas Canarias

	TOTAL DE LA MUESTRA (n=1745)			
Producto lácteo	X	DT	Min	Max.
Leche entera	174.5	314.8	0.0	1600.0
Leche semidesnatada	17.5	76.0	0.0	1000.0
Leche desnatada	59.7	173.2	0.0	1125.0
Leche con grasa vegetal	39.7	125.0	0.0	1000.0
Flan, natillas	8.3	38.2	0.0	460.0
Yogur natural	9.9	60.0	0.0	600.0
Yogur de frutas	29.0	61.7	0.0	500.0
Yogures desnatados	5.6	38.2	0.0	375.0
Yogures con grasa vegetal	2.6	23.4	0.0	425.0
Nata, crema de leche	0.9	11.8	0.0	60.0
Queso tierno o fresco	11.4	41.5	0.0	400.0
Queso semicurado	14.8	39.0	0.0	200.0
Queso curado	1.3	10.3	0.0	160.0

Cuando se comparan los resultados de la ENCA con los de otras regiones de España (Tabla 23) hay varios datos diferenciadores de la dieta de los canarios. Así llama la atención que el consumo de lácteos, de patatas y repostería es muy superior en Canarias al del resto de Comunidades Autónomas estudiadas. Sin embargo, el consumo de carnes y pescados y sobre todo verdura y hortalizas es inferior. Este último aspecto es uno de los principales puntos débiles de la alimentación en Canarias, situándose el consumo de de verdura y hortalizas al mismo nivel que el de Inglaterra, por citar un ejemplo. Así, mientras que el consumo de frutas en Canarias se sitúa por encima de los 200 g/día, en niveles sólo algo inferiores a los de otros estudios nacionales, el consumo de verduras y hortalizas, alrededor de los 100 g/día, es notablemente inferior a los consumos medios peninsulares en general (Aranceta, 2001; Aranceta y Serra-Majem, 2001).

Tabla 23. Comparación de los datos del consumo de alimentos en Canarias con los de otras Comunidades Autónomas de España en donde se han realizado encuestas nutricionales

	Canarias	Cataluña	Murcia	Pais Vasco	Andalucía	Madrid
Leche	**301**	186	164	294	242	286
Derivados lácteos	**90**	67	52	56	55	74
Cereales	160	185	219	174	201	173
Patatas	145	78	94	90	93	82
Pescado	46	68	58	89	74	89
Carne	48	83	54	95	128	91
Embutidos	26	35	30	33	38	18
Vísceras	2	3	2	3	3	5
Aves	30	40	42	31	47	35
Grasas de adición	26	42	27	45	33	40
Huevos	24	27	26	41	--	23
Legumbres	26	22	15	22	29	36
Frutos secos	2	3	2	5	4	4
Fruta	220	276	308	346	281	290
Verdura	108	200	239	159	187	177
Repostería	41	21	13	60	52	21
Bebidas	656	854	--	--	--	--
Total ingesta sólida	1313.0	1336.5	1345	1543	1467	1625

Nos interesa destacar especialmente, en el contexto de esta Tesis Doctoral, los datos de consumo de leche y derivados lácteos en Canarias, y en particular de queso, que son los más altos de España, y uno de los más altos de Europa, siendo los valores de consumo en

Canarias superiores incluso al valor de mediana del consumo en los países de la UE (que incluye los datos de países como Francia, Holanda, Finlandia, Dinamarca o Noruega, tradicionales consumidores de productos lácteos) (Tabla 24) (EFSA, 2010a).

Tabla 24. Comparación de los datos del consumo de alimentos en Canarias con los de los países de la UE incluidos en la Base de Datos Concisa de Consumo de la EFSA

	Canarias	Base Datos EFSA (UE)
Leche y productos lácteos	**391**	257
Cereales	160	129
Patatas y tubérculos	145	62
Pescados y mariscos	46	62
Carnes y productos cárnicos	105	234
Vísceras	2	12
Grasas de adición	27	38
Huevos	24	25
Frutas	220	92
Vegetales, legumbres y frutos secos	136	194
Repostería y chocolate	41	43
Bebidas	656	762

Justificación y Objetivos

JUSTIFICACIÓN

En la Introducción de esta Tesis Doctoral hemos visto como en la sociedad del siglo XXI vivimos rodeados de un cóctel de sustancias químicas con capacidad de interaccionar con los animales y el hombre y que son capaces en muchos casos de producir efectos adversos sobre la salud.

La Organización de las Naciones Unidas ha trabajado durante los últimos 25 años para alcanzar acuerdos que minimicen y eliminen los riesgos de la contaminación química. En el marco legislativo, los convenios internacionales han dado prioridad en sus políticas al tratamiento de las sustancias tóxicas y peligrosas. Muchos de estos acuerdos identifican como objetivo prioritario las sustancias persistentes, tóxicas y bioacumulativas y en especial a los organohalogenados, grupo que componen principalmente las sustancias que contienen cloro. El Convenio de Estocolmo es el instrumento internacional que regula el tratamiento de las sustancias tóxicas, auspiciado por el Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA). Este convenio ha sido el resultado de largos años de negociación para obtener compromisos legales de los países que obligue de manera urgente la eliminación de todos los Compuestos Orgánicos Persistentes (COPs).

Los COPs son un conjunto de sustancias químicas que comparten cuatro características básicas: (1) son tóxicos para la salud animal y humana y contaminan el medio ambiente; (2) son "orgánicos" por tener carbono en su estructura química, lo que los hace ser solubles en grasas y permite que se bioacumulen y biomagnifiquen a lo largo de las cadenas alimentarias; (3) son persistentes ya que duran años o décadas antes de degradarse; y (4) pueden desplazarse a grandes distancias. Estas propiedades intrínsecas de los COPs forman una combinación peligrosa que hace que sea prácticamente imposible controlarlos efectivamente una vez liberados en el ambiente. Los COPs actúan de numerosas formas e interfieren en procesos biológicos fundamentales para los seres vivos. Son capaces de afectar la salud de los seres humanos y de otros organismos vivos, incluso en cantidades muy pequeñas, medidas en partes por millón o incluso partes por trillón. Los efectos en la salud pueden ser inmediatos o bien manifestarse mucho tiempo después o incluso a las generaciones sucesivas. Los efectos crónicos producidos por los COPs incluyen el cáncer, problemas reproductivos (muerte fetal, abortos espontáneos y alteración de la fertilidad), alteración del sistema inmunológico –lo que baja las defensas del cuerpo y lo hace más propicio a contraer otras enfermedades-, disrupciones hormonales, alteraciones en el comportamiento y disminución de la inteligencia, entre otros efectos. Es importante destacar que los COPs incluidos en el Convenio de Estocolmo, al igual que otras sustancias químicas, son disruptores endocrinos, es decir, causan desequilibrios hormonales debido a que pueden imitar, sustituir o inhibir la acción de las hormonas, lo que provoca un gran número de reacciones bioquímicas incontroladas.

Los COPs liberados en el ambiente se disuelven en los tejidos grasos de vegetales y animales y se van concentrando en ellos, a través de un proceso denominado bioacumulación. Esta concentración se biomagnifica, es decir, aumenta en cientos e incluso millones de veces,

en la medida en que los organismos expuestos a los COPs son devorados por sus depredadores, lo que hace que estos contaminantes se desplacen por los diferentes eslabones de las cadenas alimentarias. De este modo, los COPs alcanzan las concentraciones más altas en las especies que están en los niveles más elevados de las cadenas alimentarias.

Además de los COPs también preocupan por comportarse de forma muy similar, algunos compuestos inorgánicos, presentes de forma natural en el ambiente, pero que debido a las actividades humanas han sido concentrados cientos de miles de veces en determinadas regiones del planeta. Compuestos de arsénico, cadmio, mercurio o plomo se comportan en este sentido como los COPs ya que también resultan tóxicos para los seres vivos a dosis muy bajas, pueden comportarse como disruptores endocrinos, son capaces de distribuirse por el medioambiente y son igualmente capaces de incorporarse a los seres vivos a través de la cadena alimentaria. Es por esto que se habla de Contaminantes Toxicos Persistentes (CTPs), cuando se quiere incluir tanto a los compuestos orgánicos como a los inorgánicos.

Los CTPs liberados en la atmósfera entran a la cadena alimentaria cuando precipitan, y contaminan los pastos o forrajes que sirven de alimento al ganado; o cuando los que están presentes en el agua se acumulan en el suelo o sedimentos y llegan a los peces, hasta llegar al ser humano. Por lo tanto los alimentos, en especial los de origen animal, se convierten en el vehículo principal de estas sustancias, a las que por consiguiente estamos expuestos inadvertidamente cada día. Las mayores concentraciones se alcanzan lógicamente en los alimentos de origen animal, es decir que están muy presentes como contaminantes indeseables de carnes, visceras y pescados. La leche, con su alta concentración de grasas, representa la única vía eficaz de excreción de estos compuestos tan liposolubles en los mamíferos, por lo que se convierte en uno de los principales vehículos alimentarios de este tipo de sustancias químicas.

Cada año se producen en las Islas Canarias alrededor 8.000 toneladas de queso, la mayoría de ellos con leche de cabra como principal ingrediente y casi la totalidad para consumo en el mercado interior. Y es que los canarios, según los datos disponibles, somos grandes consumidores de productos lácteos, con una media de cerca de 110 litros de leche y más de 10.5 kilos de queso per capita al año, de los cuales alrededor de la mitad son de producción local. Esto sitúa a las Islas Canarias como la región española con mayor consumo de lácteos, estando también a nivel europeo a la cabeza en el consumo de este tipo de productos.

En España apenas hay estudios sobre los residuos orgánicos o inorgánicos en alimentos y sus efectos sobre la salud. A pesar de que nuestro país ha firmado y ratificado el Convenio de Estocolmo, comprometiéndose entre otras cosas a investigar la presencia de estos compuestos en los alimentos, en la población y en el medio ambiente, hasta ahora, las Comunidades Autónomas no han iniciado las actuaciones que les corresponden. Un punto de partida sería conocer, al menos, los niveles en los alimentos de los compuestos contemplados en el Convenio de Estocolmo, con el fin de poder estimar de forma realista los niveles a que estamos expuestos los ciudadanos. La mayor eficiencia se lograría si esta investigación se realizara en el contexto de una encuesta laboral, de nutrición o de salud.

Para el cálculo de estimaciones fiables de las cantidades de un agente específico ingerido a través de la dieta, hay que tener en cuenta tres elementos: (1) cuantificación de los

niveles del agente en los alimentos, (2) patrón de consumo de ese alimento o grupo alimentario y (3) la integración de estos elementos para determinar la exposición.

Por todo lo expuesto en esta Tesis Doctoral nos hemos trazado los siguientes

OBJETIVOS

1. **Determinación de los niveles de 35 Contaminantes Orgánicos Persistentes incluidos en el Convenio de Estocolmo** (4,4'-DDT; 4,4'-DDE; 4,4'-DDD; aldrina; dieldrina; endrina; heptacloro; *cis*-clordano; *trans*-clordano; *alfa* endosulfán; *beta* endosulfán; *alfa* hexaclorociclohexano; *beta* hexaclorociclohexano; lindano; *delta* hexaclorociclohexano; hexaclorobenceno; y los congéneres PCBs nº 28; 52; 77; 81; 101; 105; 114; 118; 123; 126; 138; 153; 156; 157; 167; 169; 180 y 189) **y 4 Contaminantes Inorgánicos Persistentes** (arsénico, mercurio, cadmio y plomo) **en 16 marcas de leche UHT de producción convencional y en 10 de producción ecológica, todas ellas comercializadas en las Islas Canarias.**

2. **Determinación de esos mismos contaminantes en 54 marcas de queso de producción convencional** (39 de producción local y 15 de producción nacional) **y en 7 marcas de queso de producción ecológica, todas ellas comercializadas en las Islas Canarias, y**

3. **Estimar el nivel de exposición de la población general de las Islas Canarias a estos contaminantes a través de la ingesta de leche y queso utilizando para ello los datos de consumo de alimentos de la Encuesta Nutricional de Canarias.**

Material y Métodos

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Generalidades

En los trabajos de cuantificación de los niveles de contaminantes en los alimentos con la finalidad de hacer una estimación de la ingesta de los mismos es imprescindible, en primer lugar, contar con una muestra que sea adecuada y representativa del alimento o grupo alimentario que se quiere estudiar.

Cuando se quiere hacer un análisis de contaminantes en matrices complejas como son los alimentos de origen animal es imprescindible realizar un trabajo previo de extracción de los mismos de la matriz en la que están contenidos, o bien de digestión de la muestra en el caso de análisis de contaminantes inorgánicos. Son diversas las técnicas que pueden emplearse para ello.

Los principales aspectos que se deben considerar en la extracción de COPs son permitir un tiempo apropiado de exposición del sistema disolvente en la matriz de muestras y limitar la manipulación de las muestras, es decir, evitar etapas de filtración, usando un extractor Soxhlet u otros sistemas equivalentes automáticos o semiautomáticos. Las extracciones también se pueden acelerar mediante la ultrasonicación, microondas o presión. La contaminación cruzada por residuos dejados por altos niveles de contaminantes procedentes de otras muestras previamente analizadas constituyen un problema en esta fase y todos los equipos y el material deben limpiarse exhaustivamente y verificarse después de cada lote de muestras, usando los blancos y controles adecuados.

Por este mismo motivo (evitar la contaminación y la sobreestimación de los niveles de contaminantes en los alimentos), la pureza de los disolventes y reactivos utilizados en todo el proceso analítico también es un aspecto importante. Sólo se deben utilizar disolventes de alta pureza destilados en vidrios y se deben aplicar estándares internos a la muestra tan pronto como sea posible en el proceso.

Cuando los resultados se registran en peso de lípidos, como es el caso del análisis de COPs en esta Tesis Doctoral, es igualmente de vital importancia determinar el contenido de lípidos en la muestra, y también aquí la selección de disolventes es crucial.

Una vez obtenidos los extractos procedentes de matrices complejas, para el análisis de COPs habitualmente es necesario proceder a una purificación de los mismos, para eliminar los restos de grasas principalmente, ya que las impurezas disminuyen de forma muy relevante la sensibilidad de los métodos de detección empleados. Esta fase de eliminación de lípidos puede realizarse por exclusión de tamaños o por cromatografía de permeación en gel (GPC), ya sea en sistemas automáticos, utilizando columnas de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) o mediante columnas de flujo de gravedad. La ventaja de la GPC es que no es destructiva, pero su desventaja es que requiere grandes volúmenes de solvente (sistemas de baja presión o por

gravedad) o columnas costosas (HPLC). Otro método propuesto en las diferentes normas oficiales de análisis es la prepicitación de la fracción grasa por congelación en disolventes orgánicos y centrifugación en frio. También puede procederse a la eliminación de lípidos de forma muy efectiva mediante lavado con ácido sulfúrico o con columnas de sílice – ácido sulfúrico pero tiene la desventaja de que ocasiona la pérdida de algunos analitos como la dieldrina. Por último suele aplicarse un paso de fraccionamiento en gel de sílice o en columnas de Florisil (preparadas en el laboratorio o compradas). El propósito de esta medida es eliminar los pigmentos co-extractivos y restos de ácidos grasos que puedan quedar, así como si fuera de interés separar los PCBs no polarizados (más 4,4'-DDE) de los COPs más polarizados (HCH, la mayoría de los clordanos, dieldrina/endrina). La eliminación se realiza introduciendo el extracto en una cantidad pequeña de disolvente no polarizado y fraccionando por elución con hexano, para luego realizar otras dos o tres eluciones de polaridad en aumento.

Por último, antes del análisis, los extractos purificados obtenidos deben ser concentrados ya que en el proceso se han utilizados distintos volúmenes de disolventes que han ido diluyendo la muestra. Por lo tanto el uso de rotavapores o concentradores a base de gas inerte se hace imprescindibles en la preparación final de las muestras que van a someterse al análisis instrumental.

Como veremos en las siguientes secciones de este apartado de Material y Métodos, en esta Tesis Doctoral hemos utilizado una combinación de todas estas técnicas en las diferentes etapas del proceso analítico, siguiendo los métodos oficiales de análisis de la UE elaboradas por el Comité Europeo de Normalización.

2. Material, reactivos e instrumental

2.1. Reactivos

Para el análisis de contaminantes en alimentos sólo se pueden utilizar reactivos de máxima pureza (calidad "Para análisis de residuos" (PAR) o similar) y únicamente agua destilada y desmineralizada. Los que hemos utilizado en la elaboración de esta Tesis Doctoral son los siguientes:

- Solventes orgánicos: Todos los solventes Panreac empleados disponen de un certificado de registro de calidad de acuerdo con la norma ISO 9002.

    - Acetato de etilo Panreac, grado PAR. Pureza 99.8%.
    - Acetona Panreac, grado PAR. Pureza 99.8%.
    - Acetonitrilo Panreac, grado PAR. Pureza 99.8%.
    - Ciclohexano Panreac, grado PAR. Pureza 99.8%.
    - Diclorometano estabilizado con 20 ppm de amileno Panreac, grado PAR. Pureza 99.8%.
    - Diclorometano estabilizado con 20 ppm de amileno Panreac grado UV-IR-HPLC-HPLC preparativa-GPC), pureza 99.9%.
    - n-Hexano Panreac, grado PAR. Pureza 95%.
    - Metanol Panreac, grado PAR. Pureza 99.9%.

- Agua destilada ultrapura MilliQ, recogida directamente en botella de vidrio.
- Tierra de diatomeas Celite® 500 Sigma-Aldrich.
- Silicato de magnesio activado Florisil® Fluka. Tamaño de partícula 250-595 µm.
- Sulfato de sodio anhidro granulado Sigma-Aldrich. Pureza >99%.
- Columnas de extracción en fase sólida (SPE) Chromabond C18ec/3 ml/200 mg Macherey-Nagel.
- Ácido nítrico Panreac, grado HIPERPUR. Pureza 69% v/v.
- Peróxido de hidrógeno, grado PA-ACS-ISO. Pureza 33% p/v.
- Ácido sulfúrico d(20) = 1.522 ± 0.005 según Van Gulik RE. Panreac.
- Alcohol isoamílico (3-metil-1-butanol) según Gerber. Pareac.
- Patrones de los POCs y PCBs investigados:

    - Patrones en estado sólido
        - HCB (hexaclorobenceno) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 99.6% de pureza.
        - α-HCH (isómero α del 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 99.5% de pureza.
        - β-HCH (isómero β del 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 99.6% de pureza.

- γ-HCH (isómero γ del 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano o lindano) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 99.7% de pureza.
- δ-HCH (isómero δ del 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 99.6% de pureza.
- Aldrina (1,2,3,4,10,10-hexacloro-1,4,4a,5,8,8a-hexahidro-1,4:5,8-dimetanonaftaleno) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 99.6% de pureza.
- Dieldrina (1,2,3,4,10,10-hexacloro-6,7-epoxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-endo,endo-1,4:5,8-dimetanonaftaleno) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 98.1% de pureza.
- Endrina (1,2,3,4,10,10-hexacloro-6,7-epoxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-endo,endo-1,4:5,8-dimetanonaftaleno) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 99.4% de pureza.
- Heptacloro (1,4,5,6,7,8,8-heptacloro-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanoindeno) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 98.1% de pureza.
- *cis*-Heptacloro epóxido (isómero *cis* del 2,3,4,5,6,7,7-heptacloro-1A,1B,5,5A,6,6A-hexahodro-2,5-metano-2H-indeno (1,2-b) oxireno) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer del 99.8% de pureza.
- α-Endosulfán (isómero α del 1,2,3,4,7,7-hexaclorobiciclo [2.2.1]-2-hepteno-5,6-bioximetileno sulfito) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 98.1% de pureza.
- β-Endosulfán (isómero β del 1,2,3,4,7,7-hexaclorobiciclo [2.2.1]-2-hepteno-5,6-bioximetileno sulfito) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 98.8% de pureza.
- *cis*-clordano (isómero *cis* del 1,2,4,5,6,7,8,8-octacloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4,7-metano-1H-indeno) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 99.9% de pureza.
- *trans*-clordano (isómero *trans* del 1,2,4,5,6,7,8,8-octacloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4,7-metano-1H-indeno) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 99.9% de pureza.
- 4,4'-DDT (1,1,1-tricloro-2,2-bis(p-metoxifenil)etano) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 99.5% de pureza.
- 4,4'-DDE (1,1-dicloro-2,2-bis(p-metoxifenil)etano) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 99.5% de pureza.
- 4,4'-DDD (1,1-dicloro-2,2-bis(p-clorofenil)etano) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 99.5% de pureza.
- PCB 202 (2,2',3,3',5,5',6,6'-octaclorobifenilo) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 99.5% de pureza.
- Tetracloroxileno (2,4,5,6-tetracloro-m-xileno) de Laboratorio Dr. Ehrenstorfer, del 99.5% de pureza.

- Patrones en disolución
  - PCB 28 (2,4,4'-triclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 52 (2,2',5,5'-tetraclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 77 (3,3',4,4',-tetraclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 81 (3,4,4',5-tetraclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 101 (2,2',4,5,5'-pentaclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 105 (2,3,3',4,4'-pentaclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 114 (2,3,4,4',5-pentaclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 118 (2,3',4,4',5-pentaclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 123 (2',3,4,4',5-pentaclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 126 (3,3',4,4',5-pentaclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 138 (2,2',3,4,4',5'-hexaclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 153 (2,2',4,4',5,5'-hexaclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 156 (2,3,3',4,4',5-hexaclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 157 (2,3,3',4,4',5'-hexaclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 167 (2,3',4,4',5,5'-hexaclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 169 (3,3',4,4',5,5'-hexaclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 180 (2,3,4,5,2',4',5'-heptaclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).
  - PCB 189 (2,3,3',4,4',5,5'-heptaclorobifenilo) de Absolute Standards (100 µg/mL en isooctano).

- Patrones de los elementos inorgánicos investigados:
  - Solución estándar multi-elemento a 1000 mg/l, Std. 3 Perkin Elmer pure plus conteniendo todos los elementos incluidos en el estudio.
- Material certificado de referencia para la investigación de metales pesados, leche maternizada infantil (NIST SRM 1846) del National Institute of Standards, Gaithersburg, EE.UU.

Los solventes orgánicos y reactivos utilizados a lo largo de este estudio han sido sometidos a **PRUEBAS DE PUREZA** con el objetivo de comprobar si estaban exentos de impurezas que pudieran interferir en el posterior análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), tal y como se detalla a continuación:

- **Solventes orgánicos:** se ha seguido el criterio de la norma UNE-EN 1528-1 para la determinación de pesticidas y bifenilos policlorados en alimentos grasos (AENOR, 1997) para evaluar la pureza de los solventes orgánicos utilizados en el presente estudio. Para ello se han concentrado 110 veces que es el valor máximo alcanzado en cualquiera de los métodos analíticos empleados. Posteriormente los concentrados se analizaron mediante GC-MS y se comprobó la ausencia de los espectros de masas de los analitos incluidos en el estudio a los tiempos de retención correspondientes a los mismos.

- **Sulfato de sodio anhidro, Celite® y Florisil®:** Estos reactivos se purificaron en el horno mufla durante 6 horas y se dejaron atemperar en desecador. Su pureza se comprobó haciendo pasar 20 ml de n-hexano a través de una columna de vidrio con 2 g de los reactivos tratados. Los eluatos obtenidos y concentrados 40 veces se analizaron mediante GC-MS y se comprobó la ausencia de los espectros de masas de los analitos incluidos en el estudio a los tiempos de retención correspondientes a los mismos.

- **Agua destilada MilliQ:** el agua destilada utilizada en el presente estudio fue lavada con n-hexano (150 ml de n-hexano/l de agua) para eliminar impurezas que pudieran interferir en los resultados. Su pureza se ha comprobado analizando por GC-MS el extracto orgánico concentrado 40 veces, procedente de agitar 15 ml de agua y 20 ml de n-hexano en embudo de decantación durante 2 minutos.

2.2. Material

- Tijeras, pinzas y espátulas de acero inoxidable.
- Columnas cromatográficas de vidrio de 1 cm de diámetro interno y 20.5 cm de longitud con placa porosa de vidrio del nº 1 (tamaño de poro de 100-160 µm), de Hermanos Álamo, S.L.
- Placa filtrante de vidrio del nº 1 (tamaño de poro de 100-160 µm) y del nº 0 (tamaño de poro de 160-250 µm), para utilizar con columnas de extracción, de Hermanos Álamo, S.L.
- Vasos de precipitado de vidrio de diferentes volúmenes (50, 100, 200, 500, 1000 ml).
- Matraces aforados de vidrio de diferentes volúmenes (10, 50, 100, 250 ml).
- Probetas graduadas de vidrio, sin tapón y con tapón de cierre esmerilado, de diferentes volúmenes (10, 50, 100, 200, 500 ml).
- Matraces erlenmeyer de vidrio sin tapón y con tapón de cierre esmerilado, de 100 y 250 ml de capacidad.
- Embudos de vidrio de 75 mm y de 150 mm de diámetro.
- Frascos cilíndricos con tapón roscado y junta de teflón de 20, 50, 100, 250 y 500 ml de capacidad.
- Tubos de ensayo de vidrio con tapón roscado y junta de teflón de 15 ml de capacidad.
- Tubos para centrífuga de vidrio, cónicos y graduados, de 15 ml y 50 ml de capacidad.
- Embudos de decantación de vidrio con tapón de cierre esmerilado y llave de paso recubierta de teflón de diferentes volúmenes (100, 250, 500, 1000 ml) de Afora.
- Butirómetros de Gerber de vidrio con graduación de 0 a 40% de Afora.
- Butirómetros de Gerber de vidrio con graduación de 0 a 10% de Afora.
- Matraces de vidrio en forma de pera para evaporación para rotavapor con esmerilado normalizado de diferentes volúmenes (50, 100, 250, 500 ml) de Heidolph.
- Matraces de vidrio en forma de pera para recepción para rotavapor con esmerilado normalizado de diferentes volúmenes (250 y 500 ml) de Heidolph.
- Adaptador de tipo araña de vidrio para tubos de 20 ml con esmerilado normalizado para rotavapor de Heidolph.
- Anillos de soporte para matraz de rotavapor.
- Viales de vidrio de 20 ml de capacidad provistos de septum recubierto de teflón y cápsula de cierre hermético de aluminio.
- Viales de vidrio de 1.8 ml de capacidad, provistos de tapón roscado con septum recubierto de teflón Supelco, para utilizar con inyector automático de cromatógrafos de gases.
- Viales de vidrio con inserto de 200 µl de capacidad, para utilizar con inyector automático de cromatógrafos de gases de Supelco.
- Pipetas Pasteur de vidrio.
- Desecadores de vidrio Pyrex con gel de sílice como indicador.
- Crisoles de porcelana.
- Imanes para agitador magnético recubiertos de teflón de diferentes tamaños de Sigma-Aldrich.
- Microjeringas de vidrio de 10 µl y 50 µl, SGE Analytical Science
- Algodón hidrófilo.

- Dedales de extracción Soxhlet de celulosa de algodón de 33x80 mm, Whatman.

Sin duda es obvia la importancia de la **LIMPIEZA DEL MATERIAL** para evitar cualquier interferencia en la determinación cromatográfica de los analitos. Por este motivo, todo el material de vidrio, porcelana y acero inoxidable fue lavado con agua y detergente, enjuagado con agua destilada y secado en estufa a 102 ± 2°C, y finalmente se lavó 3 veces con n-hexano.

El algodón y los dedales de celulosa fueron lavados 3 veces con n-hexano y secados en la estufa a 102 ± 2°C antes de ser utilizados.

La ausencia de picos interfirientes con los analitos se comprobó inyectando el n-hexano puesto en contacto con el material previamente lavado como se describe arriba.

2.3. Aparatos auxiliares

- Balanza de precisión, de 1 mg a 210 g, con una desviación máxima de 0.1 mg. A & D Instruments Ltd.
- Balanza granatario. A & D Instruments Ltd. Modelo EK-610i.
- Vitrina de aspiración y filtración de gases Cruma 1010 G/GS.
- Centrífuga refrigerada de sobremesa Eppendorf 5702 con rotor de ángulo fijo para 12 tubos de 15 x 96 mm, y rotor de ángulo fijo para 4 botellas/tubos de 50 y 100 ml.
- Centrífuga de sobremesa Hettich Rotofix 32A con rotor para tubos cónicos de 15 y 50 ml.
- Liofilizador Telstar Cryodos de 6 posiciones equipada con bomba de vacío de aceite Heidolph.
- Rotavapor Heidolph Laborota 4000 efficient equipado con:
    - Velocidad de rotación de 20 a 270 rpm.
    - Baño calefactor de agua y aceite de 20 a 180°C, con precisión de ± 1°C.
    - Recirculador de líquido refrigerante Thermo Scientific Haake WKL 26.

- Equipo de extracción de grasas Soxhlet automático, Foss Tecator Soxtec Avanti 2055 equipado con:
    - 6 puestos de extracción.
    - Pasos automatizados de ebullición, lavado, recuperación y pre-secado.
    - Recirculador de líquido refrigerante Thermo Scientific Haake WKL 26.

- Equipo de cromatografía de filtración en gel (GPC) DeltaChrom modelo GPC-CL1 equipado con:
    - Bomba con caudal hasta 10 ml/min y presión hasta 3500 psi.
    - Detector UV de 254 nm.
    - 3 Columnas Jordi EPA 3640a con relleno de fluoruro de divinilbenceno (FDVB) de 500 x 10 mm, conectadas en línea, o bien 1 columna Jordi EPA 3640a con relleno de FDVB de 1000 x 25 mm.
    - Estación de control Toshiba con software PeakSimple de 1 canal RS-232.

- Unidad de mineralización de muestras bajo presión (hasta 30 bar) asistida por microondas Milestone modelo MLS 1200 mega de 10 posiciones (vasos de teflón), equipada con módulo de gases Milestone EM-45/A y controlador digiltal Milestone mega 240.
- Estación de concentración por corriente de nitrógeno Techne Simple Concentrator equipada con calefactor de tubos Techne Dry-block DB-3.
- Estación de concentración por corriente de nitrógeno, agitación y calefacción para 48 tubos Labconco TurboVap N48.
- Sistema de generación de nitrógeno Clan Tecnológica Zefiro 35 LC-MS con capacidad para generar 35 l de nitrógeno por minuto.
- Estufa de convección natural Selecta DigitHeat 80L.
- Horno de mufla con temporizador Carbolite con capacidad para alcanzar una temperatura máxima de 1200°C.

- Ultrasonidos Ultrasons Selecta de 2.8 l de capacidad y ondas sonoras de alta frecuencia (40 KHz).
- Baño de agua con control digital de 5 l de capacidad. Selecta.
- Dispersador IKA-WERKE DI 25, con vástagos de dispersión desmontables de acero inoxidable.
- pH-metro Crison Basic 20.
- Agitador magnetic Ovan Multimix D9P.
- Agitador orbital Cole-Parmer Torque de 20 posiciones.
- Agitador de balanceo Selecta Movil-Tub de 15 posiciones.
- Agitadores vortex Selecta.
- Micropipetas Eppendorf (2-20 µl, 20-100 µl, 20-200 µl, 100-1000 µl y 200-5000 µl).
- Armario Frigorífico de 2 puertas Infrico AEX100TF.
- Congelador NewPol Status SF186.
- Congelador Thermo Forma -86°C ULT Freezer.

2.4. Instrumentación analítica y accesorios

- **SISTEMA DE CROMATOGRAFÍA DE GASES-ESPECTROMETRÍA DE MASAS (GC-MS)** formado por los siguientes equipos y accesorios:
  - Cromatógrafo de gases Thermo Finnigan, modelo TRACE GC ULTRA, equipado con inyector split/splitless.
  - Espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Thermo Finnigan DSQ equipado con sistemas de ionización por impacto electrónico e ionización química positiva y negativa.
  - Inyector automático Thermo Finnigan modelo SL/SSL con bandeja de 105 posiciones.
  - Microjeringa para inyector automático de 10 µl.
  - Columna cromatográfica capilar de sílice fundida con fase estacionaria de 5% fenil metil silicona, de 35 m de longitud, 0.25 mm de diámero interno y 0.22 µm de espesor de película, SGE Analytical Science BPX5.
  - Estación de trabajo DELL, dotada de software Xcalibur de Thermo Finnigan para cromatografía de gases - espectrometría de masas y software LCQuan para la cuantificación de picos de espectrometría de masas.
  - Gas portador Helio BIP del 99.9995% de pureza mínima, suministrado por Carburos Metálicos, con la certificación ISO 9002 concedida por AENOR (Asociación Española de Normalización).
  - Gas de ionización química Metano X50S del 99.9995% de pureza mínima, suministrado por Carburos Metálicos, con la certificación ISO 9002 concedida por AENOR (Asociación Española de Normalización).
  - Filtro de purificación de gases de cromatografía con alta capacidad para el atrapamiento de humedad, oxígeno e hidrocarburos, con indicador de capacidad, SGE analytical Science.
  - Liners, septa, férulas, tuercas, uniones y resto de material de cromatografía de gases de SGE Analytical Science.

- **SISTEMA DE ESPECTROSCOPÍA DE EMISIÓN ÓPTICA DE PLASMA ACOPLADO INDUCTIVAMENTE (ICP-OES)** formado por los siguientes equipos y accesorios:
  - Espectrómetro de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente Perkin Elmer modelo Optima 2100 DV con configuraciones axial (AX-ICP-OES) y radial (RD-ICP-OX) equipado con una red de difracción de 79 líneas/nm, un detector de estado sólido y una antorcha de plasma con una inyección de 2 mm de diámetro interno.
  - Fuente de radiofrecuencia de 40 MHz que proporciona una energía de 0.75-1.5 kW.
  - Sistema de vaporización de la muestra mediante ultrasonidos CETAC Ultrasonic Nebulizer y cámara de vaporización U5000AT^{+}.
  - Inyector automático Perkin Elmer modelo 90.

- Gas de vaporización Argón X50S del 99.9995% de pureza mínima, suministrado por Carburos Metálicos, con la certificación ISO 9002 concedida por AENOR (Asociación Española de Normalización).

3.Área de estudio y muestreo

3.1. Área de estudio

Las Islas Canarias se encuentran a 1.600 kilometros de distancia al suroeste de España, en el Océano Atlántico, y apenas 100 kilómetros del punto más próximo de la costa del norte de África (suroeste de Marruecos). Geográficamente, las islas son parte del continente africano, pero desde una perspectiva histórica, económica, política y socio-cultural las Islas Canarias son completamente europeas.

El archipiélago está formado por siete islas mayores, así como un número de islas e islotes pequeños, principalmente deshabitados. La población actual de las Islas Canarias se estima en aproximadamente 2 millones de personas, divididos por igual entre las dos provincias del Archipiélago. Alrededor de la mitad de las personas se concentran en las regiones metropolitanas de las islas de capital (la ciudad de Las Palmas de Gran Canaria, en la isla de Gran Canaria, y la ciudad de Santa Cruz de Tenerife, en la isla de Tenerife). Sólo en estas islas existen poblaciones urbanas reales (áreas metropolitanas de más de 100.000 habitantes), mientras que la población del resto de las islas deben ser considerados como rurales (<10.000 habitantes) o semi-urbanas (10,000-100,000 habitantes).

La economía de las Islas Canarias se basa fundamentalmente en unos pocos sectores económicos: el turismo y, en mucha menor medida, la agricultura y la pesca. Otros sectores económicos, tales como las industrias tradicionales contaminantes, tienen una presencia muy limitada en las Islas.

En estas últimas décadas la agricultura en estas islas ha convertido en un tipo de agricultura intensiva (invernaderos de plástico). Es bien sabido que la agricultura intensiva utiliza pesticidas en grandes cantidades (Olea y cols., 1999). Para tener una idea más clara del estado actual de las cosas, baste decir que aproximadamente el 15% (alrededor de 7000 hectáreas) de toda el área dedicada a la agricultura en las Islas Canarias pertenecen a la agricultura intensiva. La superficie cubierta de invernaderos de plástico es muy importante en las dos islas capitalinas (Gran Canaria y Tenerife), de hecho, en el resto de las islas la agricultura es principalmente de tipo tradicional. La mitad de toda la superficie dedicada a la agricultura intensiva en el Archipiélago se encuentra en Gran Canaria (alrededor de 3500 hectáreas). En 2001 se calculó que las Islas Canarias consume 12 veces más pesticidas por hectárea, mucho más que el resto del país (Diaz-Diaz y Loague, 2001).

3.2. Recogida de muestras

En los estudios de modelación dietética resulta imposible analizar todos los productos alimenticios que componen cada grupo alimentario, lo que supone tener que decidir previamente cuales van a ser los alimentos que se analizarán. En la selección de dichos alimentos deberían incluirse los más representativos del grupo alimentario objeto de estudio, ya sea por consumo o porque sus características indican que será el que presente un mayor nivel de contaminación. De esta manera las estimaciones de exposición alimentaria se harán de forma conservadora, basándose en el principio de precaución (Serra Majem y cols., 2000b).

Para este estudio, del grupo de los lácteos hemos elegido únicamente leche y queso como alimentos más representativos del grupo. En cuanto a la leche, hemos analizado únicamente leche entera, dado que los contaminantes objeto de investigación se asocian, como hemos visto, con la fracción grasa de los alimentos. En cuanto al queso, el grupo fue más heterogéneo en cuanto a la especie de procedencia de la leche, si bien la mayoría de las marcas analizadas fueron hechas a partir de leche de cabra y oveja o de mezcla de los dos tipos, dado que son las marcas más consumidas en las Islas Canarias. En cuanto al grado de curación del queso, se eligieron cantidades similares de marcas de queso tierno, semicurado y curado. En ningún caso se analizaron quesos desnatados o bajos en grasas.

3.2.1. Leche

16 marcas españolas comerciales de leche entera de producción convencional y 10 marcas comerciales españolas y europeas de leche entera de producción ecológica fueron recolectadas al azar de los supermercados y tiendas especializadas en alimentos ecológicos de Las Palmas de Gran Canaria y Santa Cruz de Tenerife, las dos capitales de las Islas Canarias, durante el periodo comprendido entre diciembre de 2006 y marzo de 2008. Para cada marca se adquirió quincenalmente un envase de 1 l, recolectándose en total 7 envases por marca. Los envases fueron abiertos tan pronto como llegaron al laboratorio y se tomó una alícuota de 100 ml que fue utilizada para la extracción de COPs. El resto fue repartida en 3 frascos de vidrio con tapón de rosca que se guardaron convenientementes rotulados a -20°C para análisis posteriores.

3.2.2. Queso

15 marcas españolas comerciales (no producidas en las Islas Canarias) de queso de producción convencional (3 marcas de queso tierno; 5 marcas de queso semicurado y 7 marcas de queso curado) y 7 marcas comerciales españolas (no producidas en las Islas Canarias) de queso de producción ecológica (1 marca de queso tierno; 3 marcas de queso semicurado; y 3 marcas de queso curado) fueron recolectadas al azar de los supermercados y tiendas

especializadas en alimentos ecológicos de Las Palmas de Gran Canaria y Santa Cruz de Tenerife, las dos capitales de las Islas Canarias, durante el periodo comprendido entre diciembre de 2006 y marzo de 2008. Para cada marca se adquirió quincenalmente una cuña de aproximadamente 200 g, recolectándose en total 7 cuñas por marca. Las muestras de queso adquiridas fueron troceadas inmediatamente tras su llegada al laboratorio y los trozos depositados en frascos de vidrio con tapón de rosca que se guardaron convenientemente rotulados a -20°C hasta su uso.

Por otro lado, se recogieron 39 marcas de queso de producción local (15 marcas de queso tierno; 18 marcas de queso semicurado y 6 marcas de queso curado) directamente de otras tantas queserías, distribuidas por los diferentes municipios de la isla de Gran Canaria (Figura 1) durante el periodo comprendido entre diciembre de 2006 hasta diciembre de 2007. Cada quesería se visitó con una periodicidad de entre 1-2 meses, recogiéndose en total entre 5 y 8 muestras por marca. Las muestras de queso recogidas fueron troceadas inmediatamente tras su llegada al laboratorio y los trozos depositados en frascos de vidrio con tapón de rosca que se guardaron convenientemente rotulados a -20°C hasta su uso.

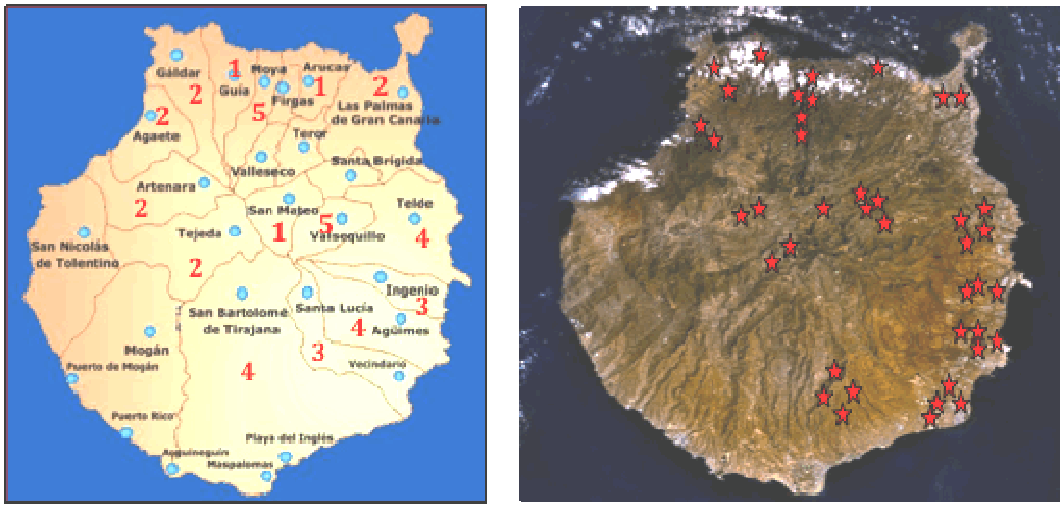

Figura 1. Distribución de las queserías de la isla de Gran Canaria de las que se recogieron muestras de queso. En el mapa de la izquierda se muestra el número de queserías por municipio y en el de la derecha la localización exacta de cada una de ellas.

4. Procedimientos

4.1. Determinación del contenido de materia grasa de las muestras de leche y queso

4.1.1. Leche

El contenido de grasa de la leche se determinó por triplicado por el método de Gerber con un butirómetro con una banda de graduación del 0 al 10% de grasa. Se añadieron 11 ml de leche al butirómetro y a estos 10 ml de ácido sulfúrico y 1 ml de alcohol isoamílico. Se insertó un tapón de goma en la parte superior del butirómetro y se mezcló por inversión 4 ó 5 veces. El butirómetro se centrifugó 15 minutos a 700 rpm. Después de la centrifugación, el butirómetro se colocó en el baño a 65°C durante 2 ó 3 minutos antes de leer el porcentaje de grasa.

4.1.2. Queso

El contenido de grasa de los quesos se determinó por triplicado por el método de Gerber con un butirómetro con una banda de graduación del 0 al 40% de grasa. Se pesaron 3 gramos de queso, previamente rallado, que se depositaron en un soporte para muestras perforado, unido a un tapón de goma. El tapón con el portamuestras de vidrio más el queso se introdujo en el extremo inferior del butirómetro para cerrar el tubo. A continuación se añadieron 10 ml de ácido sulfúrico (densidad 1.5 g/l) a través de la apertura de la parte superior del tubo, de forma que la muestra de queso quedara cubierta. El butirómetro conteniendo la muestra y el ácido sulfúrico se colocó en un baño de agua a 65°C y se agitó periódicamente para lograr la completa disolución del queso. Una vez lograda la disolución se añadió 1 ml de alcohol isoamílico (densidad 0.815 g/l) y más ácido sulfúrico hasta que el nivel alcanzó la marca del 30% de la banda de calibración. Se insertó un tapón de goma en la parte superior del butirómetro y se mezcló por inversión 4 ó 5 veces. El butirómetro se centrifugó 15 minutos a 700 rpm. Después de la centrifugación, el butirómetro se colocó en el baño a 65°C durante 2 ó 3 minutos antes de leer el porcentaje de grasa.

4.2. Preparación de patrones y materiales de referencia

4.2.1. Preparación de soluciones de fortificación de POCs y PCBs

Para la elaboración de las soluciones patrón que iban a ser adicionadas a la leche o papilla de queso para la preparación de rectas de calibrado se eligió acetona en base a dos factores: su solubilidad y miscibilidad tanto en matrices alimentarias con un alto contenido en agua como con los solventes apolares (n-hexano, tolueno y diclorometano) en los que están preparados las soluciones madre. Un factor negativo que podría haber hecho que se desechara su elección es la capacidad de la acetona, al igual que el acetonitrilo, para provocar un precipitado cuando se añaden a la leche. Sin embargo, se comprobó previamente que el volumen de solvente adicionado no producía un cambio físico apreciable en las matrices alimentarias investigadas.

Debido al pequeño volumen de solución madre necesario para preparar las soluciones de trabajo, las soluciones madre de 1 mg/ml de solución de los patrones estándar sólidos se han realizado en n-hexano, solvente recomendado por la EPA para la elaboración de soluciones patrón, excepto en el caso del β-HCH donde, por razones de solubilidad, se ha elegido diclorometano para conseguir la completa disolución del patrón puro. A partir de ellas se prepararon las soluciones de trabajo para añadir a la leche o papilla de queso, tal y como se comentó anteriormente.

Se prepararon 2 soluciones de trabajo a 10 µg/ml en acetona para la fortificación de leche y queso: una para los POCs y otra para los PCBs, a partir de las soluciones madre de cada contaminante individual a 1 mg/ml en ciclohexano, diclorometano o isooctano.

Se preparó una solución de trabajo a 100 µg/ml en acetona para su utilización como estándar interno, conteniendo *cis* heptacloro epóxido, 3,4,5,6 tetracloro-m-xileno y PCB 202, a partir de las soluciones madre de cada estándar interno a 1 mg/ml en ciclohexano o isooctano.

4.2.2. Fortificación con POCs y PCBs de muestras de leche y queso

Según las recomendaciones de la Guía para el plan de vigilancia mundial de COPs (PNUMA 2007) la determinación de los porcentajes de recuperación de las técnicas de extracción empleadas debería ser determinada, preferentemente, mediante la adición de los

analitos objeto de estudio a una muestra similar a la estudiada y exenta de concentraciones por encima del nivel de detección de los analitos investigados.

Por consiguiente en primer lugar se analizó cualitativamente una alícuota de 9 muestras de leche y 8 muestras de queso de las recogidas en el primer muestreo, por los métodos descritos más adelante. El objetivo era encontrar una muestra de leche y otra de queso exentas de contaminación natural por residuos de POCs y PCBs.

Todas las muestras de leche y queso analizados presentaron contaminación, como mínimo, por HCB y PCB 153, por lo que se eligió la muestra de leche y de queso que menor tasa de contaminación presentaba, teniendo en cuenta que además en estas muestras la altura de los picos cromatográficos era muy pequeña.

Las muestras de leche y queso seleccionadas fueron contaminadas a las concentraciones de 1 ng/ml y 10 ng/ml para el estudio del porcentaje de recuperación de cada analito con las técnicas de extracción empleadas. Para fortificar se añadió una alícuota de 100 µl ó 1000 µl de las soluciones de fortificación a 10 µg/ml a 100 ml de leche o a 100 ml de papilla de queso (obtenida a partir de 20 g de queso rallado a los que se añadieron 100 ml de agua MilliQ y se homogenizaron con el dispersador). A cada muestra de leche o de papilla de queso se le añadió también 100 µl de la mezcla de estándares internos a 100 µg/ml en acetona.

Las muestras se homogenizaron durante 2 horas en un agitador automático a 400 oscilaciones por minuto y transcurrido ese tiempo se mantuvieron en refrigeración durante la noche para permitir una buena distribución de los compuestos de interés en la fracción grasa de la leche e imitar a las muestras con contaminación natural (Schenck y Wagner, 1995).

Paralelamente y siguiendo el mismo procedimiento, se preparó una solución patrón en n-hexano a las mismas concentraciones de fortificación de la leche, 1 ng/ml y 10 ng/ml, que se utilizaron para calcular el porcentaje de recuperación, por comparación de la concentración de los analitos en la solución patrón y en el extracto final procedente de la muestra de leche sometida al método de análisis descrito más adelante.

4.2.3. Preparación de rectas de calibrado de POCs y PCBs

Según las recomendaciones de la Guía para el plan de vigilancia mundial de COPs (PNUMA 2007) la elaboración de las rectas de calibrado para la cuantificación en contaminantes en matrices alimentarias debería hacerse a partir de la contaminación de la matriz de interés a cada una de las concentraciones de calibración y sometiendo las muestras así contaminadas al mismo procedimiento de extracción y purificación que las muestras objeto de estudio.

De forma similar a la descrita en el apartado anterior y partiendo de alícuotas de las mismas muestras de leche (con niveles muy bajos de contaminación con HCB y PCB 153) se procedió a su contaminación con la mezcla de POCs o PCBs en acetona para conseguir las concentraciones que se usarían en la recta de calibrado, desde 0.05 ng/ml hasta 50 ng/ml. Igualmente se añadió cada una de estas estas alícuotas un volumen de 100 µl de la mezcla de estándares internos a 100 µg/ml en acetona. Se procedió a continuación a la extracción de cada una de las alícuotas por el procedimiento descrito más adelante. Los extractos obtenidos se alicuotearon en viales de cromatografía con inserto y se guardaron congelados a -20°C para su uso durante todos los análisis de COPs de esta Tesis Doctoral.

4.2.4. Preparación de rectas de calibrado de As, Cd, Hg y Pb

Se utilizó como solución madre un estándar multi-elemento 1000 mg/l (Std. 3 PerkinElmer Pure Plus) que contiene todos los elementos estudiados. Todas las soluciones patrones para las rectas de calibrado entre 2 ng/ml y 7 ng/ml se prepararon a partir de ella por simple dilución con agua ultrapura Milli-Q. Las rectas de calibrado se prepararon a diario.

4.3. Preparación de las muestras

4.3.1. Preparación de las muestras de leche para el análisis de COPs

4.3.1.1. Extración

Para la extracción de POCs y PCBs en leche se utilizó el método de **extracción por reparto** descrito en la Norma europea EN 1528-2:1996 para la determinación de pesticidas y bifenilos policlorados en alimentos grasos.

A 100 g de leche se le añadieron 50 ml de una mezcla 2:1 (v/v) de n-hexano y acetona en un vaso de precipitado de 1000 ml. Se homogenizó durante 4 minutos y se permitió que las fases se separaran. La fase superior - orgánica - se decantó en un embudo de decantación que contenía 50 ml de una disolución de sulfato sódico. Se añadieron al vaso otros 50 ml de la mezcal 2:1 de n-hexano-acetona y se decantaron en el embudo para asegurar la transferencia cuantitativa de la fase orgánica. El embudo de decantación se cerró y se agitó vigorosamente durante 30 sg. Se colocó en su soporte y se dejaron separar las fases, desechando la fase inferior acuosa (Figura 2A).

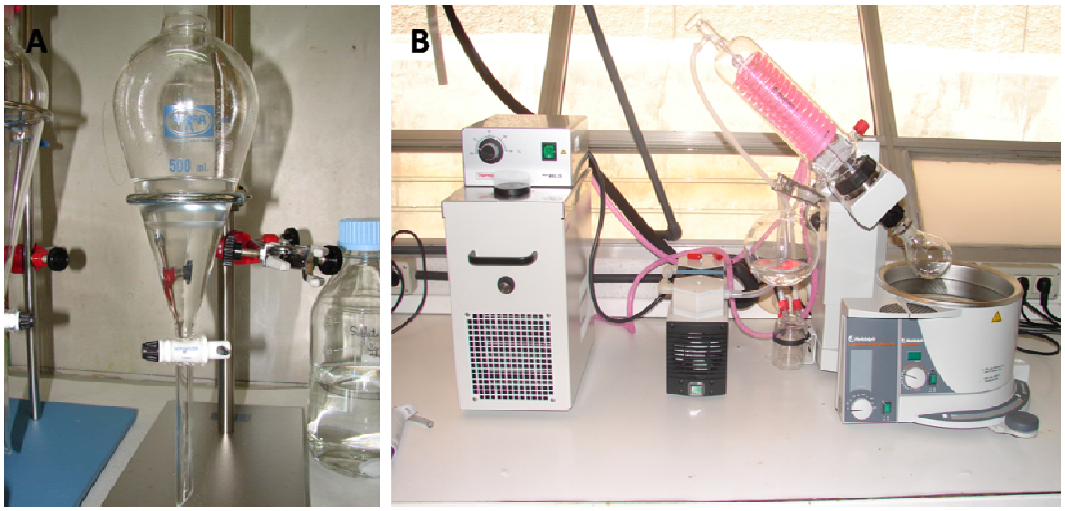

Figura 2. (A) Embudo de decantación con separación de fases acuosa (inferior) y orgánica (superior) conteniendo los residuos de POCs y PCBs. **(B)** Rotavapor utilizado para la concentración de la fase orgánica hasta un volumen de 1 ml.

Al embudo conteniendo la fase orgánica se le añadieron otros 500 ml de solución de sulfato sódico, agitándose vigorosamente y dejando nuevamente separar las fases y eliminando la fase inferior acuosa, pero esta vez dejando que quedaran aproximadamente 2

ml de la misma. En este punto se hacía girar el embudo de decantación sobre su eje para eliminar toda el agua de las paredes del mismo. Cuando toda el agua se había posado se dejó salir el resto de la fase acuosa.

La fase orgánica remanente en el embudo de decantación se hizo pasar a través de una columna cromatográfica con disco de vidrio poroso conteniendo 20 g de sulfato sódico, recogiéndolo en un matraz de rotavapor de fondo redondo. El eluato recogido se evaporó en el rotavapor a 50°C bajo presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 1 ml (Figura 2B).

El concentrado obtenido se recogió y se transfirió a un tubo de vidrio, y el fondo del matraz del rotavapor se lavó 3 veces con 1 ml de n-hexano, que se transfirieron al mismo tubo. Los 4 ml así obtenidos se evaporaron a sequedad bajo corriente de nitrógeno (Figura 3) y el residuo seco fue redisuelto en 2 ml de diclorometano que se sometieron a purificación, tal y como se describe en el siguiente apartado.

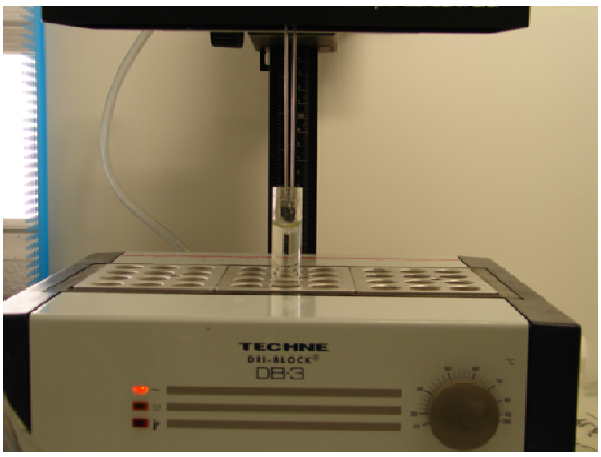

Figura 3. Evaporación a sequedad bajo corriente suave de nitrógeno del concentrado obtenido en el rotavapor más el disolvente utilizado para la limpieza de las paredes del matraz.

4.3.1.2. Purificación

Debido al alto contenido de grasa en la leche, la limpieza de los extractos representa un reto importante. Para la purificación de los extractos de leche conteniendo los residuos de POCs y PCBs se utilizó el método de **cromatografía de permeación en gel (GPC)** descrito en la Norma europea EN 1528-3:1996 para la determinación de pesticidas y bifenilos policlorados en alimentos grasos. Este método ha demostrado ser aplicable para la determinación de 24 plaguicidas organoclorados y metabolitos, bencenos clorados y para los indicadores de PCBs. La GPC es una técnica muy efectiva para separar los residuos a analizar a partir de un exceso de lípidos, que en el caso de la leche se co-extraen junto con los residuos de contaminantes. La GPC cubre un rango de compuestos particularmente amplio. Por esta razón el eluato de la GPC contendrá también, en caso de estar presentes en la muestra, otros pesticidas y

contaminantes además de los ya mencionados, tales como fenoles, plaguicidas organofosforados o piretroides.

Para el procedimiento de GPC los residuos de POCs y PCBs disueltos en 2 ml de diclorometano (DCM) (apartado 4.3.3.1.) se dividieron en dos partes alícuotas de 1 ml, que fueron individualmente purificadas haciéndolas pasar a través de una columna de FDVB a un flujo constante de 1,6 ml / min de diclorometano, disolvente utilizado como fase móvil (Figura 4).

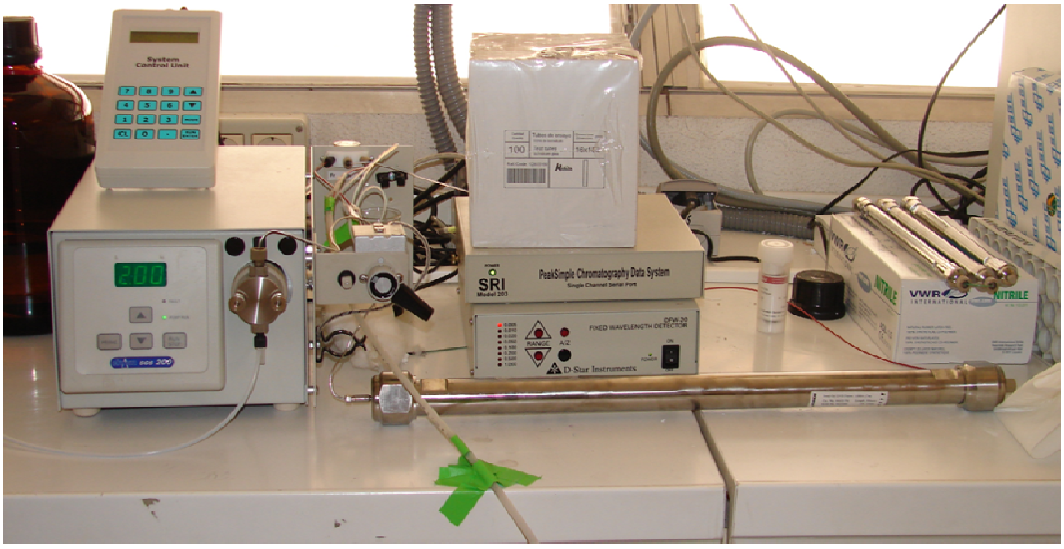

Figura 4. Sistema de GPC utilizado para la purificación de los extractos de leche.

Las condiciones de operación del GPC fueron establecidas en experimentos previos de optimización de la GPC, realizados con grasa de queso extraída de 100 gr de queso tipo Camembert por el método de Soxhlet (ver apartado 4.3.2.2.).

La grasa obtenida fue fortificada con 10 ppm de metoxicloro (met), perileno (per) y ftalato (fta), sometida a concentración por rotavaporación bajo presión reducida a 50°C y disuelta en 1 ml de diclorometano fue inyectada en el sistema de GPC, generando el cromatograma que se muestra en la Figura 5A. Se comprobó como los primeros 22 ml contenían la grasa de queso y los 14 ml siguientes los diferentes contaminantes. Se recogió la fracción que contenía los contaminantes, se concentró hasta 1 ml de diclorometano y se volvió a inyectar, comprobándose que se eliminaba más del 95% de la grasa (Figura 5B)

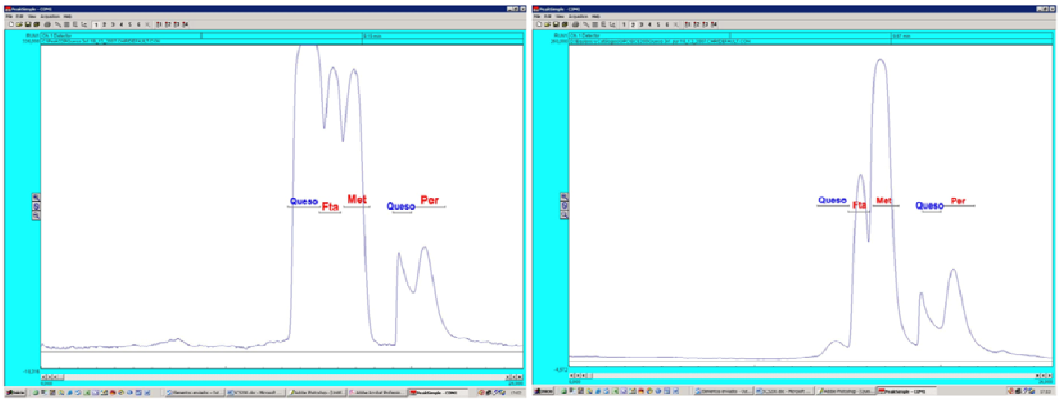

Figura 5. (A) Cromatograma mostrando la separación con el sistema de GPC de la grasa de queso de los contaminantes con los que fue fortificada. **(B)** Cromatograma de una segunda inyección en el sistema de GPC del eluido mostrando como se elimina más del 95% de la grasa.

Por consiguiente, los primeros 22 ml de eluido fueron descartados y los siguientes 14 ml, que contenían los residuos de COPs, se recogieron en un matraz de rotavapor. Una vez cromatografiadas ambas alícuotas, ambas fracciones de 14 ml conteniendo los COPs fueron combinadas en el mismo matraz y se evaporaron en el rotavapor a 50°C bajo presión reducida hasta dejar una pequeña cantidad de un residuo aceitoso. Este residuo se recuperó mediante disolución en diclorometano. Las paredes del matraz se lavaron 3 veces con 1 ml de diclorometano que se combinaron con el anterior. Los 4 ml resultantes se sometieron a concentración bajo corriente suave de nitrógeno hasta un volumen final de 1 ml de DCM, que se sometió a una nueva purificación por GPC, obteniéndose así una nueva fracción de 14 ml de diclorometano conteniendo los COPs. Esta fracción se evaporó a sequedad bajo corriente suave de nitrógeno y el residuo se disolvió con 200 µl de ciclohexano que se transfirieron a viales de cromatografía con inserto para pequeños volúmenes para su utilización en el análisis por GC-MS.

4.3.2. Preparación de la muestras de queso para el análisis de COPs

4.3.2.1. Homogenización y Liofilización

Previamente a la extracción, las muestras de queso fueron descongeladas y se pesaron 20 gramos de queso en un vaso de precipitado tarado. Se le añadieron 5 ml de agua lavada con n-hexano por cada gramo de queso añadido. La mezcla anterior fue pasada por el dispersador hasta conseguir una mezcla homogénea (Figura 6). El vástago del dispersador fue lavado con agua destilada y 3 veces con n-hexano para evitar contaminaciones cruzadas entre muestras. La papilla resultante se congeló a -86°C durante al menos 5 horas.

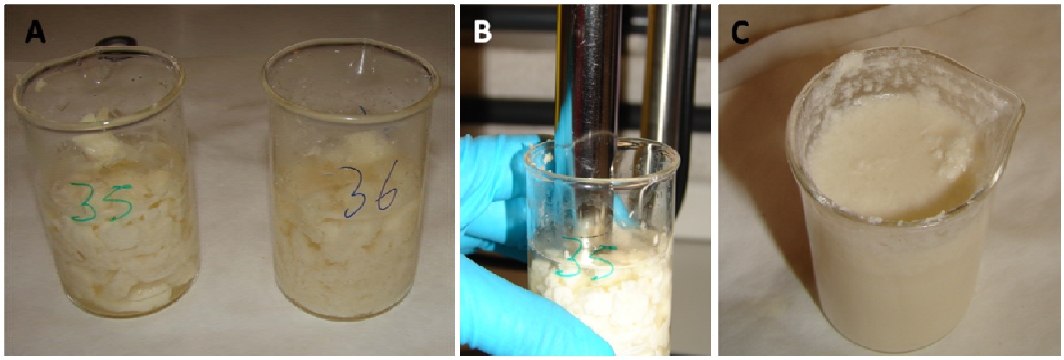

Figura 6. (A) Muestras de queso a las que se les añadieron 5 ml/g de agua lavada con n-hexano. **(B)** Homogenización con el dispersador y **(C)** Papilla de queso resultante.

La papilla de queso congelada se sometió a un proceso de liofilización durante un mínimo de 24 horas (Figura 7), y la muestra liofilizada obtenida fue utilizada para la extracción de COPs.

Figura 7. (A) Equipo de liofilización utilizado. **(B)** Muestras de queso durante el proceso de liofilización y **(C)** Muestras liofilizadas.

4.3.2.2. Extracción

Siguiendo las recomendaciones de la Norma europea EN 1528-2:1996 para la determinación de pesticidas y bifenilos policlorados en alimentos grasos, la extracción de POCs y PCBs de las muestras de queso se hizo por un método de **extracción con Soxhlet**. En nuestro caso utilizamos un equipo FOSS Soxtec Avanti 2055.

Se añadieron 2 gramos de queso liofilizado a un cartucho de extracción de celulosa de 33 x 80 mm, lavados con n-hexano y desecados en la estufa. Sobre el queso se añadieron 2 gramos de Celite® que fueron tapados con una torunda de algodón lavado con n-hexano. El equipo Soxtec de nuestro laboratorio permite procesar 6 muestras simultáneamente, ya que

posee otras tantas líneas separadas de trabajo, por lo que las muestras se procesaron en lotes de 6.

Las muestras se extrajeron con 50 ml de diclorometano. El equipo Soxtec se programó con una fase de ebullición del diclorometano a 60°C durante 30 minutos y una fase de enjuagado de 20 minutos. Se evitó la fase de eliminación del disolvente para evitar perder los analitos más volátiles en el proceso. Por lo tanto, prácticamente el total de los 50 ml de diclorometano, conteniendo la grasa del queso y los COPs, fueron recuperados y transferidos a un matraz de rotavapor. El recipiente de disolvente del equipo Soxtec fue lavado con 3 volúmenes de 15 ml de diclorometano que fueron combinados con los anteriores en el matraz del rotavapor

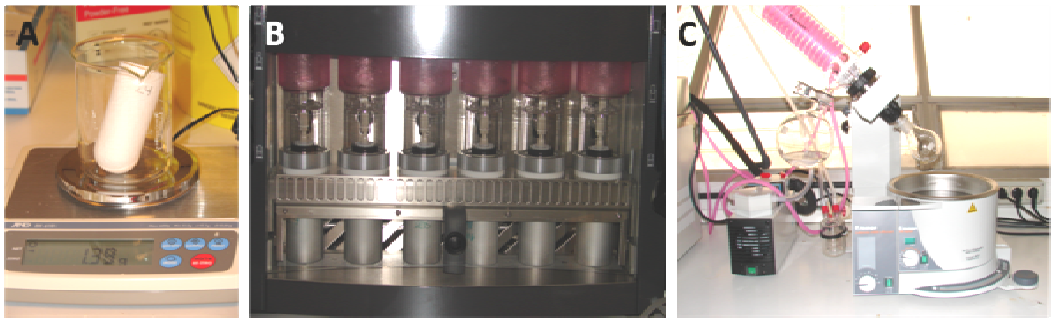

Figura 8. (A) Preparación de los cartuchos de extracción de celulosa **(B)** Equipo de extracción de grasas Soxtec **(C)** Rotavaporación del diclorometano conteniendo la grasa de queso y los COPs.

El diclorometano se evaporó en el rotavapor a 50°C bajo presión reducida hasta obtener un residuo oleoso en el fondo del matraz. Este residuo fue disuelto en 2 ml de diclorometano y el matraz fue lavado con 3 volúmenes de 2 ml de diclorometano que fueron combinados con los anteriores. La muestra combinada así obtenida fue concentrada bajo corriente suave de nitrógeno hasta un volumen de 3 ml, que se sometieron a purificación, tal y como se describe en el siguiente apartado.

4.3.2.3. Purificación

Los extractos de queso fueron sometidos a un proceso de purificación mediante **cromatografía de permeación en gel (GPC)**, según recomienda la Norma Europea EN 1528-3:1996 para la determinación de pesticidas y bifenilos policlorados en alimentos grasos.

El procedimiento fue muy similar al descrito en el apartado 4.3.1.2. para la purificación de muestras de leche. En este caso los residuos de POCs y PCBs, junto con la grasa, que se habían disuelto en 3 ml de diclorometano, se dividieron en tres partes alícuotas de 1 ml. Estas alícuotas fueron individualmente purificadas haciéndolas pasar a través de una columna de

FDVB a un flujo constante de 1,6 ml/min de diclorometano, disolvente utilizado como fase móvil. De cada cromatografía se desechó el eluido de los primeros 22 minutos y se recuperó el de los siguientes 14 minutos, tal y como se muestra en la Figura 5. Los eluidos de las tres cromatografías se combinaron y se concentraron hasta 1 ml bajo corriente suave de nitrógeno. Esta muestra de 1 ml se sometió a una nueva GPC, de nuevo desechando el eluido de los primeros 22 minutos y recuperando el eluido de los siguientes 14 minutos. Este eluido se evaporó hasta sequedad bajo corriente suave de nitrógeno y el residuo se disolvió con 200 µl de ciclohexano que se transfirieron a viales de cromatografía con inserto para pequeños volúmenes para su utilización en el análisis por GC-MS.

4.3.3. Preparación de muestras de leche y queso para el análisis de CIPs

Antes del proceso de mineralización para la determinación de elementos inorgánicos las muestras de queso fueron homogenizadas y liofilizadas de la manera descrita en el apartado 4.3.2.1., y las muestras de leche, previamente congeladas, fueron también liofilizadas por el mismo procedimiento.

Se transfirieron 300 mg de leche o queso liofilizados a los vasos de Teflón® de la unidad de mineralización de muestras bajo presión asistida por microondas. Se añadieron también 1 ml de agua desionizada, 2 ml de HNO_3 y 5 ml de H_2O_2. El horno se programó en 3 etapas de 5 minutos cada una a 250W, 400W y 500W, respectivamente, seguidas de una etapa de 1 minuto a 600W y finalmente 10 minutos de venteo.

Figura 9. (A) Transferencia de la muestra liofilizada o material de referencia al vaso de Teflón® **(B)** Adición de HNO_3 y H_2O_2 y cierre hermético y **(C)** Digestión en horno microondas.

Tras refrigerar los viales digeridos durante 30 minutos en baño de agua a temperatura ambiente, el líquido transparente, inodoro, incoloro y homogéneo que se obtuvo fue diluido 1:50 v/v con agua desionizada MilliQ.

El material certificado de referencia, Fórmula de leche maternizada (NIST SRM 1846) fue igualmente digerido en el horno microondas usando el mismo procedimiento descrito para las muestras.

4.4. Análisis químico

4.4.1. Análisis de COPs

Los análisis cromatográficos para la determinación de COPs fueron realizados en un cromatógrafo de gases acoplado en tándem a un espectrómetro de masas de simple cuadrupolo Thermo-Finnigan TRACE DSQ GC/MS (Figura 10), tal y como ha sido previamente descrito (Petropoulou y cols., 2006; Luzardo y cols., 2009).

Figura 10. Cromatógrafo de gases acoplado a espectrómetro de masas utilizado en los análisis de COPs.

Para la separación cromatográfica se usó como fase estacionaria una columna capilar BPX5 (5% fenil metilpolisiloxano) de 30 m de longitud, 0.25 mm de diámetro interno y un espesor de fase de 0.25 µm. Como fase móvil se usó helio a un flujo de 1 ml/min.

Las temperaturas del horno del cromatógrafo se programaron de la siguiente manera: inicialmente la temperatura fue de 80°C durante 1 min, seguido de un incremento de 10°C/min hasta alcanzar los 300°C, temperatura a la que permaneció durante 9 minutos más. En total cada carrera cromatográfica duró 30 minutos. En ese punto las compuertas traseras del horno se abrieron y el ventilador se puso en marcha permitiendo el enfriamiento de la cámara hasta 80°C, dejándolo preparado para un nuevo análisis. La temperatura del puerto de inyección split/splitless del cromatógrafo se programó a 250°C con el fin de facilitar la volatilización de todos los analitos objeto de estudio, incluidos aquellos con mayor número de átomos de cloro en su estructura. La temperatura de la línea de transferencia que conecta el cromatógrafo con el espectrómetro de masas se programó a 310°C.

Se inyectó un volumen de 2 µl de los estándares o muestras en modo splitless. Se realizaron 3 análisis cromatográficos por muestra, con el fin de obtener los espectros de masas en dos modos de ionización diferentes:

- Para los congéneres de PCBs 28, 52, 101 y 118 y para los POCs 4,4'-DDT, 4,4'-DDE, 4,4'-DDD y metoxicloro, los espectros de masas se obtuvieron en el ***modo de ionización por impacto electrónico (GC/EIMS) a 70 eV***, con una temperatura de la fuente de iones de 200°C.

- Para el resto de COPs incluidos en este estudio los espectros de masas se obtuvieron en el ***modo de ionización química negativa (GC/NCIMS), usando metano como gas de ionización***, a un flujo de 2.5 ml/min, en dos carreras cromatográficas diferentes. La primera se hizo para la obtención de datos correspondientes a los siguientes analitos: aldrina; dieldrina; endrina; heptacloro; *cis*-clordano; *trans*-clordano; *alfa* endosulfán; *beta* endosulfán; *alfa* hexaclorociclohexano; *beta* hexaclorociclohexano; lindano; *delta* hexaclorociclohexano; hexaclorobenceno. La segunda carrera cromatográfica en modo GC/NCIMS se realizó para la obtención de datos de los congéneres de PCBs nº 77; 81; 105; 114; 123; 126; 138; 153; 156; 157; 167; 169; 180 y 189

El espectrómetro de masas se programó para que realizara la adquisición de datos en el modo de monitorización de iones seleccionados (SIM). Con el fin de lograr la máxima sensibilidad para cada analito, la adquisición de datos se programó por segmentos de tiempo, de manera que en cada segmento se incluyera la adquisición de datos para un máximo de 2 analitos, si bien para la mayor parte de ellos la adquisición se hizo de forma individual.

Para el estudio de los tiempos de retención en columna de cada compuesto de interés, la selección de los iones a monitorizar y las abundancias relativas de los mismos, se hizo un estudio previo con patrones certificados individuales de cada analito. Los patrones se inyectaron en el cromatógrafo de forma individual bajo las mismas condiciones cromatográficas que se usarían posteriormente en el análisis de muestras y en ambos modos de ionización, con el fin de determinar cuales eran las condiciones óptimas de sensibilidad para cada uno de ellos. De esta manera se inyectó en el cromatógrado 2 µl de una solución preparada a 1 µg/ml en ciclohexano de cada analito o estándar interno utilizado en este estudio. La adquisición de datos del espectrómetro de masas se programó en este caso en el modo de barrido completo en rango de 50 a 600 m/z. Partiendo de los espectros de masas obtenidos se seleccionaron 3 iones característicos para cada analito. Se seleccionó como ión cualificador aquel que presentaba una abundancia del 100% y se calcularon las abundancias relativas de los iones seleccionados para confirmación y cuantificación con respecto a este. En la Tabla 25 se muestra el resumen de los datos cromatográficos de cada uno de los COPs y estándares internos incluidos en este estudio.

Tabla 25. Nombre del compuesto, tiempo de retención (t_R), modo de ionización, ión cualificador (T), ión de confirmación (Q_1), ión de cuantificación (Q_2) y abundancias relativas de los iones de confirmación y cuantificación (Q_1/T y Q_2/T), de todos los COPs y estándares internos incluidos en el estudio.

Compuesto	t_R (min)	Modo de ionización	T	Q_1 (Q_1/T %)	Q_2 (Q_2/T %)
Tetracloro xileno (IS)	10.80	GC/EIMS	244	242 (84.3)	246 (52.4)
α-Hexaclorociclohexano	11.75	GC/NCIMS	71	75 (66.7)	255 (13.5)
Hexaclorobenceno	11.83	GC/NCIMS	284	286 (61.5)	282 (52.7)
β-Hexaclorociclohexano	12.50	GC/NCIMS	71	75 (11.4)	255 (18.4)
γ-Hexaclorociclohexano	12.54	GC/NCIMS	71	75 (12.3)	255 (42.8)
δ-Hexaclorociclohexano	13.25	GC/NCIMS	71	75 (11.9)	255 (21.2)
PCB 28	13.70	GC/EIMS	256	258 (92.1)	260 (37.4)
Heptacloro	13.92	GC/NCIMS	300	266 (76.3)	232 (84.1)
PCB 52	14.30	GC/EIMS	220	292 (96.1)	255 (28.3)
Aldrina	14.65	GC/NCIMS	237	235 (70.5)	239 (67.4)
***trans*-clordano**	15.92	GC/NCIMS	410	266 (33.4)	232 (13.7)
PCB 101	16.00	GC/EIMS	326	324 (61.9)	328 (67.5)
***cis*-clordano**	16.17	GC/NCIMS	410	266 (56.3)	232 (38.7)
α-endosulfán	16.27	GC/NCIMS	242	372 (31.8)	410 (18.7)
4,4'-DDE	16.52	GC/EIMS	235	237 (42.5)	239 (9.8)
PCB 81	16.73	GC/NCIMS	292	290 (81.6)	294 (48.7)
PCB 77	16.93	GC/NCIMS	292	290 (78.7)	294 (50.3)
4,4'-DDD	17.02	GC/EIMS	235	237 (62.3)	165 (81.2)
***cis*-Heptacloro epóxido (IS)**	15.04	ambos	353	351 (48.2)	355 (70.9)
Endrina	17.16	GC/EIMS	237	239 (54.9)	235 (62.4)
PCB 118	17.21	GC/EIMS	326	324 (58.1)	328 (65.2)
PCB 123	17.29	GC/NCIMS	307	305 (77.3)	309 (52.4)
β-endosulfán	17.40	GC/NCIMS	406	242 (92.7)	306 (11.4)
PCB 114	17.51	GC/NCIMS	307	305 (81.0)	309 (45.9)
PCB 153	17.62	GC/NCIMS	360	362 (84.6)	358 (55.7)
PCB 105	17.82	GC/NCIMS	307	305 (78.6)	309 (53.4)
4,4'-DDT	18.10	GC/EIMS	227	226 (16.7)	228 (22.6)
PCB 138	18.10	GC/NCIMS	360	358 (56.7)	362 (82.9)
PCB 126	18.44	GC/NCIMS	326	324 (63.2)	328 (57.8)
PCB 167	18.72	GC/NCIMS	341	339 (58.2)	343 (60.2)
PCB 202 (IS)	18.93	GC/NCIMS	430	428 (88.5)	432 (57.2)
Metoxicloro	19.10	GC/EIMS	227	226 (16.1)	228 (22.6)
PCB 156	19.12	GC/NCIMS	341	339 (55.9)	343 (61.5)
PCB 157	19.25	GC/NCIMS	341	339 (63.2)	343 (60.9)
PCB 180	19.35	GC/NCIMS	394	398 (49.3)	360 (37.8)
PCB 169	19.79	GC/NCIMS	360	358 (44.1)	362 (71.2)
PCB 189	20.39	GC/NCIMS	394	392 (52.3)	396 (89.7)

Q_1/T y Q_2/T son los resultados de dividir la abundancia relativa de los iones de confirmación y de cuantificación por la abundancia del ión cualificador y de multiplicar el resultado por 100. Como criterio de identificación se consideró aceptable un porcentaje de incertidumbre menor del ± 20% del valor teórico de abundancia relativa.

Tabla 26. Nombre del compuesto, límite de cuantificación (LC), rango de linearidad y coeficiente de regresión (r^2) de todos los COPs y estándares internos incluidos en el estudio.

Compuesto	LC (ng/ml)	Rango lineal (ng/ml)	r^2
Tetracloro xileno (IS)	NA	NA	NA
α-Hexaclorociclohexano	0.001	0.001 – 20	0.999
Hexaclorobenceno	0.001	0.001 – 20	1.000
β-Hexaclorociclohexano	0.001	0.001 – 20	0.999
γ-Hexaclorociclohexano	0.001	0.001 – 20	0.998
δ-Hexaclorociclohexano	0.001	0.001 – 20	0.999
PCB 28	0.01	0.01 – 20	0.994
Heptacloro	0.001	0.001 – 20	0.997
PCB 52	0.01	0.01 – 20	0.974
Aldrina	0.001	0.001 – 20	0.998
***trans*-clordano**	0.01	0.01 – 20	0.998
PCB 101	0.001	0.001 – 20	0.991
***cis*-clordano**	0.001	0.001 – 20	0.995
α-endosulfán	0.01	0.01 – 20	0.999
4,4'-DDE	0.001	0.001 – 20	0.994
PCB 81	0.001	0.001 – 20	0.995
PCB 77	0.001	0.001 – 20	1.000
4,4'-DDD	0.01	0.01 – 20	0.987
***cis*-Heptacloro epóxido (IS)**	NA	NA	NA
Endrina	0.01	0.01 – 20	0.999
PCB 118	0.01	0.01 – 20	0.999
PCB 123	0.001	0.001 – 20	0.974
β-endosulfán	0.001	0.001 – 20	0.994
PCB 114	0.001	0.001 – 20	0.989
PCB 153	0.005	0.005 – 20	0.999
PCB 105	0.001	0.001 – 20	0.991
4,4'-DDT	0.01	0.01 – 20	0.999
PCB 138	0.01	0.01 – 20	0.997
PCB 126	0.001	0.001 – 20	0.983
PCB 167	0.001	0.001 – 20	1.000
PCB 202 (IS)	NA	NA	NA
Metoxicloro	0.01	0.01 – 20	0.995
PCB 156	0.001	0.001 – 20	0.956
PCB 157	0.001	0.001 – 20	0.992
PCB 180	0.005	0.005 – 20	1.000
PCB 169	0.001	0.001 – 20	0.965
PCB 189	0.001	0.001 – 20	1.000

Consideramos como límite de cuantificación (LC) un valor 5 veces superior al límite de detección (LD) de cada analito. Como se muestra en la Tabla 26 el LC fue de 0.01 ng/ml para el 4,4'-DDT, 4,4'-DDE, 4,4'-DDD, metoxicloro y PCBs 28, 52, 101, 118 y 138; de 0.005 ng/ml para los PCBs 153 y 180; y de 0.001 ng/ml para el resto de los analitos.

La cuantificación se basó en el factor resultante de dividir el área del analito entre el área del estándar interno y se realizó frente a una recta de calibrado de 6 puntos a partir de muestras de leche o queso fortificadas en un rango de concentraciones que fue desde el LC de cada analito hasta 20 ng/ml (ver apartado 4.2.3.). Para la cuantificación se usó el programa LCQuan versión 2.0 de ThermoFisher Scientific Corporation (San José, EE.UU.) (Figura 11).

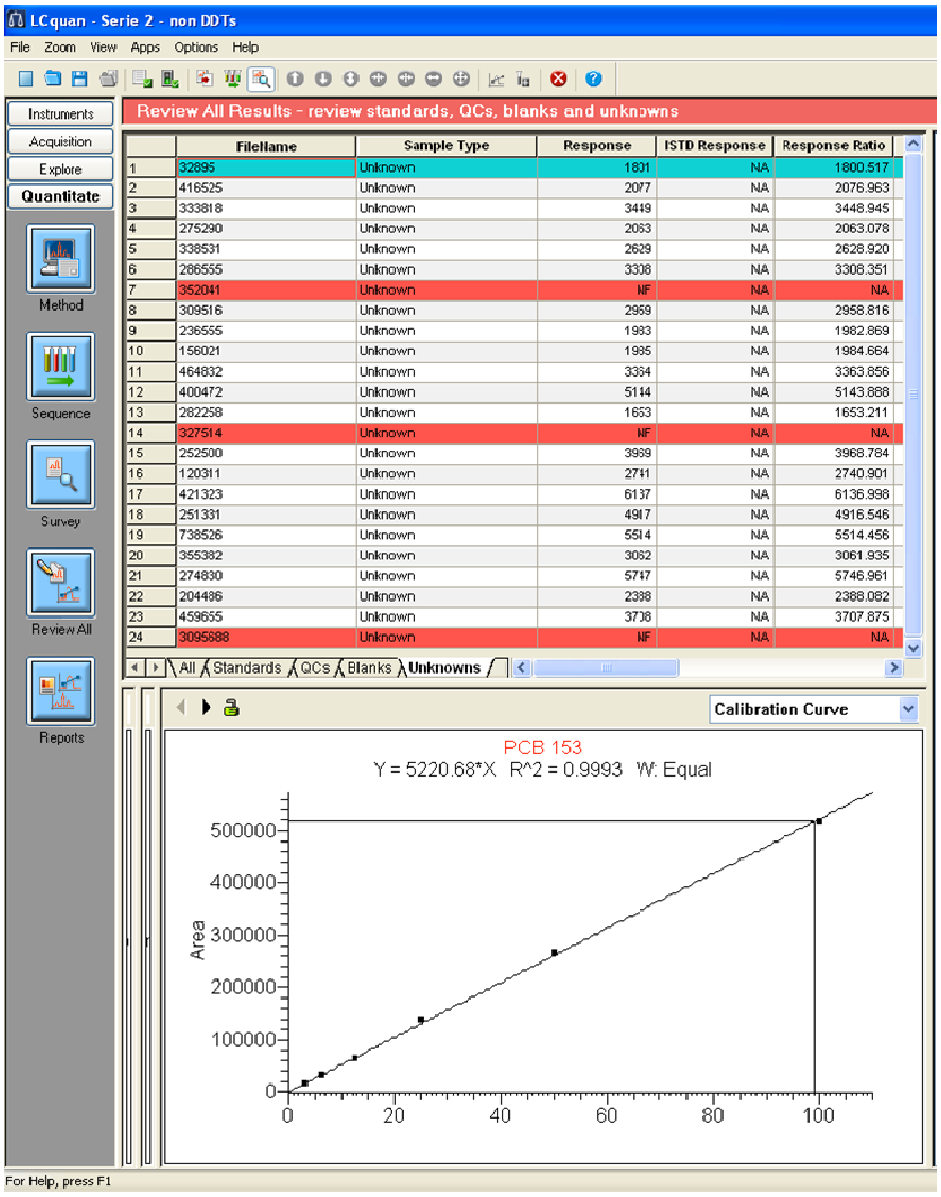

Figura 11. Pantalla del programa LCQuan 2.0 usado para la cuantificación de los analitos incluidos en este estudio.

Todas las concentraciones de analitos calculadas fueron ajustadas en relación con el contenido en lípidos de la muestra de la que procedían, y así los resultados se expresan en ng/g de grasa, siguiendo las recomendaciones de Guía para el plan de vigilancia mundial de COPs (PNUMA 2007).

En este trabajo expresamos los resultados de los contaminantes de forma individual, y también como sumatorios. Así, denominamos:

- Sumatorio de DDTs (∑DDTs) a la suma de las concentraciones de 4,4'-DDT, 4,4'-DDE y 4,4'-DDD.
- Sumatorio de ciclodienos (∑ciclodienos) a la suma de las concentraciones de aldrina, dieldrina, endrina, heptacloro.
- Sumatorio de hexaclorociclohexano (∑HCH) a la suma de las concentraciones de los isómeros α-, β-, γ-, y δ- del hexaclorociclohexano.
- Sumatorio de endosulfán (∑endosulfán) a la suma de las concentraciones de los isómeros α- y β- del endosulfán.
- Sumatorio de clordano (∑clordano) a la suma de las concentraciones de los isómeros *cis*- y *trans*- del clordano.
- Sumatorio de POCs (∑POCs) a la suma de las concentraciones de los 17 POCs incluidos en este estudio.
- Sumatorio de marcadores de PCBs (∑M-PCBs) a la suma de las concentraciones de los congéneres de PCBs nº 28, 52, 101, 118, 138, 153, y 180
- Sumatorio de PCBs análogos a las dioxinas (∑DL-PCBs) a la suma de las concentraciones de los congéneres de PCBs nº 77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169 and 189
- Sumatorio de PCBs (∑PCBs) a la suma de las concentraciones de todos los congéneres de PCBs incluidos en este estudio.

4.4.2. Análisis de CIPs

Los análisis para la determinación de CIPs fueron realizados con un sistema de espectroscopía de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente (ICP-OES) Perkin Elmer modelo Optima 2100 DV (Figura 12), tal y como ha sido previamente descrito (Nascimento y cols.)

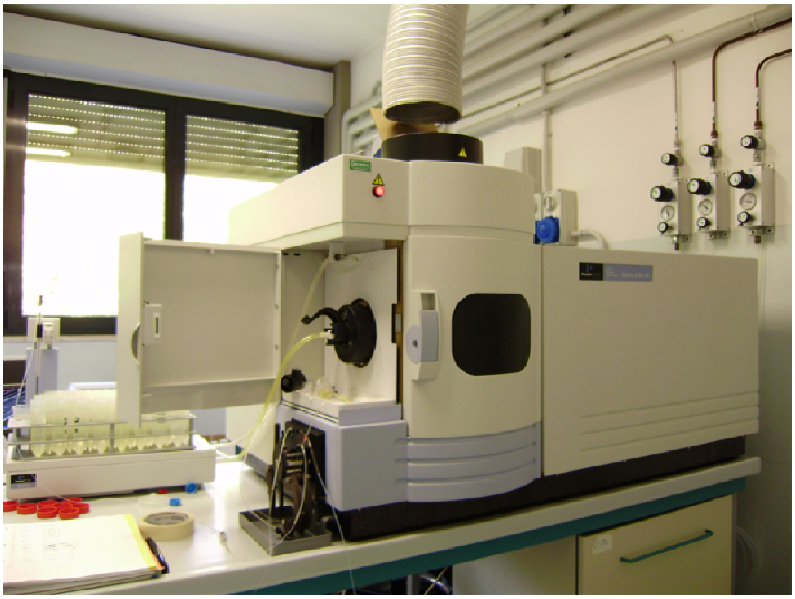

Figura 12. Espectroscopía de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente utilizado en los análisis de CIPs.

La evaluación de la estabilidad del plasma a corto y a largo plazo se realizó con una solución de leche digerida (1:50, v/v), que contenía 2.0 mg/l de Mg en HNO_3 al 2% (v/v). Para evaluar la estabilidad a corto plazo se realizaron 15 medidas consecutivas de la intensidad de la línea de Mg a 280.265 nm, con posterior análisis de la desviación típica relativa. Con el fin de establecer la estabilidad a largo plazo, la línea de emisión del Mg fue monitorizada durante 2 h, en el transcurso de las cuales se realizaron 8 medidas a intervalos de 15 min. Ambas pruebas se realizaron en la configuración axial del ICP-OES (AX-ICP-OES) con un caudal de gas de nebulización de 0,6 l/min y 1,3 kW de potencia aplicada, según lo sugerido por la literatura (Nascimento y cols.).

El equipo se ajustó utilizando un caudal de gas de nebulización de entre 0.3 y 1.1 l/min y una potencia desde 1,1 hasta 1,5 kW. Según se iban cambiando estos parámetros se evaluó la robustez del plasma utilizando el ratio de la señal Mg II/Mg I como diagnóstico. El plasma se consideró estable cuando la relación Mg II/Mg I fue superior o igual a 8.

El rango de linearidad estudiado fue de entre 2,0 y 70,0 µg/l para As, Cd, Hg y Pb. La curva de linearidad se obtuvo a partir de soluciones acuosas de estándares (n=3) o en leche digerida (n=3). Se comparó la pendiente de la curva para cada elemento (coeficiente angular) obtenida en agua y en leche digerida para evaluar la presencia de efecto matriz utilizando el

test de *t* de Student. Las cuentas por segundo (CPS) para cada concentración fueron medidas 3 veces y se utilizó la media para representar las curvas de linearidad.

En todos los análisis se utilizó una concentración de 1 mg/ml de litio (Li) y níquel (Ni) como estándares internos. Las condiciones de operación del ICP-OES se muestran en la Tabla 27.

Tabla 27. Condiciones de operación del ICP-OES

	Valor
General	
Potencia de la radiofrecuencia (W)	1300
Velocidad de absorción de muestra (ml/min)	1.5
Tiempo de estabilización (sg)	45
Número de replicados	4
Tiempo de integración (sg)	5
Tipo de nebulización	Flujo cruzado
Configuración axial	
Flujo de gas (l/min)	
Plasma	15.0
Auxiliar	0.5
Nebulizador	0.8
Longitud de onda de detección (nm)	
As	193.695
Cd	228.802
Hg	194.168
Pb	220.353

4.5. Cálculo de la Equivalencia de Toxicidad

La concentración de los congéneres individuales de DL-PCBs obtenidos para cada muestra, expresados en ng/g de grasa, fueron multiplicados por un factor de 1000 para convertirlos en pg/g de grasa, y a su vez multiplicados por el valor de TEF de cada uno de ellos (Tabla 8), según ha sido establecido por la Organización Mundial de la Salud (Ahlborg y cols., 1992; Van den Berg y cols., 2006).

Posteriormente todos los valores obtenidos fueron sumados para obtener el valor de equivalentes tóxicos de dioxinas (TEQs) correspondientes a los PCBs.

Ecuación 1:

$$TEQ_{i1}^{n} = C_i \, x \, TEF_i$$

Donde C_i representa la concentración de un congénere (i = 1 … i = n) y TEF_i su valor de equivalencia tóxica asociado.

Con el fin de poder comparar los valores obtenidos en este estudio con los valores de exposición a dioxinas de la población europea publicados por la EFSA (EFSA 2010) utilizamos para realizar los cálculos los valores de TEF revisados, que fueron publicados en 2006 (Van den Berg y cols., 2006)

En este trabajo expresamos los resultados de TEQs, tanto de forma individual para cada uno de los congéneres, como para el sumatorio y así denominamos sumatorio de TEQs de PCBs análogos a las dioxinas (∑TEQ-PCBs) a la suma de los TEQs correspondientes a los congéneres de PCB 77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169 y 189, tal y como se expresa en la Ecuación 1.

4.6. Análisis estadístico de los datos

Para el análisis estadístico de los datos obtenidos durante esta Tesis se empleó el Programa PASW Statistics v 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Debido a que los niveles de los CTPs medidos en muestras de leche y quesos no seguían una distribución normal, se expresan los datos en media y desviación estándar y en mediana, así como mostrando el rango (valores máximos y mínimos cuantificados).

Al ser los niveles de contaminantes variables continuas que no siguen una distribución normal, en los estudios de comparación entre grupos se han empleado tests no paramétricos (U de Mann-Whitney U y Kruskal Wallis). En el caso de variables continuas que seguían una distribución normal (por ejemplo, número de contaminantes por muestra) las comparaciones entre grupos se hicieron empleando el test de Student. Los análisis de comparación entre grupos de variables categóricas (por ejemplo, porcentaje de detección o no detección de un contaminante) se realizaron mediante χ^2. Valores de p menores de 0.05 se consideraron como estadísticamente significativos.

Resultados y Discusión

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Leche

Los resultados obtenidos en los análisis individuales de cada unas de las marcas de leche incluidas en este estudio (valor medio y rango de concentraciones encontradas para cada contaminante), se muestran en las tablas del **ANEXO I** de esta Tesis Doctoral. En este apartado de resultados presentamos los valores promedio obtenidos del estudio estadístico de cada serie de muestras.

1.1. PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS

1.1.1. Resultados

1.1.1.1. Presencia de residuos de POCs en 16 marcas de leche de producción convencional

En cuanto a la presencia de residuos de POCs en este grupo de muestras los resultados mostraron que el 100% de las marcas de leche analizadas presentaron algún residuo detectable de estos plaguicidas, siendo los más frecuentes el HCB (valor de mediana 2.22 ng/g grasa) y el *trans*-clordano (valor de mediana de 2.45ng/g grasa). Ambos pudieron medirse en el 100% de las muestras analizadas.

El número medio de residuos de POCs detectados en este grupo de leches fue de 9 (oscilando entre un número mínimo de 4 y un máximo de 14).

Tal y como se aprecia en la Tabla 28, en relación a los derivados del DDT, sólo se detectó el principal metabolito del DDT (4,4'-DDE) en las muestras de leche analizadas (alrededor del 81%), mientras que ni el DDT técnico (4,4'-DDT) ni el metabolito DDD (4,4'-DDD), fueron detectados en ninguna de las muestras analizadas. La concentración del 4,4'-DDE llegó a alcanzar concentraciones de 30 ng/g grasa en alguna muestra.

Es interesante destacar que no se detectó Metoxicloro en ninguna de las muestras de esta serie.

En cuanto a los derivados del HCH, los isómeros β-, α- y γ-HCH se encontraron presentes en un porcentaje similar de muestras (alrededor de 80, 88, y 70%, respectivamente),

si bien no estuvieron presentes siempre simultáneamente ni tampoco en las mismas concentraciones. Sin embargo, el porcentaje de muestras positivas para δ-HCH fue relativamente pequeño (alrededor del 19%). En cualquier caso, cabe señalar que en todas las muestras analizadas se detectó algún POC derivado del HCH (∑HCHs).

Otros POCs muy utilizados en el pasado y prohibidos en la actualidad, como es el caso de los ciclodienos (aldrina, *cis*-clordano, dieldrina, endrina y heptacloro) también se detectaron en las muestras de leche analizadas en este trabajo con una frecuencia del 27%, 87,5%, 68,8%, 18,8% y 87,5% respectivamente. Es interesante destacar que las concentraciones de dieldrina fueron particularmente elevadas, presentando valores de mediana 3.76 ng/g de grasa y llegando en alguna muestra a valores superiores a los 12 ng/g grasa.

En cuanto al endosulfán (isómeros α-y β-), un pesticida utilizado en España hasta hace poco tiempo, hay que mencionar que se detectó alguno de los dos isómeros en casi el 50% de las muestras analizadas

Tabla 28. Valores de media, mediana, frecuencia y rango (en ng/g grasa) de los POCs en la serie de marcas de leche comercial de producción convencional analizadas.

	Media ± DE	Mediana	Frecuencia de detección	Rango
4,4'-DDE	6.37 ± 7.32	4.85	81.30	0.00-30.22
4,4'-DDT	ND	-	-	-
4,4'-DDD	ND	-	-	-
Metoxicloro	ND	-	-	-
HCB	3.12 ± 2.48	2.22	100	0.39-10.06
α-HCH	1.20 ± 2.70	0.45	87.5	0.00-11.21
β-HCH	1.79 ± 1.82	1.44	81.30	0.00-7.37
γ-HCH	1.33 ± 2.33	0.58	68.80	0.00-9.28
δ-HCH	0.30 ± 1.08	0.00	18.80	0.00-4.35
α-endosulfán	1.03 ± 1.41	0.00	43.8	0.00-4.33
β- endosulfán	0.31 ± 0.87	0.00	37.5	0.00-3.53
***trans*-clordano**	2.80 ± 2.07	2.45	100	0.16-8.71
***cis*- clordano**	1.28 ± 0.96	0.96	87.5	0.00-3.98
Heptacloro	2.00 ± 3.41	1.65	87.5	0.00-7.77
Dieldrina	3.84 ± 3.56	3.76	68.8	0.00-12.43
Endrina	0.88 ± 2.55	0.00	18.8	0.00-10.08
Aldrina	0.35 ± 0.51	0.00	27	0.00-1.26
∑DDTs	6.37 ± 7.32	4.85	81.30	0.00-30.22
∑Ciclodienos	11.17 ± 8.91	8.25	100	0.75-32.90
∑HCH	4.62 ± 6.65	2.69	100	0.93-28.55
∑endosulfán	1.35 ± 1.61	0.50	50	0.00-4.61
∑clordano	4.08 ± 3.01	3.38	100	0.75-12.69
∑POCs	**20.26 ± 13.80**	**16.97**	**100**	**5.03-51.81**

Como era de esperar, los valores de media y mediana de los POCs cuantificados en esta serie de muestras estuvieron siempre por debajo de los LMRs establecidos para estas sustancias por la legislación europea.

En cualquier caso, es de destacar que la mediana de la concentración alcanzada por la suma de todas las clases de residuos de POCs (∑POCs) en este grupo de leches fue de aproximadamente 17 ng/g grasa, llegando hasta los 50 ng/g de grasa en algunas muestras.

1.1.1.2. Presencia de residuos de POCs en 10 marcas de leche de producción ecológica

Tabla 29. Valores de media, mediana, frecuencia y rango en (ng/g grasa) de los POCs en la serie de marcas de leche comercial de producción ecológica analizadas.

	Media ± DE	Mediana	Frecuencia de detección	Rango
4,4'-DDE	6.96±6.66	4.74	80	0.00-20.49
4,4'-DDT	ND	-	-	-
4,4'-DDD	ND	-	-	-
Metoxicloro	ND	-	-	-
HCB	3.41±1.60	3.67	100	0.92-5.64
α-HCH	0.29±0.23	0.27	80	0.00-0.74
β-HCH	0.50±0.59	0.41	60	0.00-1.86
γ-HCH	0.57±0.77	0.08	50	0.00-1.86
δ-HCH	0.15±0.21	0.00	40	0.00-0.51
α-endosulfán	0.10±0.31	0.00	10	0.00-1.00
β- endosulfán	ND	-	-	-
***trans*-clordano**	1.59±1.15	1.50	90	0.00-4.51
***cis*- clordano**	0.62±0.51	0.71	70	0.00-1.53
Heptacloro	0.79±0.55	1.14	70	0.00-1.23
Dieldrina	1.58±2.37	0.66	50	0.00-7.60
Endrina	ND	-	-	-
Aldrina	0.03±0.10	0.00	10	0.00-0.32
∑DDTs	6.96±6.96	4.74	80	0.00-20.49
∑Ciclodienos	4.63±3.56	3.57	100	1.23-13.64
∑HCH	1.50±0.59	1.38	100	0.68-2.45
∑endosulfán	0.10±0.31	0.00	10	0.00-1.00
∑clordano	2.22±1.58	2.27	90	0.00-6.04
∑POCs	**9.64±3.12**	**9.26**	**100**	**5.64-16.48**

En la serie de muestras de leche ecológica el número medio de residuos de POCs fue de 7 (oscilando entre un número mínimo de 5 y un máximo de 9).

De forma muy similar a lo encontrado en la serie anterior, ni el metoxicloro ni la endrina fueron detectados en ninguna de las muestras analizadas y sin embargo el 100% presentaron residuos de HCB (3.41 ± 1.60 ng/g grasa, valor de media). Otros plaguicidas también fueron detectados en un gran porcentaje de las muestras. Así, el *trans*-clordano (1.59 ± 1.15 ng/g grasa, valor de media) fue detectado en el 90%, y el α-HCH y 4,4'-DDE en aproximadamente el 80% de las muestras cada uno. Este último fue el único de los derivados del DDT que fue detectado en las leches ecológicas, con una concentración media de 6.96 ± 6.66 ng/g grasa.

Cabe destacar que la dieldrina fue cuantificada a una concentración media de 1.58 ± 2.37 ng/g grasa, estando presente en 5 de las 10 marcas de leche analizadas. Otros ciclodienos como el heptacloro o el *cis*-clordano también se detectaron frecuentemente (70%), pero a concentraciones más bajas. La aldrina solo fue detectada en un 10% de las muestras.

En cuanto al hexaclorociclohexano destaca el hecho de que en todas las muestras se pudo detectar alguno de sus 4 isómeros, si bien no estaban presentes siempre simultáneamente.

Tan sólo un 10% de las muestras presentaron α-endosulfán, mientras que ninguna presentó el isómero β-endosulfán a niveles por encima del LC.

En el caso de las leches ecológicas la suma de las concentraciones de POCs encontrados osciló entre 5.64 y 16.48 ng/g grasa, pero en ningún caso los residuos encontrados superaron el LMR establecido en la UE.

1.1.1.3. Estudio comparativo de la presencia de residuos de POCs en leches de producción convencional vs. leches de producción ecológica

Cuando se realizó la comparación entre los niveles de residuos de POCs entre ambas series de marcas de leche analizadas - producción convencional y producción ecológica - lo primero que llama la atención es que el número de residuos fue significativamente mayor (p = 0.05) en el grupo de las leches convencionales (aproximadamente 9 residuos por muestra de leche) que en el grupo de las leches ecológicas (7 residuos por muestra de leche).

En el grupo de los derivados del DDT no se observaron diferencias significativas entre ambos tipos de leche, ya que en ninguna muestra se encontraron residuos de 4,4'-DDT ni de 4,4'-DDD, y el único metabolito de este grupo que se encontró - el 4,4'-DDE - estaba presente con una frecuencia y a concentraciones medias similares en los dos grupos de muestras.

Tampoco fue significativa la diferencia en los niveles de Hexaclorobenceno (HCB) que fue detectado en el 100% de muestras de leche, tanto convencionales como ecológicas con valores de mediana de 2.22 y 3.67 ng/g grasa respectivamente.

Con respecto a los isómeros del HCH, hay que destacar que en este caso si fue significativamente mayor la cantidad del isómero β encontrada en las leches de producción convencional. No obstante la frecuencia de detección de este contaminante no alcanzó la significación estadística, al igual que el resto de los isómeros del HCH que presentaron frecuencias y concentraciones similares a las de las leches de producción ecológica. Ahora bien, cuando consideramos conjuntamente todos los derivados del HCH (∑HCH) destaca el hecho de que en ambos casos se detectó algún isómero del HCH en todas las muestras, siendo la concentración del sumatorio superior en las leches de producción convencional que en las ecológicas (*p*=0.009).

Tabla 30. Estudio comparativo de las concentraciones de POCs en leches de producción convencional *vs.* leches de producción ecológica.

	CONVENCIONALES		ECOLÓGICAS		
	Media ± DE		Media ± DE		*p*
Nº de POCs por muestra	9.18 ± 3.10		7.10 ± 1.37		0.05
	Mediana (ng/g grasa)	**Frecuencia**	**Mediana (ng/g grasa)**	**Frecuencia**	***p***
4,4-DDE	4.85	81.30	4.74	80	-
4,4-DDT	-	-	-	-	-
4,4-DDD	-	-	-	-	-
Metoxicloro	-	-	-	-	-
HCB	2.22	100	3.67	100	-
α-HCH	0.45	87.5	0.27	80	-
β-HCH	1.44	81.30	0.41	60	0.009
γ-HCH	0.58	68.80	0.08	50	-
δ-HCH	0.00	18.80	0.00	40	-
α-endosulfán	0.00	43.8	0.00	10	-
β- endosulfán	0.00	37.5	-	-	0.017
***trans*-clordano**	2.45	100	1.50	90	-
***cis*- clordano**	0.96	87.5	0.71	70	0.036
Heptacloro	1.65	87.5	1.14	70	0.010
Dieldrina	3.76	68.8	0.66	50	-
Endrina	0.00	18.8	-	-	-
Aldrina	0.00	27	0.00	10	-
∑DDTs	4.85	81.30	4.74	80	-
∑Ciclodienos	8.25	100	3.57	100	0.031
∑HCH	2.69	100	1.38	100	0.009
∑endosulfán	0.50	50	0.00	10	0.035 / 0.045
∑clordano	3.38	100	2.27	90	-
∑POCs	**16.97**	**100**	**9.26**	**100**	**0.003**

Cuando son significativas las diferencias, tanto de concentración como de frecuencia de aparición, se muestran los valores de p para ambas variables.

En el caso del endosulfán llama la atención que el isómero β fue detectado en un 37.5% de las muestras de leche de producción convencional, pero en ninguna de las de producción ecológica. Esto hace que cuando consideramos el ∑endosulfán, este sea significativamente superior en las leches de producción convencional. En cualquier caso las concentraciones de endosulfán encontradas en ambos tipos de leche fueron muy bajas (valores de mediana de 0.50 *vs* 0.00 ng/g grasa).

De forma similar al endosulfán, sólo encontramos diferencias significativas en uno de los isómeros del clordano, el isómero *cis*, que fue mayor en las leches de producción convencional que en las de producción ecológica. Esto repercute en el ∑clordano que, si bien no alcanza una significación estadística, si muestra una tendencia (p=0.068) a ser mayor en las leches de producción convencional que en las de producción ecológica (valores de mediana de 3.38 *vs.* 2.27ng/g grasa).

También el valor de mediana de las concentraciones de heptacloro fue significativamente superior en las leches de producción convencionales (1.65 *vs.* 1.14 ng/g grasa respectivamente).

En el resto de los ciclodienos incluidos en este estudio (aldrina, dieldrina y endrina) no se observaron diferencias cuando se consideraron por separado. Sin embargo, cuando se consideran conjuntamente, de nuevo la diferencia en concentraciones es significativamente superior en las leches de producción convencional (valores de mediana de 8.25 vs 3.57 ng/g grasa, p = 0.031). En la frecuencia de detección no existen diferencias, ya que en el 100% de las leches, tanto convencionales como ecológicas, se detectó algún residuo de aldrina, dieldrina o endrina.

Considerando conjuntamente todos los resultados podemos observar como el 100% de las muestras de leche analizadas (convencionales y ecológicas) presentaron algún residuo de POCs. A pesar de la enorme diferencia entre las medianas de concentración de ∑POCs totales de ambas leches, no hay diferencias significativas en cuanto a los niveles de carga total de POCs (p = 0.077) entre ambos grupos de leche.

1.1.1.4. Estimación de la ingesta de residuos de POCs en la población canaria a través del consumo de leche

Sobre la base de datos proporcionados por la Encuesta Nutricional de Canarias (ENCA 1998), hemos estimado la ingesta alimentaria de residuos de pesticidas organoclorados en la población de las Islas Canarias a través del consumo de leche.

Como se ha citado anteriormente, la ENCA pone de manifiesto que la población de las Islas Canarias tiene el mayor consumo de leche y productos lácteos en España (Serra Majem y cols., 2000b; Serra Majem y cols., 2000c). Así, los habitantes mayores de 10 años de este Archipiélago consumen un valor medio de 291.4 ml de leche/día. Sin embargo, cabe destacar que dicha ingesta es bastante mayor en niños menores de 10 años, que llegan a una ingesta

diaria media de 386 ml/día (Serra Majem y cols., 2000b). Por consiguiente hemos hecho la estimación de la ingesta diaria (IDE) en los dos grupos poblacionales por separado: el de los niños de hasta 10 años (Tabla 31) y el de los mayores de 10 años (Tabla 32).

Además, para aquellos POCs para los que ha sido establecido un valor de IDA hemos calculado qué porcentaje del mismo aporta el consumo de leche, en dos supuestos: (1) que el consumidor tome leche de producción convencional, y (2) que el consumidor tome leche de producción ecológica.

Tabla 31. Ingesta diaria estimada (IDE) de residuos de POCs (en ng/kg peso corporal) en niños a través del consumo de leche de producción convencional o leche de producción ecológica.

	CONVENCIONALES			ECOLÓGICAS		
	Promedio	IDE ng/kg p.c.	Porcentaje de la IDA	Promedio	IDE ng/kg p.c.	Porcentaje de la IDA
4,4-DDE	6.37	2.83	-	6.96	3.10	-
4,4-DDT	ND	-	-	ND	-	-
4,4-DDD	ND	-	-	ND	-	-
Metoxicloro	ND	-	-	ND	-	-
HCB	3.12	1.39	-	3.41	1.52	-
α-HCH	1.2	0.53	-	0.29	0.13	-
β-HCH	1.79	0.80	-	0.50	0.22	-
γ-HCH	1.33	0.59	0.59%	0.57	0.25	0.25%
δ-HCH	0.3	0.13	-	0.15	0.07	-
α-endosulfán	1.03	0.46	-	0.10	0.04	-
β- endosulfán	0.31	0.14	-	ND	-	-
***trans*-clordano**	2.8	1.25	-	1.59	0.71	-
***cis*- clordano**	1.28	0.57	-	0.62	0.28	-
Heptacloro	2	0.89	0.89%	0.79	0.35	0.35%
Dieldrina	3.84	1.71	0.57%	1.58	0.70	0.23%
Endrina	0.88	0.39	0.39%	ND	-	-
Aldrina	0.35	0.16	0.16%	0.03	0.01	0.01%
∑DDTs	6.37	2.83	0.03%	6.96	3.10	0.03%
∑Ciclodienos	11.17	4.97	4.97%	4.63	2.06	2.06%
∑HCH	4.62	2.05	-	1.50	0.67	-
∑endosulfán	1.35	0.60	0.01%	0.10	0.04	0.00%
∑clordano	4.08	1.81	0.36%	2.22	0.99	0.20%
∑POCs	**20.26**	**9.01**	-	**9.64**	**4.29**	-

Para los cálculos hemos utilizado el peso corporal promedio de los grupos de población considerados según datos de la ENCA (Encuesta Nutricional de Canarias 1998). Según este estudio el peso promedio de los niños canarios de hasta 10 años, sin distinguir entre sexos, es de 30.4 kg. Evidentemente a estas edades existe una gran variabilidad de pesos y tallas, por lo que hemos decidido establecer el corte en esta edad. Según esta misma fuente, un gran

porcentaje de la población canaria presenta sobrepeso (> 75% en los mayores de 55 años), siendo más acentuado en las mujeres. Por ello hemos utilizado el peso promedio de 70.1 kg para las personas mayores de 10 años, sin distinguir entre sexos, en lugar del peso estándar de 60 kg para los adultos en este tipo de estudios.

Tabla 32. Ingesta diaria estimada (IDE) de residuos de POCs (en ng/kg peso corporal) en la población canaria mayor de 10 años a través del consumo de leche de producción convencional o leche de producción ecológica.

	CONVENCIONALES			ECOLÓGICAS		
	Promedio	IDE ng/kg	Porcentaje de la IDA	Promedio	IDE ng/kg	Porcentaje de la IDA
4,4-DDE	6.37	0.93	-	6.96	1.01	-
4,4-DDT	ND	-	-	ND	-	-
4,4-DDD	ND	-	-	ND	-	-
Metoxicloro	ND	-	-	ND	-	-
HCB	3.12	0.45	-	3.41	0.50	-
α-HCH	1.2	0.17	-	0.29	0.04	-
β-HCH	1.79	0.26	-	0.50	0.07	-
γ-HCH	1.33	0.19	0.19	0.57	0.08	0.08
δ-HCH	0.3	0.04	-	0.15	0.02	-
α-endosulfán	1.03	0.15	-	0.10	0.01	-
β- endosulfán	0.31	0.05	-	ND	-	-
***trans*-clordano**	2.8	0.41	-	1.59	0.23	-
***cis*- clordano**	1.28	0.19	-	0.62	0.09	-
Heptacloro	2	0.29	0.29	0.79	0.12	0.12
Dieldrina	3.84	0.56	0.19	1.58	0.23	0.08
Endrina	0.88	0.13	0.13	ND	-	-
Aldrina	0.35	0.05	0.05	0.03	0.00	0.00
∑DDTs	6.37	0.93	0.01	6.96	1.01	0.01
∑Ciclodienos	11.17	1.63	1.63	4.63	0.68	0.68
∑HCH	4.62	0.67	-	1.50	0.22	-
∑endosulfán	1.35	0.20	0.00	0.10	0.01	0.00
∑clordano	4.08	0.59	0.12	2.22	0.32	0.06
∑POCs	**20.26**	**2.95**	-	**9.64**	**1.41**	-

1.1.2. Discusión

Como se ha afirmado anteriormente, la leche es uno de los alimentos de origen animal en el que se detecta COPs a mayores concentraciones, convirtiéndose desde este punto de vista en alimentos “de riesgo” para el consumidor (Focant y cols., 2002). Se ha de señalar que la mayoría de las marcas de leche de producción convencional (13 de las 15 incluidas en este estudio) y todas las marcas de leche de producción ecológica analizadas en el presente trabajo

se comercializan en todo el Estado Español y, de hecho, se producen en la península ibérica o en otras regiones europeas. Tales circunstancias hacen que nuestras estimaciones de exposición a CTPs de la población canaria a través del consumo de leche puedan hacerse extensivas al resto de la población española, lo que da mayor relevancia a este trabajo.

En cualquier caso y como era de esperar, la concentración de COPs encontrada en las marcas de leche evaluadas fue baja y siempre inferior a los LMR establecidos por las legislaciones española y europea (Diario Oficial de la Unión Europea, 1993 y 1994).

En lo referente a los niveles de residuos de POCs, nuestros resultados confirman el hecho de que en la actualidad es evidente una disminución muy importante en los niveles de residuos de POCs en leche en todo el mundo como consecuencia de su prohibición o restricción de uso (Nag y Raikwar, 2008). Así, en nuestro trabajo, ninguna muestra de las leches analizadas presentó residuos de 4,4'-DDT superiores al LD. Este resultado contrasta con los publicados por varios autores españoles (de la Riva y Anadon, 1991; Losada y cols., 1996), quienes detectaban niveles de DDT técnico (4,4'-DDT) en más del 10% de las muestras de leche del Noroeste español analizadas en los años 80 del siglo pasado. La no detección de este plaguicida en las muestras de leche analizadas en el presente trabajo, nos confirma que el nivel de contaminación por 4,4'-DDT del medio ambiente español ha disminuido drásticamente en los últimos años como consecuencia de la prohibición de su uso a principios de la década de los 70 del pasado siglo. Como era de esperar por lo descrito en la literatura científica, los resultados referidos a los niveles de residuos de 4,4'-DDE, el principal metabolito del 4,4'-DDT, fueron muy diferentes. Así mientras en las leches procedentes del Noroeste español en los años 80 sólo se detectó 4,4'-DDE en el 10% de las muestras analizadas (Losada y cols., 1996), en el presente trabajo este metabolito se detectó a niveles superiores al LC, en alrededor del 80% de las muestras analizadas, tanto en muestras de leche de producción convencional como ecológicas. Estos resultados se explican porque el plaguicida técnico que se aplicó (una mezcla de isómeros entre los cuales el más abundante era el 4,4'-DDT) sufre una lenta degradación en el ambiente hacia la forma más persistente de este plaguicida (4,4'-DDE) (Safe, 1994; Ecobichon, 2000). Por ello los niveles de este metabolito en los seres vivos se emplean para evaluar la exposición crónica y lejana en el tiempo a DDT técnico. En las muestras de leches comerciales consumidas habitualmente por la población canaria el 4,4'-DDE se cuantificó en niveles de mediana que rondaban los 4.8 ng/g de grasa, tanto para leches convencionales como para ecológicas. La existencia de niveles similares de residuos de 4,4'-DDE en los dos tipos de leche es esperable ya que la contaminación por este metabolito del DDT no depende del uso actual de DDT sino de los niveles de contaminación ambientales existentes (aguas, suelos, etc.) en las zonas de producción de las leches. En cualquier caso estos niveles de residuos de 4,4'-DDE son similares a los descritos en muestras de leches de otros países occidentales (U.S. Total Diet Study, 2001). Sin embargo, en países no occidentales o en vías de desarrollo, en los cuales la prohibición o restricción de uso del plaguicida DDT no existe o no es efectiva, la situación es muy diferente. Por ejemplo, tanto el 4,4'-DDE como el 4,4'-DDT se detectan habitualmente en el 100% de las leches y otros productos lácteos comercializados en China, Ghana e India (Zhang y cols., 2006; Darko y Acquaah, 2008; Nag y Raikwar, 2008). Además en leche y productos lácteos de estos países, tanto el 4,4'-DDE como el 4,4'-DDT se detectan a niveles muy elevados. Así por ejemplo, en muestras de leche de India, se

cuantificaron niveles medios de 4 µg/kg y 5 µg/kg, para 4,4'-DDT y 4,4'-DDE, respectivamente, resultados que sugieren un uso reciente y continuado del plaguicida DDT.

Con respecto a otros POCs, la situación parece ser similar. Así, en 2008, los valores medios de lindano (isómero γ del HCH) en muestras de leche de vaca de India alcanzaron valores de 10 µg/kg (Nag y Raikwar, 2008), mientras que los valores medios de lindano cuantificados en las leches convencionales comercializadas en las Islas Canarias fueron de, aproximadamente, 0.005 µg/kg (0.57 ng/g de grasa). En cualquier caso, estos valores de lindano son más altos que los descritos en el Estudio de Dieta Total de Estados Unidos en 2001 (0.00002 µg/kg). Se ha de reseñar la inexistencia de diferencias en los niveles de lindano entre leches convencionales y ecológicas. Los otros isómeros del HCH (fundamentalmente α, β, y en menor proporción el isómero δ) también se detectaron en las muestras de leche analizadas. En este caso los niveles del β-HCH presentaron valores significativamente más elevados en las leches de producción convencional que en aquellas de producción ecológica. Finalmente, se ha de destacar que el 100% de las muestras de leches (ecológicas y convencionales) presentaron niveles detectables de algún isómero del HCH (∑HCH) y que los niveles de HCH en su conjunto (∑HCH) fueron mayores en las leches de producción convencional que las ecológicas. Este resultado es relevante porque el derivado de HCH más utilizado, el lindano (γ-HCH), estuvo permitido para diferentes usos hasta épocas relativamente recientes, por lo que la contaminación presentada por estas leches puede no provenir solamente de la contaminación ambiental de fondo, sino también de un uso reciente del plaguicida.

De forma similar, y a pesar de que todas las leches analizadas (tanto ecológicas como convencionales) presentaban algún residuo de POC del grupo de los ciclodienos, las leches de producción convencional mostraron niveles globales de contaminación por ciclodienos (∑ciclodienos) mayores que los encontrados en las leches de producción ecológica. Dado que todos los POCs incluidos en el grupo de los ciclodienos (clordano, heptacloro, dieldrina, endrina y aldrina) están prohibidos desde hace décadas en nuestro país y en los países de la Unión Europea, estos niveles de contaminación se corresponden con la exposición ambiental de los animales productores a estos compuestos.

Se ha de destacar que todas las muestras analizadas (convencionales y ecológicas) presentaron niveles detectables de HCB, lo que confirma la ubicuidad y persistencia de este contaminante organoclorado. Ha de resaltarse que los niveles medios de HCB cuantificados en las muestras comercializadas en Canarias (108.85 ng/kg o 3.12 ng/g de grasa) fueron inferiores a los descritos en el Estudio de Dieta Total de Cataluña en 2005 (869.3 ng/kg). De forma similar a lo descrito para el 4,4'-DDE, no existieron diferencias con respecto a los niveles de HCB entre las leches de producción ecológica y las de producción convencional, lo que indica el origen ambiental e inevitable de la contaminación por este compuesto.

Se ha de resaltar la importancia del estudio de los residuos de endosulfán por ser éste el último de los POCs en ser prohibido en España. Este hecho se constata en nuestros resultados, ya que el isómero β se detecta en una mayor proporción de leches convencionales que ecológicas y la carga total de endosulfán en leche (∑endosulfán) es mayor también en las convencionales que en las ecológicas. Todo ello indica una exposición ambiental reciente a

este POC por parte de los animales productores en el caso de la producción convencional de leche.

Finalmente, se debe subrayar el hecho de que las leches procedentes de producción convencional mostraron una mayor carga de POCs (∑POCs) en su conjunto que las leches procedentes de productores ecológicos.

Con el ánimo de apreciar la importancia real de la exposición de la población de este Archipiélago a POCs a través de la leche, realizamos una estimación de la IDE de estos contaminantes empleando los resultados de consumo de leche obtenidos en la Encuesta nutricional de Canarias. Debido a que estos compuestos son contaminantes ambientales ubicuos era de esperar que las IDEs fueran similares para los consumidores de leches ecológicas y para aquellos que consumen leches de producción convencional. Sin embargo tal asunción solo fue cierta en el caso de los POCs derivados del DDT y el HCB, ya que, en general, las IDEs fueron mayores para los consumidores de leche convencional que para los consumidores de leches procedentes de ganaderías ecológicas certificadas. Así por ejemplo la IDE de HCHs (∑HCH) es más de tres veces mayor en consumidores de leches convencionales que en consumidores de leches ecológicas. Y lo que es más preocupante, la IDE de endosulfán (∑endosulfán) es unas 200 veces superior en adultos que consumen leches de producción convencional cuando éstos se comparan con adultos que consuman leches ecológicas. En cualquier caso, se ha de subrayar que en ningún caso la ingesta de POCs a través de la leche supone un porcentaje relevante de la IDA (siempre menor del 2%) en el caso de la población adulta. Sin embargo y dado que la población infantil de las Islas Canarias presenta un consumo de leche notablemente mayor que el de la población adulta, en el presente trabajo se ha realizado una estimación de la exposición de los niños de las Islas a POCs a través de la leche. Nuestros resultados muestran que para la población infantil la IDE de POCs por consumo de leche supone un porcentaje mayor de la IDA que para los adultos. De especial gravedad es el caso de los ciclodienos en el que la ingesta solo de leche aporta casi el 5% del total de la IDA, porcentaje que puede considerarse muy elevado al provenir de un único grupo de alimentos. Otro dato que quisiéramos destacar es el hecho de que, aún siendo en general baja la IDE de POCs a través de la leche, es aún menor (casi la mitad en la mayoría de los casos) si la leche que se consume es de producción ecológica.

1.2. BIFENILOS POLICLORADOS

1.2.1. Resultados

1.2.1.1. Presencia de residuos de PCBs en 16 marcas de leche de producción convencional

En cuanto a la presencia de PCBs en leches comerciales de producción convencional, presentaremos el análisis de resultados en tres bloques diferenciados: (1) los resultados de los PCBs marcadores de exposición (M-PCBs); (2) los PCBs análogos a las dioxinas (DL-PCBs), es decir aquellos para los que la OMS ha fijado un valor de TEF (Van den Berg y cols., 2006) y (3) los equivalentes de toxicidad para los PCBs análogos a las dioxinas (TEQ-PCBs).

Tabla 33. Valores de media, mediana, frecuencia y rango (en ng/g grasa) de los PCBs en la serie de marcas de leche comercial de producción convencional analizadas.

	Media ± DE	Mediana	Frecuencia de detección	Rango
PCBs MARCADORES DE EXPOSICIÓN				
PCB 28	ND	-	-	-
PCB 52	ND	-	-	-
PCB 101	0.28 ± 0.38	0.09	62.5	0.00-1.21
PCB 118	0.13 ± 0.22	0.00	31.3	0.00-0.55
PCB 138	ND	-	-	-
PCB 153	3.88 ± 4.07	2.28	93.8	0.00-15.00
PCB 180	4.77 ± 14.85	0.75	68.80	0.00-60.14
∑M-PCBs	**9.07 ± 17.05**	**3.76**	**100**	**1.23-71.55**
PCBs ANÁLOGOS A LAS DIOXINAS				
PCB 77	0.13 ± 0.20	0.00	31.3	0.00-0.60
PCB 81	0.07 ± 0.16	0.00	18.8	0.00-0.46
PCB 105	ND	-	-	-
PCB 114	ND	-	-	-
PCB 118	0.13 ± 0.21	0.00	31.3	0.00-0.55
PCB 123	ND	-	-	-
PCB 126	0.11 ± 0.20	0.00	25	0.00-0.60
PCB 156	0.05 ± 0.10	0.00	25	0.00-0.34
PCB 157	0.04 ± 0.14	0.00	12.5	0.00-0.55
PCB 167	0.17 ± 0.31	0.00	31.3	0.00-0.98
PCB 169	0.08 ± 0.18	0.00	25	0.00-0.70
PCB 189	0.03 ± 0.07	0.00	25	0.00-0.27
∑DL-PCBs	**0.83 ± 1.07**	**0.50**	**68.8**	**0.00-4.07**
PCBs TOTALES				
∑PCBs	**9.77 ± 16.82**	**4.58**	**68.8**	**1.64-71.55**

- ***PCBs marcadores de exposición (M-PCBs)***

La concentración media y el rango, en ng/g grasa de PCBs marcadores en cada una de las 16 marcas comerciales de producción convencional puede verse en la tabla 3 del anexo I de esta Tesis Doctoral.

Llamó nuestra atención, que en todas las muestras de leche de esta serie se detectó al menos uno de los 7 M-PCBs. El número medio de M-PCBs detectados en las 16 marcas de leche convencional fue de aproximadamente 3 (siendo como mínimo 1 en las leches con menos M-PCBs y hasta 4 en las leches con más número de M-PCBs).

Tal y como se muestra en la tabla 33, los M-PCBs más frecuentemente encontrados en esta serie de leches fueron el PCB 153, detectado en cerca del 94% de las muestras (valor medio aproximado de 3.9 ng/g grasa y de mediana de 2.3 ng/g de grasa) y el PCB 180, detectado en aproximadamente el 69% de las muestras (valor medio aproximado de 4.8 ng/g grasa y de mediana de 0.75 ng/g de grasa). Por otro lado, el PCB 101 se encontró en el 62,50% de las muestras y el PCB 118, el menos frecuentemente detectado, se encontró en el 31% de las muestras. Por el contrario, los PCBs marcadores 28, 52 y 138, no se detectaron en ninguna de las muestras de leche comercial convencional analizadas.

Cabe destacar que considerando el total de PCBs marcadores (∑MPCBs) en leches comerciales de producción convencional, se alcanzan niveles de mediana cercanos a 4 ng/g de grasa, con muestras que llegaron a alcanzar más de 70 ng/g de grasa.

- ***PCBs análogos a las dioxinas (DL-PCBs)***

La concentración media y el rango, en ng/g grasa de DL-PCBs en cada una de las 16 marcas comerciales de producción convencional puede verse en la tabla 4 del anexo I.

En cuanto a la presencia de DL-PCBs en esta serie de leches, hay que destacar que aproximadamente el 69% de las muestras analizadas presentaron alguno de los congéneres y que, por el contrario en 5 muestras (31.25% de las muestras de leche de producción convencional analizadas) no se detectó ninguno de los congéneres de DL-PCBs.

El número medio de DL-PCBs detectados en este grupo de leches fue de 2 (rango de 1 a 9).

Los congéneres más frecuentemente detectados fueron el PCB 77, 118 y 167 que aparecieron en aproximadamente el 30% de las muestras (todos ellos con valores de mediana de 0.00 ng/g grasa) y los PCBs 126, 156, 169 y 189, detectados aproximadamente en un 25% de las muestras (también todos ellos con valores de mediana de 0.00 ng/g grasa). Los PCBs 81 y 157 fueron hallados en un 18,8% y 12,50% de las muestras respectivamente, mientras que los PCBs 105, 114 y 123 no se encontraron en ninguna de las muestras analizadas a niveles por encima del LC. Sólo el PCB 167 alcanzó un valor medio aproximado de 0.17 ng/g de grasa en las muestras de esta serie.

Cabe destacar, no obstante, que considerando la suma de todos los congéneres de DL-PCBs (∑DL-PCBs), se alcanzan niveles de mediana de 0.5 ng/g de grasa, y que en alguna muestra de leche se encontraron niveles superiores a los 4 ng/g de grasa.

- ***Equivalentes de toxicidad con la 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-dioxina (TEQ-PCBs)***

Se calculó la equivalencia en toxicidad con las dioxinas para cada uno de los congéneres considerados análogos funcionales de las dioxinas (TEQ-PCBs nº 77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 189) en leches comerciales de producción convencional. Para ello se utilizaron los factores de equivalencia de toxicidad (TEF) que fueron establecidos para de cada uno de ellos en 1998 y que han sido re-evaluados en 2005 por la Organización Mundial de la Salud (Van den Berg y cols., 2006). El TEQ-PCB para cada uno de los congéneres considerados análogos funcionales de las dioxinas se calculó excluyendo todos los valores inferiores al LC.

Los valores de TEQ de cada una de las 16 marcas comerciales de producción convencional analizadas se muestran en la tabla 4 del anexo I.

Tabla 34. Valores de media, mediana y rango de los TEQ-PCBs (en pg/g grasa) en la serie de marcas de leche comercial de producción convencional analizadas.

	Media ± DE	Mediana	Rango
TEQ-PCB 77	0.01 ± 0.02	0.00	0.00-0.06
TEQ-PCB 81	0.02 ± 0.04	0.00	0.00-0.14
TEQ-PCB 118	0.04±0.06	0.00	0.00-0.17
TEQ-PCB 126	11.07±20.57	0.00	0.00-59.96
TEQ-PCB 156	0.01±0.03	0.00	0.00-0.10
TEQ-PCB 157	0.01±0.04	0.00	0.00-0.17
TEQ-PCB 167	0.05±0.09	0.00	0.00-0.29
TEQ-PCB 169	2.83±5.51	0.00	0.00-20.98
TEQ-PCB 189	0.01±0.02	0.00	0.00-0.08
∑TEQ-PCBs	**13.62±25.84**	**0.10**	**0.00-81.67**

Tal y como se muestra en la tabla 34, dado que los congéneres más tóxicos, el PCB 126 (TEF = 0.1) y el PCB 169 (TEF = 0.03) presentaban niveles superiores al LC en un 25% de las muestras de leche comercial, el valor promedio de ∑TEQ-PCBs en las marcas de leche disponibles en el mercado de las Islas Canarias analizadas fue de 13,63 pg/g de grasa. Este valor es por sí solo cerca de 4 veces superior al LMR establecido en la legislación europea para el total de dioxinas en leche y productos lácteos.

Sin embargo, cabe destacar la existencia de enormes diferencias en el ∑TEQ-PCBs entre las marcas de leche analizadas. Así, mientras que hubo una serie de marcas de leche que no mostraron niveles mensurables de ∑TEQ-PCBs, hubo otra marca en la que se medía más de

81 pg/g de grasa, la cual excedería en más de 30 veces el LMR. Esta circunstancia es la que explica el bajo valor de mediana (0.10 pg/g grasa) para ∑TEQ-PCBs mostrado en la Tabla 34.

1.2.1.2. Presencia de residuos de PCBs en 10 marcas de leche de producción ecológica

Al igual que en el apartado anterior, la presencia de PCBs en leches comerciales de producción ecológica los presentamos el análisis de resultados en tres bloques diferenciados: (1) los resultados de los PCBs marcadores de exposición (M-PCBs); (2) los PCBs análogos a las dioxinas (DL-PCBs), es decir aquellos para los que la OMS ha fijado un valor de TEF (Van den Berg y cols., 2006) y (3) los equivalentes de toxicidad para los PCBs análogos a las dioxinas (TEQ-PCBs).

- ***PCBs marcadores de exposición (M-PCBs)***

La concentración media y el rango, en ng/g grasa de M-PCBs en cada una de las 10 marcas comerciales de producción ecológica puede verse en la tabla 6 del anexo I. Llamó nuestra atención el hecho de que el 100% de las muestras de leches comerciales de producción ecológica presentaron alguno de los M-PCBs analizados. El número medio de congéneres PCBs-marcadores en este grupo de leche fue de 4 (desde un mínimo de 2 y el máximo de 5).

Es interesante mencionar, que los M-PCBs más frecuentemente encontrados en las 10 muestras de leches comerciales de producción ecológica fueron los PCBs 153 y 180, medidos ambos en el 100% de las muestras (valor medio aproximado de 10.14 y 7.03 ng/g de grasa respectivamente y de mediana de 6.45 y 5.43 ng/g de grasa respectivamente).

También, cabe destacar que el PCB 101 se encontró en el 90% de las muestras (valores de mediana de 1.25 ng/g de grasa) y el PCB 118 en el 80% de las muestras (valores de mediana de 0.56 ng/g de grasa). El PCB 138 estuvo presente en el 30% de las muestras medidas y los M-PCBs 28 y 52 no se encontraron a niveles por encima del LC en ninguna de las muestras analizadas.

Tabla 35. Valores de media, mediana, frecuencia y rango de los PCBs (en ng/g grasa) en la serie de marcas de leche comercial de producción ecológica analizadas.

	Media ± DE	Mediana	Frecuencia de detección	Rango
PCBs MARCADORES DE EXPOSICIÓN				
PCB 28	ND	-	-	-
PCB 52	ND	-	-	-
PCB 101	1.75 ± 1.64	1.25	90	0.00-5.63
PCB 118	0.59 ± 0.43	0.56	80	0.00-1.37
PCB 138	0.46 ± 0.83	0.00	30	0.00-2.44
PCB 153	10.14 ± 10.76	6.45	100	1.99-36.83
PCB 180	7.03 ± 6.13	5.43	100	0.95-16.71
∑M-PCBs	**20.00 ± 17.50**	**14.67**	**100**	**4.60-56.74**
PCBs ANÁLOGOS A LAS DIOXINAS				
PCB 77	0.13 ± 0.12	0.14	70	0.00-0.32
PCB 81	0.17 ± 0.17	0.17	60	0.00-0.47
PCB 105	ND	-	-	-
PCB 114	ND	-	-	-
PCB 118	0.59 ± 0.43	0.56	80	0.00-1.37
PCB 123	ND	-	-	-
PCB 126	0.11 ± 0.13	0.08	50	0.00-0.32
PCB 156	0.13 ± 0.14	0.11	60	0.00-0.39
PCB 157	0.01 ± 0.03	0.00	10	0.00-0.12
PCB 167	0.03 ± 0.20	0.00	10	0.00-0.65
PCB 169	0.04 ± 0.05	0.00	40	0.00-0.13
PCB 189	0.02 ± 0.03	0.02	50	0.00-0.09
∑DL-PCBs	**1.30 ± 0.90**	**1.19**	**100**	**0.26-2.78**
PCBs TOTALES				
∑PCBs	**20.68 ± 17.67**	**15.84**	**100**	**4.80-57.73**

Cabe destacar que considerando el ∑M-PCBs, se alcanzan niveles de mediana cercanos a 15 ng/g de grasa.

- ***PCBs análogos a las dioxinas (DL-PCBs)***

La concentración media y el rango, en ng/g grasa de DL-PCBs en cada una de las 10 marcas comerciales de producción ecológica puede verse en la tabla 7 del anexo I. En cuanto a la presencia de DL-PCBs en leches comerciales de producción ecológica, hay que destacar que el 100% de las muestras analizadas presentaron alguno de los congéneres de DL-PCBs analizados.

El número medio de congéneres DL-PCBs en este grupo de leche fue aproximadamente 4 (desde un mínimo de 2 hasta un máximo de 9).

Los congéneres DL más frecuentemente hallados fueron el PCB 77 y el PCB 118 en un 70% y 80% de las muestras respectivamente, con valores de mediana de 0.14 y 0.56 ng/g grasa y los PCBs 156 y 81, ambos encontrados en un 60% de las muestras con valores de mediana de 0.11 y 0.17 ng/g grasa respectivamente.

Los PCB 189 y 126 fueron encontrados en un 50% de las muestras analizadas, con valores de mediana muy bajos.

Los DL-PCBs que menos frecuentemente se encontraron en las muestras analizadas fueron el PCBs 169 (en un 40% de las muestras, con valores de mediana de 0.00 ng/g grasa) y los PCBs 157 y 167, en un 10% de las muestras con valores de mediana de 0.00 ng/g grasa.

Los congéneres 105, 114 y 123 no se encontraron en ninguna de las muestras analizadas a niveles por encima del LC.

Cabe destacar que, considerando el ∑DL-PCB, se alcanzan niveles de mediana cercanos a 1.2 ng/g de grasa.

- ***Equivalentes de toxicidad con la 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-dioxina (TEQ-PCBs)***

Al igual que para las leches de producción convencional, en las marcas de leche ecológicas se calculó la equivalencia en toxicidad con las dioxinas para cada uno de los congéneres considerados análogos funcionales de las dioxinas (TEQ-PCBs-IUPAC #77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 189) utilizando los valores TEF de cada uno de ellos según la re-evaluación de 2005 (Van den Berg y cols., 2006), y excluyendo todos los valores que cayeron por debajo del LC.

Los valores de TEQ-PCBs de cada una de las 10 marcas comerciales de producción ecológica analizadas se muestran en la tabla 8 del anexo I, mientras que en la tabla 36 se muestran los valores de media ± DE, mediana y rango de las 10 marcas.

Dado que los congéneres más tóxicos, el PCB 126 y el PCB 169, presentaban niveles superiores al LC en un 40% de las muestras, el valor promedio de ∑TEQ-PCBs fue de 13,35 pg/g de grasa (Tabla 36). No obstante, cabe destacar la existencia de enormes diferencias en el nivel total de ∑TEQ-PCBs entre las marcas de leche analizadas, habiendo marcas en las que este valor fue superior a 30 pg/g grasa.

En cualquier caso, se ha de resaltar que en este grupo de leches (marcas de leche comercial de producción ecológica) se alcanzaron unos valores de mediana para la suma de los TEQs obtenidos de los diferentes congéneres (∑TEQ-PCBs) cercanos a 11 pg/g grasa, lo cual supone un valor cerca de 4 veces superior al LMR establecido para el total de dioxinas en productos lácteos. No obstante, al igual que en las marcas de leche convencional, también en esta serie hubo una alta variabilidad, encontrando muestras que se acercaban al nivel 0 de contenido en dioxinas y otras que sin embargo superaban el LMR hasta 10 veces.

Tabla 36. Valores de media, mediana y rango de los TEQ-PCBs en la serie de marcas de leche comercial de producción ecológica analizadas.

	Media ± DE	Mediana	Rango
TEQ-PCB 77	0.01±0.01	0.01	0.00-0.03
TEQ-PCB 81	0.05±0.05	0.05	0.00-0.14
TEQ-PCB 118	0.17±0.13	0.17	0.00-0.41
TEQ-PCB 126	11.75±13.07	8.08	0.00-32.00
TEQ-PCB 156	0.03±0.04	0.03	0.00-0.10
TEQ-PCB 157	0.004±0.01	0.00	0.00-0.04
TEQ-PCB 167	0.01±0.06	0.00	0.00-0.19
TEQ-PCB 169	1.29±1.71	0.00	0.00-3.97
TEQ-PCB 189	0.00±0.01	0.005	0.00-0.03
∑TEQ-PCBs	**13.35±13.94**	**10.96**	**0.05-32.13**

1.2.1.3. Estudio comparativo de la presencia de residuos de PCBs en leches de producción convencional vs. leches de producción ecológica

Como se puede apreciar en la tabla 37, ni los M-PCBs 28 y 52, ni los DL-PCBs 105, 114 y 123 fueron detectados en ninguna de las muestras de leche (convencional o ecológica) analizadas.

En prácticamente todos los demás congéneres analizados, tanto M-PCBs como DL-PCBs, encontramos diferencias signicativas entre ambos tipos de leche, ya sea en la frecuencia de detección o en las concentraciones en leche. Es muy relevante destacar que, en el caso de los PCBs, los mayores niveles y/o frecuencia de detección fueron encontrados en las leches de producción ecológica, y lo mismo ocurrió con el número de congéneres detectados en las muestras, que alcanzó un promedio de en torno a 8 en las leches ecológicas (4 residuos de M-PCBs y 4 de DL-PCBs) frente a un promedio de aproximadamente 5 en las leches convencionales (3 residuos de M-PCBs y 2 de DL-PCBs).

Con respecto al primer grupo de congéneres de interés, los marcadores de exposición, el análisis U-Mann-Whitney y Kruskal-Wallis de los resultados mostró que los PCBs 101, 118, 138, 153 y 180 estaban significativamente más concentrados en las marcas de leche ecológicas que en las de producción convencional (Tabla 37). Asimismo los congéneres 118, 138 y 180 también se detectaron más frecuentemente en las leches ecológicas que en las convencionales, según los resultados del test de Chi-cuadrado. Los PCBs 153 y 180 se detectaron en el 100% de las marcas de leche ecológica analizadas en este estudio y los PCBs 101 y 118 estaban presentes en más del 80% de las muestras de esta serie. Estas diferencias se ponen aún más de manifiesto cuando comparamos los valores de ∑M-PCBs, ya que el valor de

mediana de este parámetro es unas 3.5 veces superior en las leches ecológicas que en las convencionales (p = 0.004).

Tabla 37. Estudio comparativo de las concentraciones de PCBs en leches de producción convencional *vs.* leches de producción ecológica.

	CONVENCIONALES		ECOLÓGICAS		
	Media ± DE		Media ± DE		*p*
Nº de PCBs por muestra	4.81 ± 3.76		8.30 ± 3.02		0.021
	Mediana (ng/g grasa)	**Frecuencia**	**Mediana (ng/g grasa)**	**Frecuencia**	***p***
PCBs MARCADORES DE EXPOSICIÓN					
PCB 28	-	-	-	-	-
PCB 52	-	-	-	-	-
PCB 101	0.09	62.5	1.25	90	0.003
PCB 118	0.00	31.3	0.56	80	0.001 / 0.016
PCB 138	-	-	0.00	30	0.023 / 0.020
PCB 153	2.28	93.8	6.45	100	0.027
PCB 180	0.75	68.80	5.43	100	0.003 / 0.049
∑M-PCBs	**3.76**	**100**	**14.67**	**100**	**0.004**
PCBs ANÁLOGOS A LAS DIOXINAS					
PCB 77	0.00	31.3	0.14	70	-
PCB 81	0.00	18.8	0.17	60	0.031
PCB 105	-	-	-	-	-
PCB 114	-	-	-	-	-
PCB 118	0.00	31.3	0.56	80	0.001 / 0.016
PCB 123	-	-	-	-	-
PCB 126	0.00	25	0.08	50	-
PCB 156	0.00	25	0.11	60	0.074
PCB 157	0.00	12.5	0.00	10	-
PCB 167	0.00	31.3	0.00	10	-
PCB 169	0.00	25	0.00	40	-
PCB 189	0.00	25	0.02	50	-
∑DL-PCBs	**0.50**	**68.8**	**1.19**	**100**	**-**
PCBs TOTALES					
∑PCBs	**4.58**	**68.8**	**15.84**	**100**	**0.009/0.049**

Cuando son significativas las diferencias, tanto de concentración como de frecuencia de aparición, se muestran los valores de p para ambas variables.

Los resultados fueron menos llamativos en el caso de los PCBs con toxicidad semejante a las dioxinas, los DL-PCBs. Sin embargo, en líneas generales podemos decir que los congéneres de este grupo también se encontraron a mayores concentraciones en las marcas de leche ecológicas que en las convencionales y también que fueron detectados con más frecuencia. Aparte del PCB 118 (un marcador de exposición que también se considera DL-PCB),

que como ya comentamos en el párrafo anterior, estaba significativamente más concentrado y fue detectado con mayor frecuencia en las leches ecológicas, cabe destacar que los congéneres 81 y 156 también aparecían más frecuentemente en las leches ecológicas que en las convencionales.

De forma similar a lo comentado para los M-PCBs, cuando comparamos los valores de ∑PCBs de las leches de producción ecológica con los de leches de producción convencional, las diferencias en concentraciones y en frecuencia de aparición de los contaminantes se hacen mucho más evidentes. **Así, la concentración de ∑PCBs fue más de 3 veces superior en las leches ecológicas y la frecuencia con la que estos contaminantes aparecen en este tipo de leche es de un 100% frente a un 68.8% en las leches de producción convencional.**

Nos resultó asimismo muy interesante hacer la comparación entre los valores de TEQ-PCBs obtenidos para ambos tipos de leche. En la Tabla 38 presentamos el resumen del estudio estadístico realizado.

Tabla 38. Estudio comparativo de los valores de mediana y rango de TEQ-PCBs en leches de producción convencional *vs.* leches de producción ecológica.

	CONVENCIONALES		ECOLÓGICAS		p
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
TEQ-PCB 77	0.00	0.00-0.06	0.01	0.00-0.03	-
TEQ-PCB 81	0.00	0.00-0.14	0.05	0.00-0.14	-
TEQ-PCB 118	0.00	0.00-0.17	0.17	0.00-0.41	0.006
TEQ-PCB 126	0.00	0.00-59.96	8.08	0.00-32.00	-
TEQ-PCB 156	0.00	0.00-0.10	0.03	0.00-0.10	-
TEQ-PCB 157	0.00	0.00-0.17	0.00	0.00-0.04	-
TEQ-PCB 167	0.00	0.00-0.29	0.00	0.00-0.19	-
TEQ-PCB 169	0.00	0.00-20.98	0.00	0.00-3.97	-
TEQ-PCB 189	0.00	0.00-0.08	0.005	0.00-0.03	-
∑TEQ-PCBs	**0.10**	**0.00-81.67**	**10.96**	**0.05-32.13**	-

Al hacer este estudio comprobamos como las diferencias de concentraciones que habíamos encontrado para los M-PCBs y DL-PCBs entre los dos tipos de leche pierden significación estadística cuando hacemos la transformación en TEQs. De hecho, la única diferencia significativa la encontramos en los niveles de TEQ-PCB 118, que sí que fueron mayores en las leches ecológicas.

Dado que los congéneres más tóxicos, el PCB 126 y el PCB 169, presentaban niveles superiores al LC en un 40% de las muestras de leche ecológica y en un 25% de las de producción convencional, los valores promedio de ∑TEQ-PCBs fueron de 13,35 y 13.62 pg/g de grasa, respectivamente (Tabla 36). Por ello **no encontramos ninguna diferencia entre los niveles de ∑TEQ-PCBs de las leches de producción ecológica y las de producción convencional.**

1.2.1.4. Estimación de la ingesta de equivalentes de dioxinas a través del consumo de residuos de DL-PCBs vehiculados por la leche

De forma similar a como hicimos para el caso de los POCs, hemos estimado la ingesta de equivalentes tóxicos de dioxinas en la población del archipiélago canario a través del consumo de leche, utilizando para ello los datos proporcionados por la Encuesta Nutricional de Canarias (ENCA 1998). Como ya citamos, esta encuesta nutricional pone de manifiesto que la población de las Islas Canarias tiene el mayor consumo de leche y productos lácteos en España (Serra Majem y cols., 2000b; Serra Majem y cols., 2000c). Así, la población mayor de 10 años del Archipiélago consume un valor medio de 291.4 ml de leche/día, y un valor muy superior en niños, que llegan a una ingesta diaria media de 386 ml/día (Serra Majem y cols., 2000b). Por consiguiente hemos hecho la estimación de la ingesta diaria (IDE) en los dos grupos poblacionales por separado: el de los niños de hasta 10 años (Tabla 39) y el de los mayores de 10 años (Tabla 40).

Además, para aquellos PCBs para los que ha sido establecido un valor de IDA hemos calculado qué porcentaje del mismo aporta el consumo de leche, en dos supuestos: (1) que el consumidor tome leche de producción convencional, y (2) que el consumidor tome leche de producción ecológica.

Debido a las grandes diferencias encontradas, sobre todo en la población adulta, con otras regiones españolas y europeas, hemos utilizado para los cálculos los valores de peso corporal promedio (sin distinción de sexo) obtenidos de la ENCA para la población de las Islas Canarias, en lugar de los valores estándar: 30.4 kg para los niños de hasta 10 años, y 70.1 kg para los adultos mayores de 10 años.

Tabla 39. Ingesta diaria estimada (IDE) de TEQ-PCBs en niños (en pg/kg peso corporal) a través del consumo de leche de producción convencional o leche de producción ecológica.

	CONVENCIONALES			ECOLÓGICAS		
	Promedio ng/g grasa	IDE pg/kg p.c.	Porcentaje de la IDT	Promedio ng/g grasa	IDE pg/kg p.c.	Porcentaje de la IDT
TEQ-PCB 77	0.01	0.00	0.22%	0.01	0.00	0.22%
TEQ-PCB 81	0.02	0.01	0.44%	0.05	0.02	1.11%
TEQ-PCB 118	0.04	0.02	0.89%	0.17	0.08	3.78%
TEQ-PCB 126	11.07	4.92	245.98%	11.75	5.22	261.09%
TEQ-PCB 156	0.01	0.00	0.22%	0.03	0.01	0.67%
TEQ-PCB 157	0.01	0.00	0.22%	0.00	0.00	0.09%
TEQ-PCB 167	0.05	0.02	1.11%	0.01	0.00	0.22%
TEQ-PCB 169	2.83	1.26	62.88%	1.29	0.57	28.66%
TEQ-PCB 189	0.01	0.00	0.22%	0.00	0.00	0.00%
∑TEQ-PCBs	**13.62**	**6.05**	**302.64%**	**13.35**	**5.93**	**296.64%**

Tabla 40. Ingesta diaria estimada (IDE) de TEQ-PCBs en la población canaria adulta (en pg/kg peso corporal) a través del consumo de leche de producción convencional o leche de producción ecológica.

	CONVENCIONALES			ECOLÓGICAS		
	Promedio ng/g grasa	IDE pg/kg p.c.	Porcentaje de la IDA	Promedio ng/g grasa	IDE pg/kg p.c.	Porcentaje de la IDA
TEQ-PCB 77	0.01	0.00	0.07	0.01	0.00	0.07
TEQ-PCB 81	0.02	0.00	0.15	0.05	0.01	0.36
TEQ-PCB 118	0.04	0.01	0.29	0.17	0.02	1.24
TEQ-PCB 126	11.07	1.61	80.70	11.75	1.71	85.65
TEQ-PCB 156	0.01	0.00	0.07	0.03	0.00	0.22
TEQ-PCB 157	0.01	0.00	0.07	0.00	0.00	0.03
TEQ-PCB 167	0.05	0.01	0.36	0.01	0.00	0.07
TEQ-PCB 169	2.83	0.41	20.63	1.29	0.19	9.40
TEQ-PCB 189	0.01	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00
∑TEQ-PCBs	**13.62**	**1.99**	**99.28**	**13.35**	**1.95**	**97.32**

Resulta enormemente llamativo el hecho de que, utilizando los datos de promedio de concentración de TEQ-PCBs en las 26 marcas analizadas, **sólo la ingesta de leche aporta cerca del 100% en adultos y 3 veces más en niños del valor de ingesta máxima tolerable por día que provisionalmente ha fijado la OMS (2 pg/kg/día).**

No obstante, hay que destacar 2 factores que deben ser tenidos muy en cuenta a la hora de interpretar estos resultados. En primer lugar las concentraciones de dioxinas fueron muy variables, tanto entre las distintas marcas de leche, como entre las diferentes medidas realizadas para cada marca (Tablas 4 y 8 del Anexo I). Esto explica la gran DE encontrada y también la enorme diferencia entre los valores de media y de mediana para ambas series de marcas de leche. Por otro lado, la presencia o no de los congéneres 126 y 169 en las muestras de leche marca enormes diferencias en el valor de ∑TEQ-PCBs. El PCB 126 estaba presente en el 50% de las muestras de leche ecológica analizadas y solo en un 25% de las leches convencionales y el PCB169, en un 40% y 25%, respectivamente. Es por esto que cuando se consumen las leches que no contienen ninguno de estos congéneres el porcentaje de la ingesta máxima tolerable por día apenas llegaría al 1% en adultos y al 3% en los niños.

Teniendo en cuenta lo dicho, sería más adecuado el empleo de los valores de mediana para evaluar la exposición a dioxinas mediante el consumo de leche. Sin embargo, los adultos que consumen la leche más contaminada (marcas incluidas en el percentil 75) podrían alcanzar un consumo de TEQ-PCBS de cerca de 4.1 pg/kg/día, y los niños más del triple de ese valor. Es por esto que, siguiendo las recomendaciones de la EFSA de aplicar siempre el principio de precaución en la estimación de la ingesta de contaminantes (EFSA 2010c), hemos utilizado los valores promedio en los cálculos de esta Tesis Doctoral.

1.2.2. Discusión

Como era esperable, teniendo en cuenta la ubicuidad de este grupo de COPs, todas de las leches comercializadas en las Islas Canarias incluidas en este trabajo mostraban algún residuo de PCBs por encima del LC. Estos resultados coinciden con los de otros autores (Focant y cols., 2002; Durand y cols., 2008), que demostraron la presencia de PCBs en leches de Francia y Bélgica, respectivamente. Entre los PCBs detectados en las leches comercializadas en las Islas Canarias, llama la atención que el congénere más frecuentemente detectado el PCB 153, alcanzara niveles de residuos más elevados en las marcas de leche ecológicas que en las convencionales. Ese resultado junto con el hecho de que el PCB 180 también se detectara en todas las muestras de leches ecológicas (100%), hace que la carga total de PCBs marcadores de exposición sea cuatro veces superior en las leches ecológicas que en las convencionales. Aunque los congéneres más frecuentemente detectados son los menos tóxicos por no ser del grupo de los PCBs análogos a las dioxinas, un alto porcentaje de muestras de leche presentaron niveles detectables de varios DL-PCBs. Así, los congéneres 77 y 118 fueron detectados en más de un 30% de las muestras de leche convencional y en más de un 70% de las marcas de leche ecológicas analizadas. Se ha de reseñar que el único DL-PCB que se encontró en mayores concentraciones en las leches convencionales que en las ecológicas fue el PCB 118, cuyos niveles eran casi 60 veces superiores en las leches de producción convencional. En cualquier caso, aunque fue evidente una mayor carga total de residuos de DL-PCBs en las leches ecológicas, la diferencia con los niveles de residuos de DL-PCBs encontrados en leches convencionales no alcanzó significación estadística (al contrario de lo que ocurría en el caso de los PCBs marcadores de exposición). Finalmente destacar que la carga total de residuos de PCBs (∑PCBs) fue significativamente mucho mayor en las leches ecológicas que en las convencionales. Una explicación para estos inesperados resultados podría buscarse en el origen de las marcas de leche ecológica, ya que, por lo general, se trata de marcas de leche producidas en países del norte de Europa (Holanda, norte de Francia, Bélgica, Alemania) y es bien sabido que los niveles de contaminación ambiental por PCBs son mucho más elevados en estas regiones que en los países del sur de Europa. Por contra la mayoría de las leches de producción convencional disponibles en el Mercado canario, son leches producidas en la península ibérica y, por ello, su nivel de contaminación por PCBs puede ser menor.

Como se ha mencionado ya en capítulos previos, se ha establecido un sistema de equivalencia de toxicidad por la OMS para los PCBs análogos a las dioxinas. Así, mediante el establecimiento de unos factores de equivalencia tóxica (TEFs), establecidos con respecto a la 2,3,7,8-TCDD (Van den Berg y cols., 2006) y que varían en función de las características de toxicidad de cada uno de los congéneres análogos a las dioxinas, se puede calcular la equivalencia tóxica de cada congénere (TEQ-PCB). De esta forma los congéneres de mayor toxicidad son aquellos con un mayor valor de TEF, el PCB 126 con un TEF de 0.1 y el PCB 169 con un valor de TEF de 0.03. Afortunadamente, los resultados de nuestro trabajo mostraron que estos dos congéneres sólo se detectaron en el 25% de las muestras de leche procedentes de marcas de producción convencional y entre el 40-50% de las muestras de leche de producción ecológica. Lo preocupante de estos resultados es que actualmente existen

evidencias de que los DL-PCBs, incluso a muy bajas concentraciones (similares a las encontradas en este trabajo como contaminación de fondo de leches comerciales) pueden causar efectos adversos muy sutiles sobre los seres humanos cuando la exposición es muy prolongada. Estos efectos adversos adquieren especial relevancia cuando la exposición se produce durante etapas críticas del desarrollo prenatal y postnatal. Por ejemplo, en los últimos años existe una creciente preocupación respecto a los efectos adversos que sobre el desarrollo neurológico y las capacidades neurocognitivas de los niños puedan ejercer los DL-PCBs (Fattore y cols., 2006). Debido a estos potenciales efectos adversos, las Agencias Internacionales han establecido una concentración máxima en alimentos de 6 pg WHO TEQ/g de grasa, aunque, en concreto para la leche y los productos lácteos este límite se ha restringido a 3 pg/g de grasa. Se ha de tener en cuenta que estos niveles hacen referencia a los TEQs obtenido tras la suma de residuos de PCDDs, PCDFs y DL-PCBs (Fattore y cols., 2006).

De los datos del presente estudio se ha estimado que los valores medios de DL-PCBs podrían rondar valores medios tan elevados como 13.62 pg/g de grasa (y valores de mediana de 0.10 pg/g de grasa) en las leches convencionales, 5 veces por encima de lo establecido por las Recomendaciones de la UE, mientras que en las marcas de leche de producción ecológica la situación es aún más alarmante, dado que si bien este tipo de leches presentaron unos valores medios de 13.35 pg/g de grasa, los valores de mediana fueron de casi 11 pg/g de grasa. Estos valores son extremadamente altos, pero se ha de tener en cuenta las enormes diferencias encontradas entre las distintas marcas de leche, con leches prácticamente libres de DL-PCBs y otras altamente contaminadas. Por ello nos parece más adecuado utilizar los valores de mediana que los valores de la media (con una alta desviación estándar). Además, tal variabilidad entre marcas explica además la ausencia de significación estadística en los estudios comparativos, si bien parece evidente que las leches de producción ecológica de venta en el Mercado canario presentan mayores niveles de TEQ que aquellas procedentes de producción convencional. En cualquier caso, los valores de TEQ total obtenidos en este trabajo parecen ser superiores a los descritos en leches de otros países de la UE. Así en Francia y Bélgica se han descrito valores medios de TEQ en leche de 1.14 y 0.47 pg/g de grasa, respectivamente (Focant y cols., 2002; Durand y cols., 2008). Sin embargo, los valores obtenidos en el presente estudio son de difícil comparación con los resultados obtenidos en otros países por la ausencia de datos tan relevantes como la desviación estándar y la mediana que nos indicarían el grado de variabilidad entre lotes y/o marcas de leche.

En resumen, si empleáramos los datos de mediana obtenidos en el presente trabajo para evaluar el grado de contaminación por DL-PCBs en forma de TEQs obtenemos que, mientras las leches convencionales presentan unos niveles de 0.10 pg/g de grasa, muy inferiores a los 3 pg/g de grasa establecidos por la legislación comunitaria, las leches ecológicas presentan unos niveles (11 pg/g de grasa) que son cuatro veces superiores a estos límites. Por tanto, la situación para el consumidor es incierta y su grado de exposición al efecto tóxico de los DL-PCBs dependerá mucho de la marca de leche consumida, pero siempre será mayor cuando se consuman marcas de producción ecológica. Nuestros resultados son aún más preocupantes si se tiene en cuenta que la contribución media de los DL-PCBs al total de TEQs de los productos lácteos no supera el 60% (EFSA, 2010), y que no se considera que este grupo alimentario – el de los productos lácteos – sea el que proporciona el principal aporte dietético de dioxinas. De hecho, actualmente se consideran que son el pescado y los productos de la

pesca los principales contribuyentes de dioxinas a la dieta (Fattore y cols., 2006; Llobet y cols., 2008).

Como se ha manifestado en el Capítulo de Objetivos de esta Tesis, mediante el presente trabajo tratamos de evaluar el nivel de exposición de la población canaria a PCBs a través de la ingesta de leche, por ello hemos procedido a estimar las IDE, basándonos en los datos de consumo registrados en la Encuesta de Nutrición de Canarias (ENCA, 1998) y compararlas con las recomendaciones de ingesta máxima tolerable en vigor. Así, nuestros estimaciones de ingesta concluyen con datos extremadamente preocupantes: los adultos de estas islas ingieren sólo a través de la leche, y teniendo en cuenta sólo los TEQs obtenidos de DL-PCBs, la práctica totalidad de los niveles máximos de consumo de dioxinas recomendados (2 pg por kg de peso corporal al día) (EFSA, 2010), tanto consuman leches de producción convencional como leches de producción ecológica. En el caso de los niños, con ingestas superiores de leche, la situación es más grave, ya que los TEQ-PCBs de la leche suponen una exposición diaria tres veces mayor a la aconsejada por la OMS. De nuevo hemos de resaltar que estos datos han de ser tomados con precaución ya que se han obtenido con los valores de media (medias que presentan una elevada desviación estándar debido a las drásticas diferencias de niveles de contaminación entre las distintas marcas de leche). Sin embargo, y siguiendo el "Principio de Precaución" que debe regir cualquier estudio toxicológico, preferimos hacer referencia a estos valores y no utilizar los valores de mediana que no resultan tan alarmantes pero no reflejan la realidad de los consumidores que, sin saberlo, adquieren las marcas de leche más contaminadas. Hemos de hacer constar la ausencia de datos de exposición diaria a dioxinas por vía alimentaria referidos a otras poblaciones españolas. De hecho el único estudio en este sentido publicado hasta el momento por Llobet y col. (2008) hace una estimación de ingesta para la población catalana de 1.12 pg/kg/día considerando todos los alimentos y la suma de PCDDs/PCDFs y DL-PCBs).

En cualquier caso y como conclusión podríamos decir que la solamente la ingesta de DL-PCBs vehiculados con la leche aporta más del 100% de la IDA, de dioxinas (en términos de TEQs) para una parte importante de la población adulta de estas Islas (aquella que inadvertidamente consume las leches más contaminadas) y que tal situación es extremadamente grave en el caso de la población infantil de estas islas ya que, debido a su alto consumo de leche, superan de largo los límites máximos de exposición diaria aconsejados por la OMS para las dioxinas. Nuestros resultados son preocupantes y deberían ser tomados en consideración por las autoridades sanitarias de las Islas ya que los efectos adversos ejercidos por la exposición crónica a dioxinas y compuestos análogos (alteraciones neurológicas y neurocognitivas, reproductivas, inmunológicas y carcinogénicas) son bien conocidas y de especial gravedad en las etapas del desarrollo embrionario y primera infancia (Bilau y cols., 2008).

1.3. CONTAMINANTES INORGÁNICOS

1.3.1. Resultados

1.3.1.1. Presencia de residuos de contaminantes inorgánicos en 16 marcas de leche de producción convencional

Los niveles de CIPs en µg/g leche (ppm) detectado en las 16 muestras de leche comercial de producción convencional se pueden ver en la tabla 9 del anexo I de esta Tesis Doctoral.

El elemento inorgánico encontrado con más frecuencia en esta serie de muestras de leche fue el Cd, que pudo medirse a niveles superiores al LC en 12 de las 16 marcas analizadas (un 75%). Como muestra la citada Tabla 9 del Anexo 1, los niveles en las muestras positivas para el Cd oscilaron entre 0.01 y 0.03 µg/g leche con un valor medio de 0.008 µg/g leche.

En cuanto al resto de elementos inorgánicos analizados, sólo el As pudo ser medido en una de las marcas de leche analizadas alcanzando en esta muestra una concentración de 0.12 µg/g leche y en ninguna de las muestras analizadas se detectaron niveles de Pb o Hg por encima del LC.

Presentamos en la Tabla 41 los resultados del análisis estadístico de la serie de marcas de leche de producción convencional, mostrando únicamente los resultados del Cd.

Tabla 41. Valores de media, mediana, frecuencia de detección y rango (valores mínimo y máximo) del Cd (en µg /g leche) en 16 muestras de leche de producción convencional.

	Media ±SD	Mediana	Frecuencia de detección	Rango
Cd	0,008 ± 0,005	0,01	75	0,00-0,02

1.3.1.2. Presencia de residuos de contaminantes inorgánicos en 10 marcas de leche de producción ecológica

Los niveles de CIPs en µg/g leche (ppm) detectado en las 10 muestras de leche comercial de producción ecológica se pueden ver en la tabla 10 del anexo I.

Al igual que en las marcas de producción convencional, tampoco en ninguna de las 10 marcas de leche de producción ecológica encontramos niveles de Pb o Hg por encima del LC. En este caso tampoco detectamos As en ninguna de las muestras analizadas. Con respecto al Cd, un 80% de las muestras analizadas (8 marcas de 10) contenía niveles por encima del LC. Como se puede observar en la citada Tabla 10 del anexo I, los niveles de este metal oscilaron entre 0.01 y 0.02 µg/g leche y con un valor medio entre las muestras positivas de 0.01 µg/g leche.

Presentamos en la Tabla 42 los resultados del análisis estadístico de la serie de marcas de leche de producción ecológica, mostrando únicamente los resultados del Cd.

Tabla 42. Valores de media, mediana, frecuencia de detección y rango (valores mínimo y máximo) del Cd (en µg /g leche) en 10 muestras de leche de producción convencional.

	Media ±SD	Mediana	Frecuencia de detección	Rango
Cd	0,010 ± 0,006	0,01	80	0,00-0,02

1.3.1.3. Estudio comparativo de la presencia de residuos de contaminantes inorgánicos en leches de producción convencional vs. leches de producción ecológica

En cuanto a los niveles de contaminantes inorgánicos persistentes en ambos tipos de leche, es interesante mencionar que ninguna de las 26 marcas de leche analizadas contuvieron residuos de Pb o Hg.

En cuanto al As, sólo 1 de las 26 marcas analizadas en total contuvo este metaloide a una concentración de 0,12 µg/g leche. Esta marca era de leche de producción convencional.

En cuanto al Cd, los resultados muestran que 20 de las 26 muestras de leche analizadas presentaron niveles detectables de este metal de transición. 12 de estas marcas fueron leches de producción convencional mientras que 8 eran de producción ecológica. Sin embargo, el estudio estadístico no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles de este metal que encontramos en ambos tipos de leche, ni en cuanto a la frecuencia de detección, ni en la concentración de este elemento en ambos tipos de producción.

1.3.1.4. Estimación de la ingesta de residuos de contaminantes inorgánicos en la población canaria a través del consumo de leche

Al igual que en los grupos de COPs hemos estimado la ingesta de contaminantes inorgánicos a través del consumo de leche. En este caso nos hemos limitado al único contaminante que aparece frecuentemente en las muestras, el Cd. Como en los casos anteriores hemos utilizado para los cálculos tanto los valores de ingesta de alimentos como los pesos corporales para niños y adultos de la ENCA (Serra Majem y cols., 2000b; Serra Majem y cols., 2000c). Los resultados de esta estimación para el Cd para niños o adultos que consuman tanto leche de producción convencional como los que consuman leche ecológica los mostramos en la Tabla 43.

Tabla 43. Ingesta diaria estimada (IDE) de Cd en niños y adultos (en µg/kg peso corporal) de las Islas Canarias a través del consumo de leche de producción convencional o leche de producción ecológica.

	CONVENCIONALES			ECOLÓGICAS		
	Promedio µg/g leche	IDE µg/kg	Porcentaje de la IDMT	Promedio µg/g leche	IDE µg/kg	Porcentaje de la IDMT
Niños	0.008	0.10	10.16%	0.01	0.13	12.70%
Adultos	0.008	0.03	3.32%	0.01	0.04	4.15%

Es interesante destacar que, según esta estimación **tanto el consumo de leche ecológica como de leche convencional, aportan en la población adulta entre el 3-4% de la ingesta máxima tolerable diaria que ha sido fijada por la OMS de forma provisional para este contaminante. Este valor es aproximadamente el doble al promedio en los ciudadanos europeo, en los que los lácteos aportarían alrededor de un 2% del valor de IDMT**. Tanto la EFSA como la OMS han reconocido que, si bien el margen entre el valor máximo recomendable y la ingesta real semanal de Cd por la población en general es pequeña y en algunas poblaciones pueden ser inexistentes, en ciertas regiones puede sobrepasarse este nivel en virtud de los hábitos de consumo o de los niveles de contaminación de los alimentos consumidos. El elevado consumo de leche y lácteos en general en las Islas Canarias puede contribuir a explicar el valor estimado de consumo de Cd en este trabajo de Tesis Doctoral.

Hay que señalar, no obstante que, en las Islas Canarias, **el valor de ingesta estimada de Cd mediante el consumo de leche se dispara hasta un 10-13% del valor de ingesta máxima tolerable en un grupo poblacional particularmente sensible como es el de los niños.** Este valor máximo ha sido fijado en 1 µg/kg/día, teniendo en cuenta precisamente el hecho de que los niños tienden a acumular Cd más rápido y en mayor proporción que los adultos, y basándose en un promedio de exposición de 50 años durante la vida (WHO 1989, WHO 1993).

1.3.2. Discusión

En los últimos años ha existido un notable interés en el estudio de los elementos inorgánicos y su presencia en los alimentos, ya que su presencia puede considerarse un indicador cualitativo de las condiciones de procesado de los mismos, los niveles de contaminación ambiental de la zona y las condiciones higiénico-sanitarias de las instalaciones. Elementos tales como el As, Pb, Cd y, en menor medida, el Hg, pueden contaminar la leche, bien por ser excretados por los animales productores o bien por liberarse de herramientas y maquinaria empleadas en la producción. Los potenciales efectos tóxicos inducidos sobre el consumidor por estos elementos inorgánicos hacen necesaria su monitorización y cuantificación en todos los grupos alimentarios, entre ellos la leche y otros productos lácteos.

Tal y como era de esperar la mayoría de las muestras de leche procedentes de marcas comercializadas en las Islas Canarias no presentaron residuos detectables de compuestos inorgánicos persistentes. De hecho ninguna muestra presentó niveles detectables de Hg o Pb y sólo una muestra procedente de una marca de leche de producción convencional presentó residuos de As. Sin embargo, se ha de resaltar que más de un 70% de las muestras de leche analizadas, tanto procedentes de marcas de producción convencional como ecológica, presentaron niveles detectables de residuos de Cd. En cualquier caso, estos niveles fueron inferiores en todos los casos a los LMR establecidos. Nuestros resultados coinciden con los de otros autores (Ghidini y cols., 2005) en el sentido de que no hay diferencias en cuanto a la presencia de residuos de elementos inorgánicos persistentes entre las leches de producción convencional y las ecológicas.

Dado que uno de los objetivos del presente trabajo es estimar el riesgo de exposición crónica de los consumidores a estos contaminantes hemos calculado la ingesta de Cd procedente de leche en los habitantes de las Islas Canarias. Nuestros resultados muestran que la leche aporta, en adultos, aproximadamente entre el 3 y el 4% de la IDMT de Cd fijada por la OMS. Sin embargo, en la población infantil puede llegar a aportar hasta el 13% de la IDMT, valor que puede considerarse muy elevado tratándose del aporte de un solo grupo alimentario.

En cualquier caso, los niveles de IDE de Cd procedente de la leche obtenidos en este trabajo para la población canaria adulta son de aproximadamente el doble del promedio que aportan los lácteos en la población europea adulta en 2010 (0.0018 μg/kg/día, 1.9% de la IDMT) (EFSA, 2010b), si bien valores similares a los encontrados en Canarias han sido encontrados en países como Alemania, Irlanda o Suecia (EFSA, 2010b).

2. Queso

Los resultados obtenidos en los análisis individuales de cada unas de las marcas de queso incluidas en este estudio (valor medio y rango de concentraciones encontradas para cada contaminante), se muestran en las tablas del **ANEXO II** de esta Tesis Doctoral. En este apartado de resultados presentamos los valores promedio obtenidos del estudio estadístico de cada serie de muestras.

2.1. PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS

2.1.1. Resultados

2.1.1.1. Presencia de residuos de POCs en marcas de queso de producción convencional: estudio en 39 marcas de quesos de Gran Canaria y 15 marcas de quesos de la península ibérica

Quesos de Gran Canaria

En cuanto a la presencia de residuos de POCs en este grupo de muestras los resultados mostraron que el 100% de las marcas analizadas presentaron algún residuo detectable de estos plaguicidas, siendo los residuos más frecuentes el HCB, α-HCH y γ-HCH (detectados en cerca del 98% de las muestras) y el *trans*-clordano (en el 90% de las muestras).

El número medio de residuos de POCs detectados en esta serie de muestras fue de 9 (oscilando entre un número mínimo de 3 y un número máximo de 14 respectivamente).

Así, por ejemplo, tal y como se aprecia en la tabla 44, residuos de uno de los POCs que ha generado más polémica a lo largo de estos años, el 4,4´-DDT, estuvieron presentes en el 61,5% de las muestras analizadas en una concentración cercana a los 0.13 ng/g grasa (valor de mediana) mientras que su principal metabolito, el 4,4´-DDE, fue detectado en casi el 77% de los quesos en concentraciones de 12 ng/g grasa (valor de mediana). Sin embargo, otro de sus metabolitos, el 4,4´-DDD (DDD), también determinado en este estudio, fue detectado en cerca del 15% de los quesos analizados en una concentración media de 0.03 ng/g grasa.

Es interesante destacar que el Metoxicloro tan sólo fue detectado en 1 (2.6%) de las 39 marcas de quesos analizadas, mientras que por el contrario, el HCB fue detectado en 38 (97.4%) de las 39 marcas en concentraciones de 5.55 ng/g grasa (valor de mediana).

Por otro lado, también llamó nuestra atención el hecho de que los isómeros derivados del HCH, γ-HCH y α-HCH fueron detectados en el 97.4% de las muestras analizadas, el isómero β-HCH en cerca del 80% y el isómero δ-HCH en tan sólo el 2.6%. Estos 4 isómeros presentaron concentraciones (valores de mediana) de 4.59, 1.37, 0.00 y 2.30 ng/g grasa respectivamente.

Asimismo, los dos isómeros del endosulfán (α- y β- endosulfán) un POC utilizado hasta el año 2008 en España, fueron detectados simultáneamente en 7 de los 39 quesos analizados, mientras que 25 de las 39 marcas de quesos estuvieron libres de estos residuos.

Tabla 45. Valores de media, mediana, frecuencia de detección y rango (valores mínimos y máximos detectados) de los POCs (en ng/g grasa) en los 39 quesos de producción convencional de Gran Canaria.

	Media ± DE	Mediana	Frecuencia de detección	Rango
4,4'-DDE	32.22 ± 58.40	11.93	76.92	0.00-303.15
4,4'-DDT	0.52 ± 0.91	0.13	61.5	0.00-3.09
4,4'-DDD	0.03 ± 0.10	0.00	15.4	0.00-0.52
Metoxicloro	0.06 ± 0.41	0.00	2.6	0.00-2.60
HCB	7.36 ± 7.21	5.55	97.4	0.00-34.63
α-HCH	2.03 ± 2.95	1.37	97.4	0.00-17.35
β-HCH	28.20 ± 72.51	2.30	79.5	0.00-335.98
γ-HCH	11.40 ± 24.15	4.59	97.4	0.00-115.25
δ-HCH	0.04 ± 0.27	0.00	2.6	0.00-1.73
α-endosulfán	1.09 ± 2.53	0.00	36	0.00-14.49
β- endosulfán	0.26 ± 0.74	0.00	18	0.00-3.79
***trans*-clordano**	2.55 ± 1.77	2.54	89.7	0.00-7.13
***cis*- clordano**	1.43 ± 1.63	1.08	69.2	0.00-8.09
Heptacloro	2.30 ± 3.26	0.00	46.2	0.00-12.31
Dieldrina	8.94 ± 11.98	6.35	82.1	0.00-68.24
Endrina	ND	-	-	-
Aldrina	1.39 ± 3.87	0.00	25.6	0.00-22.06
∑DDTs	32.78 ± 59.19	11.93	77	0.00-306.48
∑Ciclodienos	16.64 ± 17.43	15.29	92.3	0.00-96.62
∑HCH	41.68 ± 91.01	8.05	100	0.70-349.80
∑endosulfán	3.99 ± 3.28	3.34	89.7	0.00-15.22
∑clordano	1.35 ± 2.80	0.00	36	0.00-14.49
∑POCs	**99.65 ± 125.46**	**44.03**	**100**	**3.31-502.30**

Del grupo de los ciclodienos, también muy utilizados en el pasado y prohibidos actualmente en España, llamó nuestra atención el hecho de la dieldrina se detectó en el 82% de las muestras analizadas (32 de 39 quesos) en una concentración media relativamente alta (8.94 ng/g grasa) si la comparamos con los otros ciclodienos detectados en esta serie de muestras. Así por ejemplo, el heptacloro y la aldrina fueron detectados en el 46 y 25% respectivamente de los quesos analizados en concentraciones con valores de mediana

inapreciables. También cabe destacar que la endrina no se detectó en ninguna de las muestras analizadas.

Por último, en cuanto a los dos isómeros del clordano (*trans*- y *cis*-clordano), también llamó nuestra atención el hecho de que el 36% de los quesos analizados presentaron alguno de estos dos isómeros.

Como era de esperar, los valores de media y mediana de los POCs cuantificados en esta serie de muestras estuvieron siempre por debajo de los LMRs establecidos para estas sustancias por la legislación europea.

En cualquier caso, es de destacar que la mediana de la concentración alcanzada por la suma de todas las clases de residuos de POCs (∑POCs) en esta serie de quesos fue de aproximadamente 44 ng/g grasa, llegando a alcanzar en alguna muestra niveles tan altos como 500 ng/g de grasa.

Quesos peninsulares

En cuanto al contenido de pesticidas organoclorados en quesos comerciales de producción convencional de la península ibérica, destacó el hecho de que, al igual que en los quesos locales, todas las muestras de esta serie contuvieron algún residuo de los 17 POCs analizados.

En este caso, el número medio de residuos de POCs por muestra fue de 11, oscilando entre un mínimo de 6 y un máximo de 14.

Cabe destacar que, tal y como ocurrió en la serie de quesos de Gran Canaria, todos los derivados del DDT fueron detectados en esta serie de muestras. Así por ejemplo, como se puede apreciar en la tabla 46, residuos del polémico 4,4'-DDT, estuvieron presentes en el 27% de las muestras analizadas en una concentración de media de 1.03 ng/g grasa, mientras que su principal metabolito, el 4,4'-DDE estuvo presente en el 100% de los quesos (valor de mediana de 6.05 ng/g grasa). Otro plaguicida detectado en el 100% de los quesos analizados fue el HCB (valor de mediana de 2.34 ng/g grasa).

Otro de los POCs determinados en este estudio fue el Metoxicloro, que se encontró en 5 de los 15 quesos analizados en concentraciones medias de 0.96 ng/g grasa.

En cuanto al HCH y sus isómeros, es interesante mencionar que tal y como se muestra en la tabla 46, el 100% de las muestras contuvieron los isómeros α- y β-HCH en concentraciones de 0.32 y 0.67 ng/g grasa respectivamente (valores de mediana) mientras que el 60% de los quesos analizados contuvieron el isómero γ-HCH ó lindano (valor de mediana de 0.47 ng/g grasa).

En lo que se refiere al endosulfán cabe destacar que cerca del 87% de las muestras analizadas contuvieron alguno de los isómeros α- ó β-endosulfán (concentración media de 7 ng/g grasa).

Del grupo de los ciclodienos también cabe destacar que la dieldrina estuvo presente en el 100% de las muestras en concentraciones relativamente altas (valores de mediana de 10.91 ng/g grasa) si las comparamos con el resto de ciclodienos medidos en este estudio. Así por ejemplo, el heptacloro y la aldrina, fueron detectados en el 87 y 73% de los quesos, ambos en concentraciones similares muy bajas (valores de mediana en torno a 0.40 ng/g grasa).

Es de destacar que la mediana de la concentración alcanzada por la suma de todas las clases de residuos de POCs (∑POCs) en este grupo de quesos fue de aproximadamente 29 ng/g grasa, y hasta de 179 ng/g de grasa en las muestras más contaminadas.

No obstante, al igual que en la serie anterior, los valores de media y mediana de los POCs cuantificados en esta serie de muestras estuvieron siempre por debajo de los LMRs establecidos por la legislación europea.

Tabla 46. Valores de media, mediana, frecuencia de detección y rango (valores mínimos y máximos detectados) de POCs (en ng/g grasa) en los 15 quesos comerciales de producción convencional de la península ibérica.

	Media ± DE	Mediana	Frecuencia de detección	Rango
4,4'-DDE	10.55 ± 9.54	6.05	100	1.19-29.57
4,4'-DDT	1.03 ± 1.88	0.00	26.7	0.00-4.80
4,4'-DDD	0.05 ± 0.09	0.00	26.7	0.00-0.25
Metoxicloro	0.96 ± 2.08	0.00	33.3	0.00-7.66
HCB	5.85 ± 9.24	2.34	100	0.38-34.54
α-HCH	0.67 ± 1.16	0.32	100	0.01-4.51
β-HCH	2.53 ± 4.61	0.67	100	0.23-18.24
γ-HCH	0.79 ± 0.92	0.47	60	0.00-2.73
δ-HCH	ND	-	-	-
α-endosulfán	1.40 ± 1.60	0.77	73.3	0.00-5.16
β- endosulfán	1.29 ± 1.64	0.60	73.3	0.00-5.19
***trans*-clordano**	1.96 ± 2.58	0.51	86.7	0.00-7.47
***cis*- clordano**	5.04 ± 9.35	0.52	73.3	0.00-32.41
Heptacloro	1.53 ± 2.02	0.40	86.7	0.00-5.84
Dieldrina	14.41 ± 15.82	10.91	100	1.40-56.91
Endrina	ND	-	-	-
Aldrina	0.67 ± 0.76	0.37	73.3	0.00-2.48
∑DDTs	11.64 ± 11.23	6.05	100	1.19-34.33
∑Ciclodienos	23.62 ± 28.88	14.68	100	2.40-102.63
∑HCH	3.99 ± 6.39	1.41	100	0.25-24.86
∑endosulfán	7.00 ± 11.61	0.82	86.7	0.00-39.88
∑clordano	2.69 ± 2.13	2.54	93.3	0.00-6.28
∑POCs	**47.48 ± 49.38**	**28.59**	**100**	**6.26-178.87**

2.1.1.2. Presencia de residuos de POCs en 7 marcas de queso de producción ecológica

En esta serie de muestras, el número medio de residuos de POCs fue de 8, oscilando entre un mínimo de 6 y un máximo de 11.

De forma muy similar en lo encontrado en la serie anterior, destacó el hecho de que el 100% de las muestras analizadas contuvieron algún residuo de los 17 POCs analizados. Así, uno de los residuos más frecuentes, como era de esperar, fue el ubicuo HCB, que estuvo presente en el 100% de las muestras y en una concentración media de 2.26 ng/g grasa.

Tabla 47. Valores de media, mediana, frecuencia de detección y rango (valores mínimos y máximos detectados) de POCs (en ng/g grasa) en los quesos comerciales de producción ecológica.

	Media ± DE	Mediana	Frecuencia de detección	Rango
4,4'-DDE	4.81 ± 3.58	5.80	100	0.81-9.05
4,4'-DDT	0.09 ± 0.17	0.00	28.6	0.00-0.37
4,4'-DDD	0.02 ± 0.04	0.00	28.6	0.00-0.09
Metoxicloro	0.13 ± 0.25	0.00	28.6	0.00-0.65
HCB	2.26 ± 1.45	1.77	100	1.13-5.38
α-HCH	0.23 ± 0.10	0.21	100	0.11-0.45
β-HCH	0.65 ± 0.57	0.35	85.7	0.00-1.60
γ-HCH	0.52 ± 0.51	0.51	71.4	0.00-1.39
δ-HCH	ND	-	-	-
α-endosulfán	0.09 ± 0.16	0.00	28.6	0.00-0.37
β- endosulfán	ND	-	-	-
***trans*-clordano**	0.15 ± 0.20	0.00	43	0.00-0.47
***cis*- clordano**	0.61 ± 0.60	0.76	57.1	0.00-1.42
Heptacloro	0.17 ± 0.23	0.00	42.9	0.00-0.53
Dieldrina	3.01 ± 1.32	2.63	100	1.67-5.52
Endrina	ND	-	-	-
Aldrina	0.08 ± 0.13	0.00	28.6	0.00-0.31
∑DDTs	4.93 ± 3.72	5.80	100	0.81-9.51
∑Ciclodienos	4.04 ± 1.46	3.75	100	2.06-5.79
∑HCH	1.40 ± 0.50	1.35	100	0.62-2.18
∑endosulfán	0.77 ± 0.69	1.01	71.4	0.00-1.80
∑clordano	0.09 ± 0.16	0.00	28.6	0.00-0.37
∑POCs	**12.88 ± 4.44**	**14.44**	**100**	**6.49-17.99**

Tal y como muestra la tabla 47, llamó nuestra atención el hecho de que, al igual que en las series anteriores, todos los derivados del DDT determinados en este estudio fueron detectados en esta serie de quesos. Así por ejemplo, residuos del 4,4´-DDT, fueron detectados

en 2 de las 7 muestras analizadas en una concentración media relativamente baja de 0.09 ng/g grasa, mientras que su principal metabolito, el 4,4´-DDE, estuvo presente en el 100% de los quesos analizados en concentraciones de 5.80 ng/g grasa (valores de mediana). Otro hecho que llamó la atención, fue que el el 4,4´-DDD (DDD), otro de los metabolitos del 4,4´-DDT, y que fue poco frecuente en los quesos de Gran canaria, estuvo presente en cerca del 29% de las muestras de esta serie en una concentración media de 0.02 ng/g grasa.

También, fue interesante que, tal y como muestra la tabla 47, los isómeros α- y β-HCH fueron detectados en el 100 y 85% de las muestras en concentraciones de 0.21 y 0.35 ng/g grasa respectivamente (valores de mediana). Asimismo, el isómero γ-HCH (lindano) también fue detectado en un alto número de muestras (71%) en concentraciones de 0.51 ng/g grasa (valor de mediana).

El pesticida dieldrina, al igual que en la serie de quesos convencionales peninsulares, estuvo presente en el 100% de las muestras en una concentración de 2.63 ng/g grasa (valor de mediana). Otro ciclodieno muy frecuente en esta serie fue el heptacloro, detectado en el 42,9% de las muestras en una concentración media de 0.17 ng/g grasa.

Sólo 2 de los 7 quesos estudiados no contuvieron ninguno de los isómeros *cis*- ó *trans*-clordano por encima del LC.

En el caso de los quesos ecológicos la suma de las concentraciones de POCs encontrados osciló entre 6 y 18.00 ng/g grasa, pero en ningún caso los residuos encontrados superaron el LMR establecido en la UE.

2.1.1.3. Estudio comparativo de los niveles de contaminación por residuos de POCs en los tres tipos de queso estudiados

Analizando los resultados comparativos que muestra la tabla 48, lo primero que llamó nuestra atención es que el número de residuos de POCs detectados por muestra fue mayor en el grupo de los quesos peninsulares que en el de los ecológicos (11 *vs.* 8 residuos por muestra, $p = 0.005$). Asimismo, este número fue también mayor en el grupo de los quesos peninsulares que en de los locales (11 *vs.* 9 residuos por muestra, $p = 0.003$).

Otro resultado muy relevante de este estudio comparativo fue que la carga total de POCs, es decir la concentración de todos los POCs medidos en este estudio (∑POCs), fue mayor en el grupo de los quesos peninsulares que en el de los quesos ecológicos (valores de mediana de 28.59 *vs.* 14.44 ng/g grasa, $p = 0.017$) y a su vez, mayor también en los quesos locales que en los quesos ecológicos (valores de mediana de 44.03 ng/g grasa *vs.* 14.44 ng/g grasa, $p < 0.001$). Sin embargo, esta diferencia no fue significativa entre quesos locales y los quesos peninsulares.

En cuanto a los niveles de carga total de POCs entre los quesos de las distintas zonas de la isla, cabe destacar que los quesos de la zona sureste mostraron mayores niveles de POCs

que los de la zona norte (p = 0.004) y a su vez, los de la zona suroeste más que los de la zona norte (p = 0.022).

También fueron llamativas las diferencias encontradas cuando se hizo el análisis de los resultados por grupos de POCs. Así por ejemplo, la suma de concentraciones de todos los derivados del DDT (∑DDTs) fue similar en los tres tipos de quesos. Sin embargo, en cuanto a la frecuencia de detección, es interesante mencionar que los 9 quesos que no presentaron ningún residuo derivado del DDT fueron los quesos locales (23%) frente a ningún queso ecológico o peninsular que no presentara algún derivado del DDT (p = 0.022). Tampoco hubo diferencias significativas entre los quesos peninsulares y los ecológicos. Los resultados mostraron que ni la frecuencia ni los niveles del ∑DDTs variaron en función del grado de curación de los quesos.

Asimismo, al realizar la comparación entre quesos que considera la suma de concentraciones de los 4 isómeros del HCH (∑HCHs), destaca el hecho de que los quesos locales mostraron mayores niveles que los quesos peninsulares (valores de mediana de 8.05 *vs.* 1.41ng/g grasa respectivamente, $p < 0.001$) y los quesos ecológicos menores que los quesos locales (valores de mediana de 1.35 *vs.* 8.05ng/g grasa respectivamente, $p < 0.001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre quesos peninsulares convencionales y quesos ecológicos. Es importante destacar que en la zona norte de la isla, los niveles del ∑HCHs en quesos fueron menores que en la zona sureste con valores de mediana de 6.13 *vs.* 12.85 ng/g grasa respectivamente.

Por otra parte, la suma de las concentraciones de los isómeros α y β-endosulfán (∑endosulfán) mostró que existieron niveles más altos del ∑endosulfán en los quesos ecológicos que en los peninsulares (p = 0.001) y en los locales más que en los peninsulares (p=0.002). Asimismo también existió mayor porcentaje de residuos de ∑endosulfán en los quesos locales que en los ecológicos y los peninsulares (93% *vs.* 71% y 86.7% respectivamente, $p < 0.001$).

De igual forma, en cuanto a la suma de concentraciones de todos los ciclodienos incluidos en este estudio, es interesante mencionar que existieron mayores niveles de ∑ciclodienos en los quesos peninsulares y locales (valor de mediana de 14.68 y 15.29 ng/g grasa respectivamente, p = 0.030) que en los ecológicos (valor de mediana de 3.75 ng/g grasa, p = 0.005).

Tabla 48. Comparativa de los valores en ng/g grasa, de mediana y frecuencia de detección (valores mínimos y máximos detectados) de los POCs en los 3 grupos de quesos (convencionales locales, convencionales peninsulares y ecológicos).

	CONVENCIONALES LOCALES		CONVENCIONALES PENÍNSULA		ECOLÓGICOS	
	Media ± DE		Media ± DE		Media ± DE	
Nº de POCs por muestra	8.97 ± 2.34		11.13 ± 1.95		8.42 ± 1.71	
	Mediana	*Frecuencia*	*Mediana*	*Frecuencia*	*Mediana*	*Frecuencia*
4,4-DDE	11.93	76.92	6.05	100	5.80	100
4,4-DDT	0.13	61.5	0.00	26.7	0.00	28.6
4,4-DDD	0.00	15.4	0.00	26.7	0.00	28.6
Metoxicloro	0.00	2.6	0.00	33.3	0.00	28.6
HCB	5.55	97.4	2.34	100	1.77	100
α-HCH	1.37	97.4	0.32	100	0.21	100
β-HCH	2.30	79.5	0.67	100	0.35	85.7
γ-HCH	4.59	97.4	0.47	60	0.51	71.4
δ-HCH	0.00	2.6	ND	-	ND	-
α-endosulfán	0.00	36	0.77	73.3	0.00	28.6
β- endosulfán	0.00	18	0.60	73.3	ND	-
***trans*-clordano**	2.54	89.7	0.51	86.7	0.00	43
***cis*- clordano**	1.08	69.2	0.52	73.3	0.76	57.1
Heptacloro	0.00	46.2	0.40	86.7	0.00	42.9
Dieldrina	6.35	82.1	10.91	100	2.63	100
Endrina	ND	-	ND	-	ND	-
Aldrina	0.00	25.6	0.37	73.3	0.00	28.6
∑DDTs	11.93	77	6.05	100	5.80	100
∑Ciclodienos	15.29	92.3	14.68	100	3.75	100
∑HCH	8.05	100	1.41	100	1.35	100
∑endosulfán	3.34	89.7	0.82	86.7	1.01	71.4
∑clordano	0.00	36	2.54	93.3	0.00	28.6
∑POCs	**44.03**	**100**	**28.59**	**100**	**14.44**	**100**

Si tenemos en cuenta las diferencias entre los 3 tipos de quesos analizando los POCs individualmente, los análisis estadísticos muestran lo siguiente:

En primer lugar, cabe destacar que las diferencias en concentración del 4,4'-DDE entre los de quesos locales, peninsulares y ecológicos no fueron significativas. Sin embargo, existió mayor porcentaje de quesos sin residuos de DDE en los quesos locales que en los peninsulares y los ecológicos (23%, $p = 0.049$). Los resultados mostraron que el grado de curación no influyó ni en los niveles ni en los porcentajes de detección del 4,4'-DDE. Lo mismo ocurrió en el caso del 4,4'-DDT, es decir, no hubo diferencias en cuanto a los niveles de este residuo pero sí en cuanto a la frecuencia de detección del mismo entre los 3 tipos de quesos, siendo el grupo de quesos locales el que mostró mayor porcentaje de quesos con residuos de DDT ($p = 0.037$).

De igual forma, como muestra la tabla 48, tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a los niveles de metoxicloro entre los tres tipos de quesos. Sin embargo, es interesante

mencionar que existió mayor porcentaje de quesos con este analito entre los quesos peninsulares que entre los quesos locales (33% *vs.* 3%, $p = 0.005$), y también mayor entre ecológicos que en locales (28.6% *vs.* 2.6%, $p = 0.005$). Sin embargo, esta diferencia no fue significativa entre peninsulares y quesos ecológicos. De igual forma, tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de detección del metoxicloro entre los distintos tipos de curación.

Asimismo, el isómero β-HCH fue detectado en similares frecuencias en los tres tipos de quesos, mientras que si consideramos los niveles de residuos este isómero, cabe destacar que los quesos ecológicos mostraron menores niveles que los quesos locales (valores de mediana de 0.35 *vs.* 2.30 ng/g grasa respectivamente, $p = 0.048$). También llamó nuestra atención que entre los quesos locales, hubo diferencias significativas en cuanto al porcentaje de muestras positivas para el β-HCH en función de la zona de la isla de la que procedió el queso ($p = 0.003$). Así, los quesos de la zona norte mostraron niveles menores que los quesos de la zona sureste ($p = 0.022$), suroeste ($p = 0{,}022$) y centro ($p = 0.030$) de la isla de Gran Canaria.

Otro de los isómeros del HCH determinado en este estudio, el γ-HCH o lindano, fue detectado en mayores porcentajes en los quesos locales que en los ecológicos (97% *vs.* 71%, $p = 0.010$), relación que también se dio entre los quesos locales y peninsulares (97% *vs.* 60%, $p = 0.010$). También, es interesante mencionar que los quesos locales mostraron mayores niveles de este isómero que los quesos peninsulares (valores de mediana de 4.60 *vs.* 0.47ng/g grasa respectivamente, $p < 0.001$) y los quesos locales mayores niveles que los ecológicos (4.60 *vs.* 0.51 ng/g grasa respectivamente, $p < 0.001$), no existiendo diferencias entre quesos peninsulares y quesos ecológicos.

También fueron importantes las diferencias entre los niveles y frecuencias de detección de los isómeros del endosulfán. Así, los quesos peninsulares mostraron mayores niveles de α-endosulfán que los quesos ecológicos (valores de mediana de 0.77 *vs.* 0.00 ng/g grasa, $p = 0.021$) y que los quesos locales (valores de mediana de 0.77 *vs.* 0.00 ng/g grasa, $p = 0.047$), no existiendo diferencia entre los quesos ecológicos y los quesos locales. También fue mayor el porcentaje de detección del α-endosulfán en los quesos peninsulares que en los ecológicos y los locales (73% *vs.* 28% y 36% respectivamente, $p = 0.031$).

Los análisis estadísticos mostraron resultados similares para el isómero β-endosulfán. Los niveles de este analito fueron mayores en los quesos peninsulares que en los quesos ecológicos (valores de mediana de 0.60 ng/g grasa *vs.* ND, $p = 0.005$) y también mayores en los quesos peninsulares que en los quesos locales (valores de mediana de 0.60 *vs.* 0.00 ng/g grasa, $p < 0.001$), no existiendo diferencias entre quesos ecológicos y quesos locales. Asimismo, el porcentaje de detección de este analito fue mayor en quesos peninsulares que en ecológicos y locales (73% *vs.* 0% y 18%, respectivamente, $p < 0.001$).

Las diferencias en niveles de *trans*-clordano entre los 3 grupos de quesos también fueron significativas. Así los niveles de este metabolito fueron mayores en el grupo de quesos peninsulares que en el grupo de quesos ecológicos (valores de mediana de 0.51 *vs.* 0.00 ng/g grasa, $p = 0.005$) y también mayores en quesos locales que en quesos ecológicos (valores de mediana de 2.54 *vs.* 0.00 ng/g grasa, $p < 0.001$). La frecuencia de detección del *trans*-clordano

varió entre los 3 tipos de quesos con un porcentaje de detección mayor en los quesos locales y peninsulares que en los quesos ecológicos (89.7% y 86.7% *vs.* 43%, $p = 0.008$).

El heptacloro, sólo mostró diferencias en cuanto al porcentaje de detección de este analito entre los 3 tipos de quesos, mostrando mayor porcentaje de este analito los quesos peninsulares que los ecológicos y los locales (86.7% *vs.* 42.9 y 46.2% respectivamente, $p = 0.021$).

Los niveles de otro ciclodieno, la dieldrina, fueron mayores en los quesos locales que en los quesos ecológicos (valores de mediana de 10.91 y 2.63 ng/grasa, $p = 0.025$) no existiendo diferencias en cuanto al porcentaje de detección de este analito entre los 3 tipos de quesos. Sin embargo, en cuanto a la aldrina, cabe destacar que los quesos peninsulares mostraron mayores niveles que los ecológicos y que los locales ($p = 0.030$), con valores de mediana de 0.37 *vs.* 0.00 *vs.* 0.00 ng/g grasa respectivamente. El grupo de quesos peninsulares mostró mayor porcentaje de quesos con residuos de aldrina que el de los ecológicos y locales (73.3% vs. 28.6% y 25.6%, $p = 0.032$).

En resumen podemos decir que **en líneas generales los quesos de Gran Canaria presentaron mayores niveles de residuos de POCs que los quesos producidos en la península ibérica, y ambos tipos de quesos de producción convencional mayores niveles que los quesos de producción ecológica. Una excepción la constituye la aldrina que también presenta los menores niveles de concentración en los quesos de producción ecológica pero aparece en mayor concentración en los quesos peninsulares que en los locales.**

2.1.1.4. Estimación de la ingesta de residuos de POCs en la población canaria a través del consumo de queso

Sobre la base de datos proporcionados por la Encuesta Nutricional de Canarias (ENCA 1998), hemos estimado la ingesta alimentaria de residuos de pesticidas organoclorados en la población de las Islas Canarias a través del consumo de queso.

Como se cita anteriormente, la ENCA pone de manifiesto que la población de las Islas Canarias tiene el mayor consumo de productos lácteos en España (Serra Majem y cols., 2000b; Serra Majem y cols., 2000c). Así, la población mayor de 10 años del Archipiélago consume un valor medio de 26.10 g de queso/día y sin embargo, cabe destacar que dicha ingesta es menor en niños de 6-10 años con una ingesta diaria de 20.60 g queso/día (Encuesta Nutricional de Canarias, 1998). Por consiguiente hemos hecho la estimación de la ingesta diaria (IDE) en los dos grupos poblacionales por separado: el de los niños de hasta 10 años (Tabla 49) y el de los mayores de 10 años (Tabla 50).

Además, para aquellos POCs para los que ha sido establecido un valor de IDA hemos calculado qué porcentaje del mismo aporta el consumo de queso, en 3 supuestos: (1) que el consumidor tome queso de producción convencional local, (2) que el consumidor tome queso

de producción ecológica y (3), que el consumidor tome queso de producción convencional peninsular.

Para los cálculos hemos utilizado el peso corporal promedio de la población canaria en 2 grupos con un punto de corte de edad establecido en 10 años. Según datos de la ENCA (Encuesta Nutricional de Canarias 1998) el peso promedio de los niños canarios de hasta 10 años, sin distinguir entre sexos, es de 30.4 kg. Según esta misma fuente, un gran porcentaje de la población canaria presenta sobrepeso (> 75% en los mayores de 55 años), siendo más acentuado en las mujeres. Por ello hemos utilizado el peso promedio de 70.1 kg para los adultos mayores de 10 años, sin distinguir entre sexos, en lugar del peso estándar de 60 kg para los adultos en este tipo de estudios.

Tabla 49. Ingesta diaria estimada (IDE) de residuos de POCs (ng/kg peso corporal/día) en niños a través del consumo de queso de producción convencional local, peninsular y ecológica.

	QUESOS CONVENCIONALES LOCALES			QUESOS CONVENCIONALES PENÍNSULA			QUESOS ECOLÓGICOS		
	Media	IDE (ng/kg)	% de la IDA	Media	IDE (ng/kg)	% de la IDA	Media	IDE (ng/kg)	% de la IDA
4,4-DDE	32.22	5.02	5.12%	10.55	1.64	1.81%	4.81	0.75	0.76%
4,4-DDT	0.52	0.08	-	1.03	0.16	-	0.09	0.01	-
4,4-DDD	0.03	0.00	-	0.05	0.01	-	0.02	0.00	-
Metoxicloro	0.06	0.00	0.01%	0.96	0.15	0.01%	0.13	0.02	0.01%
HCB	7.36	1.14	-	5.85	0.91	-	2.26	0.35	-
α-HCH	2.03	0.31	-	0.67	0.10	-	0.23	0.03	-
β-HCH	28.20	4.39	-	2.53	0.39	-	0.65	0.10	-
γ-HCH	11.40	1.77	0.01%	0.79	0.12	0.01%	0.52	0.08	0.01%
δ-HCH	0.04	0.00	-	ND	ND	-	ND	ND	-
α-endosulfán	1.09	0.17	0.01%	1.40	0.21	0.01%	0.09	0.01	0.01%
β- endosulfán	0.26	0.04	-	1.29	0.20	-	ND	ND	-
***trans*-clordano**	2.55	0.39	0.12%	1.96	0.30	-	0.15	0.02	-
***cis*- clordano**	1.43	0.22	-	5.04	0.78	-	0.61	0.09	-
Heptacloro	2.30	0.35	0.36%	1.53	0.23	0.24%	0.17	0.02	0.03%
Dieldrina	8.94	1.39	1.61%	14.41	2.24	2.35%	3.01	0.46	0.49%
Endrina	1.39	0.21	-	0.67	0.10	-	0.08	0.01	-
Aldrina	ND	ND	0.01%	ND	ND	-	ND	ND	-
∑DDTs	32.78	5.10	5.11%	11.64	1.81	1.81%	4.93	0.76	0.77%
∑Ciclodienos	16.64	2.59	0.65%	23.62	3.68	0.92%	4.04	0.63	0.16%
∑HCH	41.68	6.49	-	3.99	0.62	-	1.40	0.21	-
∑endosulfán	3.99	0.62	0.13%	7.00	1.09	0.22%	0.77	0.12	0.03%
∑clordano	1.35	0.21	0.01%	2.69	0.42	0.01%	0.09	0.01	0.01%
∑POCs	**99.65**	**15.53**	-	**47.48**	**7.40**	-	**12.88**	**2.00**	-

Tabla 50. Ingesta diaria estimada (IDE) de residuos de POCs (ng/kg peso corporal/día) en adultos a través del consumo de queso de producción convencional local, peninsular y ecológica.

	QUESOS CONVENCIONALES LOCALES			QUESOS CONVENCIONALES PENÍNSULA			QUESOS ECOLÓGICOS		
	Media	IDE (ng/kg)	% de la IDA	Media	IDE (ng/kg)	% de la IDA	Media	IDE (ng/kg)	% de la IDA
4,4-DDE	32.22	2.76	2.81%	10.55	0.90	1.00%	4.81	0.41	0.42%
4,4-DDT	0.52	0.04	-	1.03	0.09	-	0.09	0.01	-
4,4-DDD	0.03	0.01	-	0.05	0.01	-	0.02	0.01	-
Metoxicloro	0.06	0.01	0.01%	0.96	0.08	0.01%	0.13	0.01	0.01%
HCB	7.36	0.63	-	5.85	0.50	-	2.26	0.19	-
α-HCH	2.03	0.17	-	0.67	0.05	-	0.23	0.02	-
β-HCH	28.20	2.41	-	2.53	0.21	-	0.65	0.06	-
γ-HCH	11.40	0.97	0.02%	0.79	0.07	0.01%	0.52	0.05	0.01%
δ-HCH	0.04	0.01	-	ND	ND	-	ND	ND	-
α-endosulfán	1.09	0.09	0.01%	1.40	0.12	0.01%	0.09	0.01	0.01%
β- endosulfán	0.26	0.02	-	1.29	0.11	-	ND	ND	-
***trans*-clordano**	2.55	0.22	0.07%	1.96	0.17	0.12%	0.15	0.01	0.01%
***cis*- clordano**	1.43	0.12	-	5.04	0.43	-	0.61	0.05	-
Heptacloro	2.30	0.20	0.20%	1.53	0.13	0.13%	0.17	0.02	0.02%
Dieldrina	8.94	0.76	0.88%	14.41	1.23	1.29%	3.01	0.26	0.27%
Endrina	1.39	0.12	-	0.67	0.06	-	0.08	0.01	-
Aldrina	ND	ND	0.01%	ND	ND	-	ND	ND	-
∑DDTs	32.78	2.80	2.81%	11.64	1.00	0.99%	4.93	0.42	0.42%
∑Ciclodienos	16.64	1.42	0.36%	23.62	2.02	0.50%	4.04	0.35	0.09%
∑HCH	41.68	3.57	-	3.99	0.34	-	1.40	0.12	-
∑endosulfán	3.99	0.34	0.07%	7.00	0.60	0.12%	0.77	0.06	0.02%
∑clordano	1.35	0.11	0.01	2.69	0.23	0.01%	0.09	0.01	0.01%
∑POCs	**99.65**	**8.53**	-	**47.48**	**4.06**	-	**12.88**	**1.10**	-

Tal y como se muestra en las Tabla 49 y 50, **en la mayoría de los casos la ingesta de plaguicidas organoclorados a través del queso representa solo un pequeño porcentaje (< 1%) de la IDA establecida por la FAO/OMS** (Van Audenhaege y cols., 2009), exceptuando el caso de la dieldrina y los derivados del DDT).

Así por ejemplo, en el caso de los niños, la ingesta de 4,4´-DDE a través del consumo de quesos locales es del 5% de la IDA, (en adultos solamente un 2.8% debido a que tienen un mayor peso corporal) mientras que en el caso de la dieldrina, la ingesta diaria de este POC a través del consumo de queso de la península ibérica, supera el 2% de la IDA.

Otro dato que quisiéramos destacar es el hecho de que, **aún siendo muy baja la IDE de POCs a través del queso, es aún menor (casi la mitad en la mayoría de los casos) si el queso que se consume es de producción ecológica.**

2.1.2. Discusión

Aunque los POCs pueden llegar a los seres humanos debido a exposiciones directas medioambientales (como es el caso de la exposición laboral), la principal fuente de exposición a estos compuestos es el consumo de alimentos contaminados, tal y como se ha ido afirmando en esta Tesis. Como ya hemos visto, la leche es uno de los alimentos de origen animal en el que habitualmente se detectan residuos de POCs a mayores concentraciones, por lo que todos los alimentos producidos a base de leche, como el queso, son fuente potencial de estos contaminantes tóxicos para el consumidor. En este trabajo y debido al patrón de consumo de queso por la población de las Islas se han incluido muestras de quesos locales de producción convencional por su amplio consumo (aunque con escasa distribución fuera de las Islas), muestras de quesos nacionales (procedentes del territorio peninsular español), también de amplio consumo y, en este caso, de amplia distribución por todo el Estado, y muestras de quesos ecológicos (mayoritariamente producidos en el territorio peninsular español o en otras regiones europeas) debido a la creciente demanda de este tipo de productos por el consumidor. Por tanto y, dado que se han incluido en el presente estudio 15 quesos convencionales de origen peninsular y 7 quesos no locales de producción ecológica que se comercializan en todo el Estado Español, se puede afirmar que nuestras estimaciones de exposición a POCs de la población canaria a través del consumo de queso, pueden, en gran medida, hacerse extensivas al resto de la población española, lo que da mayor relevancia a este trabajo.

Todas las muestras de quesos analizados presentaron residuos cuantificables de POCs, pero en todos los casos los niveles de los POCs incluidos en este estudio fueron bajos y siempre inferiores a los LMR establecidos por las legislaciones española y europea (DOUE, 1993 y 1994). En cualquier caso, nuestros resultados han puesto de manifiesto diferencias en cuanto al patrón de contaminación por POCs que merecen ser comentadas.

Así, aunque en todos los quesos analizados, sin distinguir tipo, se detectaron niveles cuantificables de algún derivado del HCH, en los quesos de producción local fueron mayores los niveles de los isómeros α, β y γ (lindano) que en los quesos de la península y los de producción ecológica. Dado que el producto comercial que se ha aplicado hasta hace pocos años en nuestro país (por ejemplo como agente ectoparasitario en el ganado) estaba formulado principalmente a base del isómero γ, y que los otros isómeros se producen fundamentalmente, como consecuencia de los procesos de degradación del primero (Botella y cols., 2004), se puede deducir que en las Islas persiste un alto nivel de contaminación por lindano (quizás por su uso indebido o inadecuado hasta fechas recientes). Tal contaminación favorece el contacto de los animales productores con suelo, aguas y alimentos contaminados, acumulando el compuesto y excretándolo a través de la leche, para aparecer como residuo persistente en el queso. De hecho, los niveles medios de lindano encontrados en los quesos canarios son mayores a los descritos en quesos griegos en 1977 (Mallatou y cols., 1997), en quesos locales de Ghana en 2008 (Darko y Acquaah, 2008), aunque menores a los descritos en quesos jordanos en 2009 (Salem y cols., 2009). Por el contrario, nuestros resultados parecen indicar que la contaminación por HCH presente en la península y Europa es debida a la

persistencia de productos de degradación de lindano (isómeros α y β), lo que, *a priori*, indicaría un uso pasado y no reciente del compuesto. De hecho los niveles de lindano cuantificados en estos quesos no canarios son inferiores a los descritos en los quesos de Grecia, Ghana y Jordania. Se ha de destacar que estos resultados coinciden con los altos niveles de contaminación por lindano en sangre encontrados en la población canaria (Luzardo y cols., 2006). Se establece claramente, en este caso, una conexión directa entre la presencia de contaminantes en alimentos de elevado consumo y los niveles de contaminantes en la población. Este hecho resalta la importancia de estudios como el presente que pueden permitir a las autoridades sanitarias establecer los controles adecuados que eviten la llegada al consumidor de productos con contaminantes tóxicos. Por otro lado, la ausencia de diferencia en contaminación por HCHs entre los quesos de producción convencional y ecológica, indica el origen ambiental e inevitable de estos POCs, a pesar de la instauración de producciones controladas. De ello se debe informar al consumidor que, en gran número, piensa que los alimentos de este tipo están libres de residuos químicos.

Asimismo es de reseñar que, mientras todos los quesos peninsulares y ecológicos (100%) presentaron residuos de 4,4´-DDT o derivados, sólo el 77% de los quesos locales presentaron residuos de este grupo de POCs. Sin embargo, en los quesos locales se cuantificaron residuos de DDT técnico inalterado (4,4'-DDT) en una proporción mucho mayor de muestras (61%) que en el caso de los quesos de origen peninsular y los de producción ecológica (27-28%). Por el contrario, en los quesos originarios de la península ibérica y los procedentes de producción ecológica se detectaron un mayor número de muestras (100%) con niveles cuantificables del principal metabolito del DDT (4,4´-DDE) que en las muestras procedentes de quesos locales (77%). En cualquier caso, no existieron diferencias en cuanto a las concentraciones alcanzadas por los residuos de derivados del DDT entre los tres tipos de quesos. Si bien se ha de destacar que las concentraciones de 4,4'-DDE y 4,4'-DDT descritas en los tres tipos de queso incluidos en este trabajo fueron muy inferiores a las encontradas en los quesos de Ghana en 2008 (Darko y Acquaah, 2008) los quesos canarios presentaron un nivel de contaminación por 4,4'-DDE similar al descrito para quesos griegos 1977 (Mallatou y cols., 1997). Si tenemos en cuenta que el plaguicida técnico que se aplicó (una mezcla de isómeros entre los cuales el más abundante era el 4,4'-DDT) sufre una lenta degradación en el ambiente hacia la forma más persistente de este plaguicida (4,4'-DDE) (Safe, 1994), podemos deducir que en el medio ambiente de las Islas persiste aún DDT inalterado, con el que entran en contacto los animales productores y termina llegando a los alimentos derivados de la leche, como el queso. De nuevo y, como en el caso del lindano, los estudios realizados sobre la población canaria confirman este resultado, ya que se ha descrito previamente que la población de las islas estuvo expuesta a DDT técnico hasta fechas relativamente recientes (Zumbado y cols., 2005). Por el contrario, en zonas donde el DDT se dejó de emplear hace mucho tiempo, son los niveles del metabolito (DDE) los que predominan en el medio ambiente y en los seres vivos, y es este residuo el que aparece en los alimentos como contaminante, tal y como parece ocurrir en la península ibérica y otras regiones de Europa (donde se producen los quesos no canarios incluidos en este estudio).

Otros residuos de POCs también muestran diferencias relevantes en los tres tipos de quesos incluidos en este trabajo. Por ejemplo, los residuos derivados del endosulfán (isómeros α y β) se detectan más frecuentemente y a mayor concentración en los quesos procedentes de

la península ibérica que en los quesos canarios o que en los de producción ecológica. Tal resultado parece indicar un diferente patrón de uso de este organoclorado entre los territorios con un mayor uso y, por tanto, mayor nivel de contaminación ambiental en la península ibérica.

De forma similar, y a pesar de que prácticamente todos los quesos analizados (tanto ecológicos como convencionales y locales) presentaban algún residuo de POC del grupo de los ciclodienos, nuestros resultados indican un mayor nivel de contaminación ambiental por *trans*-clordano en los quesos locales que en los territorios de los que provienen los quesos peninsulares y los ecológicos. Además, los quesos de producción convencional (peninsulares y locales) mostraron niveles de contaminación por aldrina y dieldrina mayores que los encontrados en los quesos de producción ecológica. Dado que todos los POC incluidos en el grupo de los ciclodienos (clordano, heptacloro, dieldrina, endrina y aldrina) están prohibidos desde hace décadas en nuestro país y en los países de la Unión Europea, estos niveles de contaminación se corresponden con la exposición ambiental de los animales productores a estos compuestos.

Se ha de destacar que la práctica totalidad de las muestras analizadas (convencionales y ecológicas) presentaron niveles detectables de HCB, lo que confirma de nuevo y, tal y como ocurría en el caso de las leches, la ubicuidad y persistencia de este contaminante organoclorado. De forma similar a lo descrito para las leches, no existieron diferencias con respecto a los niveles de HCB entre los quesos de producción ecológica y los de producción convencional (de origen local o peninsular, lo que indica el origen ambiental e inevitable de la contaminación por este compuesto.

Finalmente, se debe subrayar el hecho de que los quesos procedentes de producción convencional mostraron una mayor carga de POCs (∑POCs) en su conjunto que los quesos procedentes de productores ecológicos, si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los quesos de origen peninsular y canario. Tal resultado junto con el hecho de que los quesos provenientes de producción ecológica muestran un menor número de residuos que los de producción convencional, es destacable, ya que permiten afirmar que el consumidor de este tipo de quesos recibirá, en términos globales, un menor aporte de este tipo de CTPs.

Con el ánimo de apreciar la importancia real de la exposición de la población de este Archipiélago a POC a través del consumo de queso, se realiza en este trabajo una estimación de la IDE de estos contaminantes empleando los resultados de consumo de queso obtenidos en la Encuesta nutricional de Canarias. A pesar de que estos compuestos son contaminantes ambientales ubicuos, las IDEs no fueron similares para los consumidores de quesos ecológicos y para aquellos que consumen quesos de producción convencional. De hecho, en general, las IDEs fueron mayores para los consumidores de queso convencional que para los consumidores de quesos procedentes de ganaderías ecológicas certificadas. Además también existen notables diferencias si tenemos en cuenta el origen de los quesos consumidos (canarios o peninsulares). Así la ingesta de derivados del DDT es dos veces superior en los consumidores de quesos locales que en los que consumen quesos de la península y, lo que es aún más alarmante, la ingesta de derivados del HCH es diez veces mayor en el consumidor de quesos

locales que en el caso de consumir quesos de la península ibérica. Tal y como se ha reseñado anteriormente, tales resultados coinciden con los alarmantes niveles de contaminación por POCs que presenta la población del Archipiélago (Zumbado y cols., 2005; Luzardo y cols., 2006). En cualquier caso, se ha de subrayar que en ningún caso la ingesta de POCs a través del consumo de queso supone un porcentaje relevante de la IDA (siempre menor del 1% en, excepto en el caso de los derivados del DDT para el consumidor de quesos locales y en el caso de la dieldrina para el consumidor de quesos peninsulares). Sin embargo, ha de reseñarse que en la población infantil de las Islas Canarias la ingesta sólo de queso aporta más del 5% del total de la IDA para los derivados del DDT.

2.2. BIFENILOS POLICLORADOS

2.2.1. Resultados

2.2.1.1. Presencia residuos de bifenilos policlorados en quesos de producción convencional: estudio en 39 marcas de quesos de Gran Canaria y 15 marcas de quesos de la península ibérica

En cuanto a la presencia de PCBs en quesos comerciales de producción convencional, presentaremos el análisis de resultados en tres bloques diferenciados: (1) los resultados de los PCBs marcadores de exposición (M-PCBs); (2) los PCBs análogos a las dioxinas (DL-PCBs), es decir aquellos para los que la OMS ha fijado un valor de TEF (Van den Berg y cols., 2006) y (3) los equivalentes de toxicidad para los PCBs análogos a las dioxinas (TEQ-PCBs). En cada uno de los casos distinguiremos entre los quesos de producción local y los quesos producidos en la península ibérica.

- *PCBs marcadores de exposición (M-PCBs) en quesos convencionales de Gran Canaria*

En cuanto al contenido de M-PCBs en quesos convencionales producidos en la isla de Gran Canaria, es interesante mencionar que el 74% del total de las muestras analizadas presentaron alguno de los 7 M-PCBs. El número medio de este tipo de PCBs en esta serie de quesos fue de 2, oscilando entre un número mínimo de 0 y un máximo de 5.

Tal y como se muestra en la Tabla 51, los congéneres más frecuentemente detectados fueron los PCBs 180, 153 y 138, presentes en el 64%, 59% y 36% de las muestras respectivamente (valores de mediana de 0.14, 0.29 y 0.00 ng/g grasa).

Los M-PCBs que aparecieron con menos frecuencia en esta serie de muestras fueron los PCBs 28 y 101, presentes en el 5% de las muestras, el PCB 118, detectado en cerca del 8% de las muestras y el PCB 52, detectado en cerca del 21% de las muestras, todos ellos a concentraciones 0.00 ng/g grasa (valores de mediana).

Considerando el total de PCBs marcadores (∑M-PCBs), se alcanzan niveles de mediana de alrededor de 0.6 ng/g de grasa, con muestras que llegaron a alcanzar más de 5 ng/g de grasa.

- ***PCBs análogos a las dioxinas (DL-PCBs) en quesos convencionales de Gran Canaria***

En cuanto al contenido de DL-PCBs en quesos convencionales producidos en la isla de Gran Canaria, cerca del 80% de las muestras analizadas presentaron alguno de los 12 DL-PCBs, con una media de 2 residuos detectados por muestra (de 0 a 5).

Tabla 51. Valores media, mediana, frecuencia de detección y rango (valores mínimos y máximos detectados) de los PCBs marcadores y DL-PCBs (en ng/g grasa) en quesos comerciales de producción convencional de Gran Canaria.

	Media ± DE	Mediana	Frecuencia de detección	Rango
PCBs MARCADORES DE EXPOSICIÓN				
PCB 28	0.04 ± 0.19	0.00	5.1	0.00-0.95
PCB 52	0.02 ± 0.08	0.00	20.5	0.00-0.47
PCB 101	0.01 ± 0.03	0.00	5.1	0.00-0.15
PCB 118	0.03 ± 0.12	0.00	7.7	0.00-0.52
PCB 138	0.47 ± 0.86	0.00	35.9	0.00-3.59
PCB 153	0.39 ± 0.47	0.29	59	0.00-1.51
PCB 180	0.86 ± 0.97	0.14	64.1	0.00-0.73
∑M-PCBs	**1.08 ± 1.46**	**0.67**	**74.4**	**0.00-5.11**
PCBs ANÁLOGOS A LAS DIOXINAS				
PCB 77	0.01 ± 0.02	0.00	30.8	0.00-0.04
PCB 81	0.16 ± 0.44	0.00	12.8	0.00-1.65
PCB 105	ND	-	-	-
PCB 114	ND	-	-	-
PCB 118	0.03 ± 0.12	0.00	7.7	0.00-0.52
PCB 123	ND	-	-	-
PCB 126	0.03 ± 0.04	0.00	35.9	0.00-0.20
PCB 156	0.11 ± 0.12	0.11	51.3	0.00-0.38
PCB 157	ND	-	-	-
PCB 167	0.06 ± 0.09	0.00	46.2	0.00-0.26
PCB 169	0.00 ± 0.01	0.00	7.7	0.00-0.05
PCB 189	ND	-	-	-
∑DL-PCBs	**0.41 ± 0.59**	**0.20**	**79.5**	**0.00-2.21**
PCBs TOTALES				
∑PCBs	**1.51 ± 1.48**	**1.03**	**97.4**	**0.00-6.03**

En la Tabla 51 comprobamos como los congéneres de DL-PCBs más frecuentemente detectados en las 39 muestras de quesos producidos en Gran Canaria fueron los PCBs 156, 167, 126 y 77, presentes todos ellos en el 51%, 46%, 36% y 31% respectivamente, en concentraciones de 0.00 ng/g grasa para todos ellos, excepto para el PCB 156, cuyo valor de mediana fue de 0.11 ng/g grasa.

Por otro lado, los congéneres que aparecieron con menos frecuencia en esta serie de muestras fueron los PCBs 118 y 169, que aparecieron en alrededor del 8% de las muestras

analizadas y el PCB 81, que apareció en cerca del 13% de las muestras (todos ellos en concentraciones de 0.00 ng/g grasa como valor de mediana).

Los PCBs 105, 114, 123, 157 y 189 no fueron encontrados a niveles por encima del LC en ninguno de los 39 quesos analizados.

Considerando la suma de todos los congéneres de DL-PCBs (∑DL-PCBs), se alcanzan niveles de mediana de 0.20 ng/g de grasa, aunque que en alguna muestra de queso se encontraron niveles superiores a los 2.2 ng/g de grasa.

- ***PCBs marcadores de exposición (M-PCBs) en quesos convencionales de la península ibérica***

Fue relevante el hecho de que, en el caso de los quesos peninsulares, el 100% de las muestras presentaron alguno de los 7 M-PCBs, con una media de 3 residuos (desde un mínimo de 1 hasta un máximo de 5).

Como vemos en la Tabla 52, los M-PCBs marcadores más frecuentemente detectados fueron los congéneres 180, 153 y 138, todos ellos detectados en el 100%, 87% y 73% de las muestras respectivamente y en concentraciones relativamente altas (valores de mediana de 0.50, 2.48 y 2.07 ng/g grasa respectivamente).

Por otro lado, cabe destacar que los congéneres menos frecuentes fueron los PCBs 118 y 52, detectados en el 13% de las muestras y los PCBs 28 y 101, detectados en el 27% y 20% respectivamente de las muestras analizadas, todos ellos con valores de mediana de 0.00 ng/g grasa.

Considerando el total de PCBs marcadores (∑M-PCBs) en este grupo de quesos, se alcanzan niveles de mediana cercanos a 5.4 ng/g de grasa, con muestras que llegaron a alcanzar más de 15.4 ng/g de grasa.

- ***PCBs análogos a las dioxinas (DL-PCBs) en quesos convencionales de la península ibérica***

En cuanto al contenido DL-PCBs en quesos peninsulares el 73% de las muestras presentó alguno de los congéneres, siendo el número medio de 2, oscilando desde un mínimo de 0 hasta un máximo de 4.

Vemos en la Tabla 52 que los congéneres más frecuentemente detectados fueron los PCBs 156 y 126 detectados en el 53% y 26% de las muestras, en concentraciones de 0.05 y 0.00 ng/g grasa respectivamente (valores de mediana).

Por otro lado, los cogéneres que aparecieron con menos frecuencia fueron los PCBs 118 y 169, detectados en el 13% de las muestras analizadas (0.00 ng/g grasa) y el PCB 81, detectado en cerca del 7% de las muestras analizadas (ambos en concentraciones de mediana de 0.00 ng/g grasa).

Los DL-PCBs que no aparecieron en ninguno de los 15 quesos analizados (a niveles por encima del LD) fueron los congéneres 77, 105, 114, 123, 157 y 189.

Tabla 52. Valores de media, mediana, frecuencia de detección y rango (valores mínimos y máximos detectados) de los PCBs marcadores y PCBs-DL (en ng/g grasa) en quesos comerciales de producción convencional de la península ibérica.

	Media ± DE	Mediana	Frecuencia de detección	Rango
PCBs MARCADORES DE EXPOSICIÓN				
PCB 28	0.15 ± 0.45	0.00	26.7	0.00-1.75
PCB 52	0.27 ± 0.72	0.00	13.3	0.00-2.34
PCB 101	0.07 ± 0.15	0.00	20.0	0.00-0.51
PCB 118	0.16 ± 0.42	0.00	13.3	0.00-1.35
PCB 138	2.43 ± 2.30	2.07	73.3	0.00-6.65
PCB 153	2.63 ± 1.66	2.48	86.7	0.00-5.43
PCB 180	0.57 ± 0.37	0.50	100	0.57-1.48
∑M-PCBs	**6.26 ± 4.38**	**5.39**	**100**	**0.90-15.48**
PCBs ANÁLOGOS A LAS DIOXINAS				
PCB 77	ND	-	-	-
PCB 81	0.08 ± 0.33	0.00	6.7	0.00-1.28
PCB 105	ND	-	-	-
PCB 114	ND	-	-	-
PCB 118	0.16 ± 0.42	0.00	13.3	0.00-1.35
PCB 123	ND	-	-	-
PCB 126	0.05 ± 0.09	0.00	26.7	0.00-0.28
PCB 156	0.04 ± 0.05	0.05	53.3	0.00-0.14
PCB 157	ND	-	-	-
PCB 167	0.01 ± 0.03	0.00	26.7	0.00-0.09
PCB 169	0.00 ± 0.01	0.00	13.3	0.00-0.03
PCB 189	ND	-	-	-
∑DL-PCBs	**0.35 ± 0.52**	**0.09**	**73.3**	**0.00-1.51**
PCBs TOTALES				
∑PCBs	**6.45 ± 4.29**	**5.51**	**100**	**0.40-15.54**

Considerando la suma de todos los congéneres de DL-PCBs (∑DL-PCBs), se alcanzan niveles de mediana cercanos a 0.09 ng/g de grasa, aunque en alguna muestra de queso se encontraron niveles superiores a los 1.5 ng/g de grasa.

- ***Equivalentes de toxicidad con la 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-dioxina (TEQ-PCBs) en quesos convencionales de Gran Canaria y de la península ibérica***

Se calculó la equivalencia en toxicidad con las dioxinas para cada uno de los congéneres considerados análogos funcionales de las dioxinas (TEQ-PCBs-IUPAC #77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 189). Para ello se utilizaron los factores de equivalencia de toxicidad (TEF) de cada uno de ellos. El TEQ-PCB para cada uno de los congéneres considerados análogos funcionales de las dioxinas se calculó excluyendo todos los valores que cayeron por debajo del LC.

Tabla 53. Valores de media, mediana y rango (mínimos y máximos detectados) de los TEQ-PCBs (en pg/g grasa) en las marcas de quesos comerciales de producción convencional locales y peninsulares.

	Media ± DE	Mediana	Rango
GRAN CANARIA			
TEQ-PCB 77	0.01 ± 0.02	0.00	0.00-0.04
TEQ-PCB 81	0.16 ± 0.45	0.00	0.00-1.65
TEQ-PCB 118	0.03 ± 0.12	0.00	0.00-0.52
TEQ-PCB 126	0.54 ± 3.27	0.00	0.00-20.47
TEQ-PCB 156	0.10 ± 0.12	0.11	0.00-0.39
TEQ-PCB 157	-	-	-
TEQ-PCB 167	0.06 ± 0.09	0.00	0.00-0.27
TEQ-PCB 169	0.00 ± 0.01	0.00	0.00-0.05
TEQ-PCB 189	-	-	-
∑TEQ-PCBs	**0.92 ± 3.27**	**0.24**	**0.00-20.47**
PENÍNSULA			
TEQ-PCB 77	-	-	-
TEQ-PCB 81	0.01 ± 0.03	0.00	0.00-0.13
TEQ-PCB 118	0.00 ± 0.01	0.00	0.00-0.04
TEQ-PCB 126	4.97 ± 9.01	0.00	0.00-27.53
TEQ-PCB 156	0.00 ± 0.01	0.00	0.00-0.01
TEQ-PCB 157	-	-	-
TEQ-PCB 167	0.00 ± 0.01	0.00	0.00-0.01
TEQ-PCB 169	0.09 ± 0.23	0.00	0.00-0.70
TEQ-PCB 189	-	-	-
∑TEQ-PCBs	**5.06 ± 8.97**	**0.01**	**0.00-27.53**

La elevada presencia de los DL-PCBs más tóxicos, el 126 y 169, (que se encontraron en el 36% y 8% de los quesos de Gran Canaria, respectivamente, y en el 27% y 13% de los quesos de la península) hace que el contenido medio de ∑TEQ-PCBs alcance valores de 0.92 pg/g de grasa en los quesos canarios y hasta 5 veces más (5.06 pg/g de grasa) en los quesos

peninsulares. No obstante, al igual que vimos en el caso de la leche, hay que destacar la enorme variabilidad existente entre marcas, lo cual implica que existan marcas en las que la concentración de ∑TEQ-PCBs es cercana a 0.00 pg/g grasa y sin embargo otras en las que se llega a valores tan altos como 14 pg/g grasa.

Si bien considerando el valor de mediana del ∑TEQ-PCBs para cada uno de los tipos de quesos, locales y peninsulares, comprobamos que no se sobrepasa el límite máximo establecido para el grupo alimentario de los lácteos (Tabla 9), hay que destacar que existe una enorme dispersión en los datos obtenidos para cada una de las marcas (ver tabla 16 y 19 del Anexo II), por lo que en algunos casos sí se sobrepasaría, incluso ampliamente, el LMR establecido para las dioxinas y compuestos análogos para los productos lácteos comercializados en la UE.

2.2.1.2. Presencia de residuos de PCBs en 7 marcas de queso de producción ecológica

Al igual que en las series de quesos anteriores, en cuanto a la presencia de PCBs en quesos comerciales de producción ecológica, presentaremos el análisis de resultados en tres bloques diferenciados: (1) los resultados de los PCBs marcadores de exposición (M-PCBs); (2) los PCBs análogos a las dioxinas (DL-PCBs), y (3) los equivalentes de toxicidad para los PCBs análogos a las dioxinas (TEQ-PCBs).

- ***PCBs marcadores de exposición (M-PCBs)***

En cuanto al contenido de PCBs marcadores en quesos de producción ecológica, es interesante mencionar que el 100% de las muestras de queso ecológico presentó algún congénere de los 7 PCBs marcadores analizados. El número medio de residuos de PCBs marcadores en esta serie de muestras fue de 2, oscilando entre un número mínimo de 2 y un máximo de 3.

Los PCBs 180 y 153 fueron detectados en el 100% de las muestras analizadas en concentraciones de 0.44 y 2.10 ng/g grasa respectivamente (valores de mediana). Por otro lado, el PCB 138 fue detectado el 43% de las muestras en concentraciones medias cercanas a los 1.1 ng/g grasa.

Cabe destacar que los congéneres marcadores 28, 52, 101 y 118 no estuvieron presentes en ninguna de las muestras analizadas a niveles por encima del LC.

- ***PCBs análogos a las dioxinas (DL-PCBs)***

En cuanto al contenido de DL-PCBs en quesos ecológicos, es interesante mencionar que el 57% de las muestras analizadas presentaron alguno de los 12 DL-PCBs analizados. El número medio de residuos de DL-PCBs en esta serie de muestras fue de 1, oscilando entre un número mínimo de 1 y un máximo de 3.

Los DL-PCBs más frecuentemente detectados en las 7 muestras de quesos ecológicos fueron los PCBs 156 y 126 detectados en el 57% y en cerca del 29% de las muestras respectivamente, en concentraciones de 0.02 y 0.00 ng/g grasa (valores de mediana), y el congénere que apareció con menos frecuencia fue el PCB 167, que apareció en el 14% de las muestras en concentraciones de 0.00 ng/g grasa (valor de mediana).

Tabla 54. Valores de media, mediana, frecuencia de detección y rango (valores mínimos y máximos detectados) de los PCBs marcadores y PCBs-DL (en ng/g grasa) en quesos comerciales de producción ecológica.

	Media ± DE	Mediana	Frecuencia de detección	Rango
PCBs MARCADORES DE EXPOSICIÓN				
PCB 28	ND	-	-	-
PCB 52	ND	-	-	-
PCB 101	ND	-	-	-
PCB 118	ND	-	-	-
PCB 138	0.99 ± 1.25	0.00	42.9	0.00-2.71
PCB 153	2.23 ± 0.91	2.09	100	1.12±4.02
PCB 180	0.49 ± 0.18	0.44	100	0.87-3.89
∑M-PCBs	**3.67 ± 1.47**	**4.17**	**100**	**1.30-5.14**
PCBs ANÁLOGOS A LAS DIOXINAS				
PCB 77	ND	-	-	-
PCB 81	ND	-	-	-
PCB 105	ND	-	-	-
PCB 114	ND	-	-	-
PCB 118	ND	-	-	-
PCB 123	ND	-	-	-
PCB 126	0.08 ± 0.13	0.00	28.6	0.00-0.31
PCB 156	0.02 ± 0.03	0.02	57.1	0.00-0.07
PCB 157	ND	-	-	-
PCB 167	0.00 ± 0.01	0.00	14.28	0.00-0.04
PCB 169	ND	-	-	-
PCB 189	ND	-	-	-
∑DL-PCBs	**0.11 ± 0.16**	**0.02**	**57.1**	**0.00-0.34**
PCBs TOTALES				
∑PCBs	**3.77 ± 1.45**	**4.51**	**100**	**1.30-5.18**

En este caso 9 de los 12 congéneres de DL-PCBs fueron indetectables en todas las marcas de queso ecológico incluidas en este estudio. Estos congéneres fueron los PCBs 77, 81, 105, 114, 118, 123, 157, 169 y 189.

- ***Equivalentes de toxicidad con la 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-dioxina (TEQ-PCBs)***

De forma similar a las series anteriores de se calculó para los quesos ecológicos la equivalencia en toxicidad con las dioxinas para cada uno de los congéneres considerados análogos funcionales de las dioxinas (TEQ-PCBs 77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 189).

Tabla 55. Valores de media, mediana y rango (mínimos y máximos detectados) de los TEQ-PCBs (en pg/g grasa) en las marcas de quesos comerciales de producción ecológica.

	Media ± DE	Mediana	Rango
GRAN CANARIA			
TEQ-PCB 77	ND	-	-
TEQ-PCB 81	ND	-	-
TEQ-PCB 118	ND	-	-
TEQ-PCB 126	4.66 ± 7.99	0.00	0.00-17.42
TEQ-PCB 156	0.00 ± 0.01	0.00	0.00-0.01
TEQ-PCB 157	ND	-	-
TEQ-PCB 167	0.00 ± 0.01	0.00	0.00-0.01
TEQ-PCB 169	ND	-	-
TEQ-PCB 189	ND	-	-
∑TEQ-PCBs	**4.66 ± 8.01**	**0.01**	**0.00-17.43**

El valor promedio de ∑TEQ-PCBs en las marcas de quesos ecológicos disponibles en el mercado de las Islas Canarias analizadas fue de 4.66 pg/g de grasa. No obstante, cabe destacar también en este caso la existencia de enormes diferencias en el ∑TEQ-PCBs entre las marcas de queso analizadas. Así, mientras que hubo determinadas marcas de queso que no mostraron niveles mensurables de ∑TEQ-PCBs, hubo otra marca en la que se medía más de 17 pg/g de grasa. Esta circunstancia es la que explica el bajo valor de mediana (0.01 pg/g grasa) para ∑TEQ-PCBs mostrado en la Tabla 55.

2.2.1.3. Estudio comparativo de la presencia de residuos de PCBs en en los tres tipos de queso estudiados

Tal y como se observa en la Tabla 56, lo primero que llama la atención es que los PCBs 105, 114, 123, 157 y 189 no fueron detectados en ninguna de las muestras de quesos analizadas, independientemente de su origen o modo de producción.

Las diferencias en cuanto a niveles y frecuencias de detección de algunos congéneres de PCBs entre los tres tipos de quesos fueron estadísticamente significativas. Así, para facilitar la comprensión de los resultados presentaremos el estudio comparativo de forma separada: por un lado los M-PCBs, por otro los DL-PCBs, en tercer lugar la ∑PCBs y finalmente, los TEQ-PCBs.

- ***PCBs marcadores de exposición (M-PCBs)***

Los análisis estadísticos mostraron que en cuanto a la ∑M-PCBs entre los tres tipos de quesos, los quesos convencionales locales mostraron los niveles más bajos en comparación con los convencionales peninsulares y los ecológicos (valores de mediana de 0.67 *vs.* 5.39 y 4.09 ng/g grasa respectivamente, $p < 0.001$). Lo mismo ocurrió con la frecuencia de detección, ya que en los quesos canarios estaban presentes en un 74% de las muestras, mientras que en los otros dos tipos de queso en el 100% ($p = 0.034$). Sin embargo, paradójicamente el número medio de residuos de M-PCBs fue mayor en los quesos locales que en los peninsulares. ($p = 0.002$).

Si comparamos los congéneres de M-PCBs de forma individualizada se mantuvo la tendencia de una mayor concentración y/o frecuencia de detección en los quesos de producción convencional peninsulares que en los canarios y ecológicos. Así son destacables varios resultados:

- En cuanto al PCB 28, existió mayor porcentaje de muestras positivas ($p = 0.038$) y mayor concentración ($p = 0.031$) para este residuo en los quesos peninsulares que en los quesos locales y ecológicos.

- También se detectaron mayores niveles del PCB 138 en los quesos peninsulares que en los quesos locales, con valores de mediana de 2.07 *vs.* 0.00 ng/g grasa respectivamente ($p < 0.001$). Esta diferencia no fue significativa con los quesos ecológicos. También hubo significación estadística en cuanto a la frecuencia de detección de este PCB entre los 3 tipos de quesos, ya que se detectaron más residuos de este PCB en los quesos peninsulares que en los ecológicos y los locales (73.3% *vs.* 43 y 36% respectivamente, $p = 0.046$).

- También hubo diferencias significativas en cuanto a los niveles del PCB 153 entre los tres tipos de quesos. Así, mostraron mayores niveles de este congénere los quesos peninsulares que locales (valores de mediana 2.42 *vs.* 0.29 ng/g grasa, $p < 0.001$) y mayores niveles los ecológicos que los quesos locales (valores de mediana de 2.09 *vs.* 0.29 ng/g grasa, $p < 0.001$), no existiendo diferencias entre peninsulares y ecológicos. En cuanto

al porcentaje de detección de este congénere, cabe destacar que hubo mayor frecuencia de detección (p = 0.036) en los quesos ecológicos (100%) que en locales (59%) y más en peninsulares que en quesos locales (p = 0.026) con frecuencias de detección del 87% *vs.* 59% respectivamente, pero no hubo diferencias entre peninsulares y ecológicos.

- En cuanto al PCB 180, cabe destacar que existieron diferencias significativas en cuanto a los niveles de este congénere entre los 3 tipos de quesos. Así, los quesos peninsulares mostraron niveles más elevados que los locales (valores de mediana de 0.50 *vs.* 0.14 ng/g grasa respectivamente, $p < 0.001$) y ecológicos más elevados que los locales (valores de mediana de 0.44 *vs.* 0.14 ng/g grasa, $p < 0.001$). Asimismo, también hubo diferencia estadística respecto a la frecuencia de detección del PCB 180 (p = 0.003) con un mayor porcentaje de detección en los ecológicos y peninsulares (100% en ambos) que en los locales (64%).

- ***PCBs análogos a las dioxinas (DL-PCBs)***

A diferencia de lo encontrado para los M-PCBs, cuando consideramos la ∑DL-PCBs, los resultados mostraron que no existió diferencia significativa ni entre los niveles ni entre la frecuencia de detección de este tipo de residuos entre los 3 tipos de quesos. Tampoco fue significativa la diferencia en el número de residuos de DL-PCBs entre los 3 tipos de quesos.

Cuando la comparación la hacemos para cada uno de los congéneres de este grupo de forma individualizada sólo encontramos diferencias significativas en cuanto a niveles y frecuencias de detección entre los 3 tipos de quesos con el PCB 77, ya que los resultados mostraron que existieron mayores niveles (p = 0.017) de este congénere en los quesos locales que en los peninsulares y ecológicos (valores de mediana de 0.00 ng/g grasa con un valor máximo de 0.04 ng/g grasa *vs.* ND y ND respectivamente). Además, la frecuencia de detección de este congénere fue también mayor en los quesos locales (p = 0.015).

- **PCBs totales (∑PCBs)**

Finalmente, considerando el conjunto de los PCBs analizados cabe destacar que, como se aprecia en la Tabla 56, los quesos peninsulares mostraron mayores niveles ∑PCBs que los quesos locales ($p < 0.001$). Asimismo, los quesos ecológicos también mostraron mayores niveles del ∑PCBs que los quesos locales (p = 0.001), mientras que no hubo diferencia entre quesos peninsulares y ecológicos. La frecuencia de detección del ∑PCBs fue similar en los tres tipos. Si consideramos el número total de residuos de PCBs por muestra, no existieron diferencias significativas entre los 3 grupos de quesos.

Tabla 56. Comparativa de los valores de mediana y frecuencia de detección (valores mínimos y máximos detectados) de los PCBs (en ng/g grasa) en los 3 grupos de quesos (convencionales locales, convencionales peninsulares y ecológicos).

	CONVENCIONALES LOCALES		CONVENCIONALES PENÍNSULA		ECOLÓGICOS	
	Media ± DE		Media ± DE		Media ± DE	
Nº de PCBs por muestra	0.78 ± 0.99		4.73±1.33		3.42±1.51	
	Mediana	*Frecuencia*	*Mediana*	*Frecuencia*	*Mediana*	*Frecuencia*
PCBs MARCADORES						
PCB 28	0.00	5.1	0.00	26.7	-	-
PCB 52	0.00	20.5	0.00	13.3	-	-
PCB 101	0.00	5.1	0.00	20.0	-	-
PCB 118	0.00	7.7	0.00	13.3	-	-
PCB 138	0.00	35.9	2.07	73.3	0.00	42.9
PCB 153	0.29	59	2.42	86.7	2.09	100
PCB 180	0.14	64.1	0.50	100	0.44	100
∑M-PCBs	**0.67**	**74.4**	**5.39**	**100**	**4.09**	**100**
PCBs ANÁLOGOS A LAS DIOXINAS						
PCB 77	0.00	30.8	-	-	-	-
PCB 81	0.00	12.8	0.00	6.7	-	-
PCB 105	-	-	-	-	-	-
PCB 114	-	-	-	-	-	-
PCB 118	0.00	7.7	0.00	13.3	-	-
PCB 123	-	-	-	-	-	-
PCB 126	0.00	35.9.	0.00	26.7	0.00	28.6
PCB 156	0.10	51.3	0.05	53.3	0.02	57.1
PCB 157	-	-	-	-	-	-
PCB 167	0.00	46.2	0.00	26.7	0.00	14.28
PCB 169	0.00	7.7	0.00	13.3	-	-
PCB 189	-	-	-	-	-	-
∑DL-PCBs	**0.20**	**79.5**	**0.09**	**73.3**	**0.02**	**57.1**
PCBs TOTALES						
∑PCBs	**1.03**	**97.4**	**5.51**	**100**	**4.11**	**100**

- ***Equivalentes de toxicidad con la 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-dioxina (TEQ-PCBs)***

Al igual que para los niveles de PCBs es igualmente interesante hacer la comparación estadística entre los tres tipos de quesos en relación con las concentraciones de DL-PCBs una vez transformados en TEQ-PCBs. En la Tabla 57 presentamos el resumen de este estudio estadístico.

Tabla 57. Comparativa de los valores de mediana y frecuencia de detección (valores mínimos y máximos detectados) de los TEQ-PCBs (en pg/g grasa) en los 3 grupos de quesos (convencionales locales, convencionales peninsulares y ecológicos).

	CONVENCIONALES LOCALES		CONVENCIONALES PENÍNSULA		ECOLÓGICOS	
	Mediana	*Rango*	*Mediana*	*Rango*	*Mediana*	*Rango*
TEQ-PCB 77	0.00	0.00-0.04	-	-	-	-
TEQ-PCB 81	0.00	0.00-1.65	0.00	0.00-0.13	-	-
TEQ-PCB 118	0.00	0.00-0.52	0.00	0.00-0.04	-	-
TEQ-PCB 126	0.00	0.00-20.47	0.00	0.00-7.53	0.00	0.00-17.42
TEQ-PCB 156	0.10	0.00-0.32	0.00	0.00-0.01	0.003	0.00-0.01
TEQ-PCB 157	-	-	-	-	-	-
TEQ-PCB 167	0.00	0.00-0.26	0.00	0.00-0.01	0.00	0.00-0.01
TEQ-PCB 169	0.00	0.00-0.05	0.00	0.00-0.70	-	-
TEQ-PCB 189	-	-	-	-	-	-
∑ TEQ-PCBs	**0.24**	**0.00-20.47**	**0.01**	**0.00-7.54**	**0.01**	**0.00-17.42**

A pesar de que observando los valores de media (Tablas 53 y 55) pudiera parecer que existen importantes diferencias en los niveles de contaminación por dioxinas de los quesos en función de su procedencia o modo de producción, cuando usamos el valor de mediana (Tabla 57) observamos como las únicas diferencias significativas en los TEQs entre los 3 tipos de quesos fueron las marcadas por los TEQ-PCB 77 y TEQ-PCB 167, que fueron mayores en los quesos locales que en los peninsulares (p = 0.017 y p = 0.044, respectivamente). Sin embargo, no hubo ninguna diferencia significativa entre los niveles de ∑TEQ-PCBs entre los 3 tipos de quesos. Lo que esto demuestra es que existe una enorme variabilidad en los niveles de carga tóxica entre las diferentes marcas analizadas, tal y como se puede comprobar observando las columnas de rango de concentraciones de cada uno de los tipos de queso analizados (Tabla 57).

2.2.1.4. Estimación de la ingesta de equivalentes de dioxinas a través del consumo de residuos de DL-PCBs vehiculados por el queso

Uno de los principales objetivos de esta Tesis Doctoral es estimar la ingesta de contaminantes a través del consumo de productos lácteos. Por lo tanto, al igual que en los casos anteriores, hemos estimado la ingesta de equivalentes tóxicos de dioxinas en la población del archipiélago canario a través del consumo de queso, utilizando para ello los datos proporcionados por la Encuesta Nutricional de Canarias (ENCA, 1998). Según los datos de esta encuesta la población canaria tiene un elevado consumo de queso. Así, la población mayor de 10 años del Archipiélago consume un valor medio de 26.10 g de queso/día, y un valor inferior en niños, que presentan una ingesta diaria media de 20.60 g de queso/día (Serra Majem y cols., 2000a). Por consiguiente hemos hecho la estimación de la ingesta diaria (IDE) en los dos grupos poblacionales por separado: el de los niños de hasta 10 años (Tabla 58) y el de los mayores de 10 años (Tabla 59). El aporte promedio de dioxinas lo hemos estimado en 3 supuestos: (1) que el consumidor tome queso de producción convencional local, (2) que el consumidor tome queso de producción convencional peninsular, y (3) que el consumidor tome queso de producción ecológica. Hemos utilizado para los cálculos un peso corporal promedio de 30.4 kg para los niños de hasta 10 años y 70.1 kg para los individuos mayores de 10 años (ENCA, 1998). Hemos calculado además cuál es el porcentaje de la ingesta máxima tolerable de dioxinas que aporta el consumo de queso.

Tabla 58. Ingesta diaria estimada (IDE) de residuos de TEQ-PCBs (pg/kg peso corporal/día) en niños a través del consumo de queso de producción convencional local, peninsular y ecológica.

	QUESOS CONVENCIONALES LOCALES			QUESOS CONVENCIONALES PENÍNSULA			QUESOS ECOLÓGICOS		
	Media	IDE (pg/kg)	% de la IDMT	Media	IDE (pg/kg)	% de la IDMT	Media	IDE (pg/kg)	% de la IDMT
TEQ-PCB 77	0.008	0.001	0.06	ND	-	-	ND	-	-
TEQ-PCB 81	0.164	0.025	1.27	0.008	0.001	0.06	ND	-	-
TEQ-PCB 118	0.032	0.004	0.26	0.004	0.000	0.03	ND	-	-
TEQ-PCB 126	0.544	0.084	4.24	4.964	0.773	38.68	4.664	0.727	36.34
TEQ-PCB 156	0.104	0.016	0.81	0.001	0.000	0.009	0.000	0.000	0.023
TEQ-PCB 157	ND	-	-	ND	-	-	ND	-	-
TEQ-PCB 167	0.062	0.009	0.48	0.000	0.000	0.003	0.000	0.000	0.005
TEQ-PCB 169	0.002	0.000	0.015	0.084	0.013	0.654	ND	-	-
TEQ-PCB 189	ND	-	-	ND	-	-	ND	-	-
∑ TEQ-PCBs	**0.920**	**0.143**	**7.17**	**5.064**	**0.789**	**39.46**	**4.66**	**0.73**	**36.35**

Tabla 59. Ingesta diaria estimada (IDE) de residuos de TEQ-PCBs (pg/kg peso corporal/día) en población adulta a través del consumo de queso de producción convencional local, peninsular y ecológica.

	QUESOS CONVENCIONALES LOCALES			QUESOS CONVENCIONALES PENÍNSULA			QUESOS ECOLÓGICOS		
	Media	IDE (pg/kg)	% de la IDMT	Media	IDE (pg/kg)	% de la IDMT	Media	IDE (pg/kg)	% de la IDMT
TEQ-PCB 77	0.008	0.000	0.03	ND	-	-	ND	-	-
TEQ-PCB 81	0.164	0.014	0.70	0.008	0.000	0.03	ND	-	-
TEQ-PCB 118	0.032	0.003	0.14	0.004	0.000	0.02	ND	-	-
TEQ-PCB 126	0.544	0.046	2.33	4.964	0.425	21.25	4.664	0.399	19.97
TEQ-PCB 156	0.104	0.008	0.55	0.001	0.000	0.01	0.000	0.000	0.00
TEQ-PCB 157	ND	-	-	ND	-	-	ND	-	-
TEQ-PCB 167	0.062	0.005	0.26	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000	0.00
TEQ-PCB 169	0.002	0.000	0.01	0.084	0.007	0.36	ND	-	-
TEQ-PCB 189	ND	-	-	ND	-	-	ND	-	-
∑ TEQ-PCBs	**0.920**	**0.079**	**3.94**	**5.064**	**0.433**	**21.68**	**4.66**	**0.399**	**19.97**

Resulta llamativo el hecho de que, utilizando los datos de promedio de concentración de TEQ-PCBs en las marcas de queso analizadas, **la ingesta de queso, dependiendo del modo de producción y de su origen, aporta entre el 7- 40% en niños y entre el 4-22% en adultos del valor de ingesta máxima tolerable para las dioxinas fijado por la OMS (2 pg/kg/día), correspondiendo los menores niveles de ingesta a aquellos consumidores de quesos de Gran Canaria, seguidos por los que consuman quesos ecológicos y correspondiendo los mayores niveles a los consumidores de quesos de la península ibérica de producción convencional.**

No obstante, al igual que en el caso de la leche hay que destacar 2 factores que deben ser tenidos muy en cuenta a la hora de interpretar estos resultados. En primer lugar, las concentraciones de dioxinas fueron muy variables, tanto entre las distintas marcas de queso, como entre las diferentes medidas realizadas para cada marca. Esto explica la gran DE encontrada y también la enorme diferencia entre los valores de media y de mediana para ambas series de marcas de queso. Por otro lado, la presencia o no de los congéneres 126 y 169 en las muestras de queso marca enormes diferencias en el valor de ∑TEQ-PCBs. El PCB 126 estaba presente en aproximadamente el 30% de todas las muestras analizadas, mientras que el PCB169 lo estaba solo en aproximadamente el 10% de los quesos convencionales y no en los ecológicos. Es por esto que cuando se consumen los quesos que no contienen ninguno de estos congéneres, que según nuestro estudio son la mayoría, el porcentaje de la ingesta máxima tolerable por día apenas llegaría al 0.25% en adultos y al 0.5% en los niños. Es por esto que, siguiendo las recomendaciones de la EFSA de aplicar siempre el principio de precaución en la estimación de la ingesta de contaminantes (EFSA 2010c), hemos utilizado los valores promedio y no los de mediana en los cálculos de esta Tesis Doctoral.

2.2.2. Discusión

Dado que los PCBs se emplearon enormemente desde 1930 hasta el final de la década de 1970, debido fundamentalmente a sus propiedades aislantes de electricidad y teniendo en cuenta su ubicuidad, la práctica totalidad de los quesos comercializados para su consumo incluidos en este trabajo mostraban algún residuo de PCBs por encima del LC. Estos resultados coinciden con los de otros autores (Focant y cols., 2002; Santos y cols., 2006; Cirillo y cols., 2008), que demostraron la presencia de PCBs en quesos de Brasil, Bélgica e Italia, respectivamente. Entre los PCBs detectados en los quesos comercializados en las Islas Canarias, llama la atención que el congénere más frecuentemente detectado, el PCB 180, alcanzara niveles de residuos más elevados en las muestras de quesos no canarios (ya sean ecológicos o convencionales). Este resultado junto con el hecho de que los congéneres 153 y 138 se detectaran en el 87% y 73% de las muestras de queso convencional producidos en la península ibérica y en el 100% y 43% de los quesos ecológicos, hace que la carga total de M-PCBs alcance en los quesos convencionales peninsulares y en los ecológicos valores ocho veces y seis veces mayores que los descritos para los quesos canarios. Aunque los congéneres más frecuentemente detectados son los menos tóxicos por no ser del grupo de los PCBs análogos a las dioxinas, un alto porcentaje de quesos presentaron niveles detectables de varios DL-PCBs. Así, el congénere 156 fue detectado en más de la mitad de los tres tipos de queso analizados. Se ha de reseñar que el PCB 77 fue detectado únicamente en los quesos locales y no en los peninsulares ni en los ecológicos. Asimismo, se ha de destacar que fue evidente una mayor carga de M-PCBs en los quesos de origen peninsular, seguidos por los ecológicos y luego por los quesos locales. Sin embargo, para los DL-PCBs la situación fue muy distinta con niveles similares en los quesos locales, peninsulares y ecológicos. Finalmente destacar que la carga total de residuos de PCBs (∑PCBs) sí que fue significativamente mucho menor en los quesos locales de producción convencional que en los quesos ecológicos y que en los quesos convencionales producidos en la península Ibérica.

Una explicación para estos interesantes resultados podría buscarse en las variabilidades geográficas que caracterizan a la distribución de los CTPs. Así los territorios de la Europa continental han estado sometidos a fuentes importantes de contaminación industrial que hace que la contaminación por PCBs sea elevada. De ahí los altos niveles de contaminación por M-PCBs encontrados en los quesos procedentes del territorio continental (peninsulares y ecológicos). Por el contrario, las Islas Canarias carecen de las fuentes de contaminación industrial clásicas, por lo que los niveles de M-PCBs en su ambiente se han de presuponer bajos. Sin embargo, la ubicuidad y amplia distribución de los PCBs por el planeta hace que los niveles de DL-PCBs, precisamente aquellos de mayor toxicidad, no sean menores en los quesos de origen canario.

Como se ha mencionado ya en capítulos previos, se ha establecido un sistema de equivalencia de toxicidad por la OMS para los DL-PCBs. Así, mediante el uso de unos factores de equivalencia tóxica con la 2,3,7,8-TCDD (TEFs) (Van den Berg y cols., 2006) es posible calcular la equivalencia tóxica (TEQ) de cada congénere análogo a las dioxinas (DL-PCB). De esta forma los congéneres de mayor toxicidad son aquellos con un mayor valor de TEF, el PCB 126 con un valor de TEF de 0.1 y el PCB 169 con un valor de TEF de 0.03. Desafortunadamente,

los resultados de nuestro trabajo mostraron que el congénere más tóxico el PCB-126 se detectó en uno de cada tres quesos canarios (36%), mientras que su frecuencia de detección fue menor en los quesos de producción peninsular convencional (27%) y producción ecológica (29%). Tal resultado originaba unos mayores valores de TEQs totales en los quesos locales que en los quesos no canarios (aunque sin alcanzar significación estadística). Tal y como se ha afirmado en capítulos anteriores de esta Tesis, la exposición humana a compuestos análogos a las dioxinas, incluso a tan bajas concentraciones como las que hemos descrito en los quesos consumidos por la población canaria, debe evitarse ya que existen evidencias de que los DL-PCBs pueden causar efectos adversos muy sutiles sobre los seres humanos cuando la exposición es muy prolongada. Tras exposición prolongada a estos compuestos se han descrito efectos neurotóxicos, inmunotóxicos, carcinogénicos y de disrupción endocrina (Weisglas-Kuperus y cols., 2004). Estos efectos adversos adquieren especial relevancia cuando la exposición se produce durante la infancia periodo en el cual las vías de detoxificación y metabolización enzimáticas no están completamente desarrolladas. Por ejemplo, en los últimos años existe una creciente preocupación respecto a los efectos adversos que sobre el desarrollo neurológico y las capacidades neurocognitivas de los niños puedan ejercer los DL-PCBs. Debido a estos potenciales efectos adversos, las Agencias Internacionales han establecido una concentración máxima en alimentos de 6 pg WHO TEQ/g de grasa, aunque, en concreto para la leche y los productos lácteos este límite se ha restringido a 3 pg/g de grasa. Se ha de tener en cuenta que estos niveles hacen referencia a los TEQs obtenido tras la suma de residuos de PCDDs, PCDFs y DL-PCBs (Fattore y cols., 2006). De los datos del presente estudio se ha estimado que los valores medios de DL-PCBs podrían rondar valores medios tan elevados como 5.06 pg/g de grasa (y valores de mediana de 0.01 pg/g de grasa) en los quesos convencionales producidos en la península Ibérica, casi el doble de lo establecido en las Recomendaciones de la UE. De forma similar, los quesos de producción ecológica mostraron valores de media de 4.6 pg/g de grasa muy superiores a los límites en vigor. Por el contrario los quesos de producción convencional de la isla de Gran Canaria presentaban valores medios de 0.92 pg/g de grasa (muy por debajo de los 3 pg/g de grasa establecidos por la UE).

Los valores descritos para los quesos peninsulares y ecológicos son extremadamente altos, pero se ha de tener en cuenta las enormes diferencias encontradas entre los distintos quesos incluidos en el estudio, con quesos prácticamente libres de DL-PCBs y otros altamente contaminados. Por ello nos parece más adecuado utilizar los valores de mediana que los valores de la media (con una alta desviación estándar). Además, tal variabilidad entre quesos explica la ausencia de significación estadística en los estudios comparativos. En resumen, si empleáramos los datos de mediana obtenidos en el presente trabajo para evaluar el grado de contaminación por DL-PCBs en forma de TEQs obtenemos que, mientras los quesos locales presentan unos valores de mediana de 0.24, los convencionales peninsulares y los ecológicos presentan unos niveles de 0.01 pg/g de grasa, muy inferiores todos ellos a los 3 pg/g de grasa establecidos por la legislación comunitaria, En cualquier caso, los valores de TEQ total obtenidos en este trabajo parecen ser similares a los descritos en quesos de otros países occidentales como EE.UU. (Schecter y cols., 2001). Sin embargo, los valores obtenidos en el presente estudio son de difícil comparación con los resultados obtenidos en otros países por la ausencia de datos tan relevantes como la desviación estándar y la mediana que nos indicarían el grado de variabilidad entre lotes y/o tipos de queso. Por tanto, como en el caso de las

leches, de nuevo podemos afirmar que la situación para el consumidor es incierta y su grado de exposición al efecto tóxico de los DL-PCBs dependerá mucho del tipo de queso consumido, pero tendrá más posibilidades de que sea más alta cuando se consuman quesos de producción local. Nuestros resultados son aún más preocupantes si se tiene en cuenta que la contribución media de los DL-PCBs al total de TEQs de la dieta no supera el 28% (Schecter A., y col., 2001) ya que el resto son TEQs provenientes de PCDDs and PCDFs, si bien también hay que tener en cuenta que, en el grupo de los lácteos, la mayor parte de la contaminación por dioxinas (62%) la aportan los DL-PCBs (EFSA, 2010c).

Como se ha manifestado en el Capítulo de Objetivos de esta Tesis, mediante el presente trabajo tratamos de evaluar el nivel de exposición de la población canaria a PCBs a través de la ingesta de queso, por ello hemos procedido a estimar las IDE, basándonos en los datos de consumo registrados en la Encuesta de Nutrición de Canarias (ENCA, 1998) y compararlas con las recomendaciones de ingesta máxima tolerable en vigor. Así, nuestros estimaciones de ingesta concluyen con datos extremadamente preocupantes que los habitantes de estas islas ingieren solo a través del queso, y teniendo en cuenta sólo los TEQs obtenidos de DL-PCBs, alrededor del 20% de la IDMT aconsejada por la OMS (2 pg por kg de peso corporal al día) (EFSA, 2010) en el caso de adultos y alrededor del 40% en el caso de los niños, tanto consuman quesos de producción convencional peninsular como quesos de producción ecológica. Por el contrario tal porcentaje desciende hasta un 4% de la IDMT para adultos, y un 8% para niños, en el caso de consumir quesos locales. De nuevo hemos de resaltar que estos datos han de ser tomados con precaución ya que se han obtenido con los valores de media (medias que presentan una elevada desviación estándar debido a las drásticas diferencias de niveles de contaminación entre los distintos quesos). Sin embargo, y siguiendo el "Principio de Precaución" que debe regir cualquier estudio toxicológico, preferimos hacer referencia a estos valores y no utilizar los valores de mediana que no resultan tan alarmantes pero no reflejan la realidad de los consumidores que, sin saberlo, adquieren los quesos más contaminados. Hemos de hacer constar la ausencia de datos de exposición diaria a dioxinas por vía alimentaria referidos a otras poblaciones españolas. De hecho el único estudio en este sentido publicado hasta el momento por Llobet y col. (2008) hace una estimación de ingesta para la población catalana de 1.12 pg/kg/día considerando todos los alimentos y la suma de PCDD/PCDFs y DL-PCBs).

En cualquier caso y como conclusión podríamos decir que la solamente la ingesta de DL-PCBs vehiculados con los lácteos (leche mas queso) aporta más del 100% de la ingesta máxima tolerable por día de dioxinas (en términos de TEQs) para una parte importante de la población adulta de estas Islas (aquella que inadvertidamente consume la combinación de leche y queso más contaminadas) y que tal situación es extremadamente grave en el caso de la población infantil de estas islas ya que, debido a su alto consumo de lácteos, superan de largo los límites máximos de exposición diaria aconsejados por la OMS para las dioxinas. Nuestros resultados son preocupantes y deberían ser tomados en consideración por las autoridades sanitarias de las Islas ya que los efectos adversos ejercidos por la exposición crónica a dioxinas y compuestos análogos (alteraciones neurológicas y neurocognitivas, reproductivas, inmunológicas y carcinogénicas) son bien conocidas y de especial gravedad en las etapas del desarrollo embrionario y primera infancia (Bilau y cols., 2008).

2.3. CONTAMINANTES INORGÁNICOS

2.3.1. Resultados

2.3.1.1. Presencia de residuos de contaminantes inorgánicos en quesos de producción convencional: estudio en 39 marcas comerciales de Gran Canaria y en 15 marcas comerciales de la península ibérica

Como se muestra en la tabla 13 del Anexo II, el elemento inorgánico encontrado con más frecuencia en las 39 marcas de queso comercial de producción convencional en la isla de Gran Canaria fue el Cd, que fue medido por encima del LC en 28 de las 39 marcas analizadas (un 72%). Los niveles en las muestras positivas para el Cd oscilaron entre 0.01 y 0.03 µg/g con un valor medio de 0.02 µg/g (para las muestras positivas). En cuanto al resto de elementos inorgánicos analizados, el As no se detectó en ninguna de las muestras analizadas mientras que el Pb y el Hg, fueron detectados en cerca del 21 y 10% de las muestras analizadas respectivamente, en concentraciones medias de 0.13 µg/g y 0.005 µg/g, respectivamente.

Tabla 60. Valores de media, mediana, frecuencia de detección y rango (valores mínimo y máximo) de los contaminantes inorgánicos (en µg/g leche) en 39 muestras de quesos de producción convencional de Gran Canaria.

	Media ±SD	Mediana	Frecuencia de detección	Rango
As	ND	-	-	-
Pb	0.133 ± 0.343	0.000	20.50	0.000-1.475
Cd	0.008 ± 0.006	0.01	71.8	0.00-0.03
Hg	0.006 ± 0.020	0.000	10.30	0.000-0.111

En las marcas de queso de producción convencional de la península ibérica, el elemento inorgánico encontrado con más frecuencia también fue el Cd, que fue medido por encima del LC en las 15 marcas analizadas (100%). En esta serie de quesos los niveles en las muestras positivas para el Cd oscilaron entre 0.004 y 0.0014 µg/g con un valor medio de 0.01 (entre las muestras positivas). En cuanto el As y el Pb, ninguno de los elementos dos fueron detectados en esta serie de quesos. Por último, el Hg fue detectado en 2 de las 15 muestras de quesos comerciales peninsulares (alrededor del 13% las muestras de esta serie) a una concentración media de 0.0013 µg/g.

Tabla 61. Valores de media, mediana, frecuencia de detección y rango (valores mínimo y máximo) de los contaminantes inorgánicos (en µg/g leche) en 15 muestras de quesos de producción convencional de la península ibérica.

	Media ±SD	Mediana	Frecuencia de detección	Rango
As	ND	-	-	-
Pb	ND	-	-	-
Cd	0.009 ± 0.003	0.01	93.3	0.00-0.01
Hg	0.001 ± 0.004	0.00	13.3	0.00-0.01

2.3.1.2. Presencia de residuos de contaminantes inorgánicos en 7 marcas de queso de producción ecológica

Como se muestra en la tabla 15 del anexo II, el elemento inorgánico encontrado con más frecuencia en las 7 marcas de queso comercial de producción ecológica fue el Cd, que fue medido por encima del LC en 6 de las 7 marcas analizadas (alrededor del 86% de las muestras de esta serie). Como muestra la Tabla 62, los niveles en las muestras positivas para el Cd oscilaron entre 0.01 y 0.02 µg/g con un valor medio de 0.01 µg/g (entre muestras positivas). En cuanto al resto de elementos inorgánicos analizados, ni el As, ni el Pb ni el Hg fueron medidos por encima del LC.

Tabla 62. Valores de media, mediana, frecuencia de detección y rango (valores mínimo y máximo) de los contaminantes inorgánicos (en µg/g leche) en 7 muestras de quesos de producción ecológica.

	Media ±SD	Mediana	Frecuencia de detección	Rango
As	ND	-	-	-
Pb	ND	-	-	-
Cd	0.012 ± 0.007	0.01	85.7	0.00-0.02
Hg	ND	-	-	-

2.3.1.3. Estudio comparativo de la presencia de residuos de contaminantes inorgánicos en los tres tipos de queso estudiados

Sólo hubo diferencias significativas (p = 0.005) en dos CIPs entre los tres tipos de quesos: (1) los niveles de plomo (Pb) fueron mayores en los quesos convencionales locales que en los peninsulares y los ecológicos y (2) también existió diferencia significativa en cuanto al

porcentaje de detección del Pb (p = 0.005) entre los tres tipos de quesos, existiendo mayor porcentaje de detección en los quesos locales que en peninsulares y ecológicos (Tabla 63).

Tabla 63. Valores de CIPs en µg/g (media, mediana, frecuencia de detección) en los quesos comerciales de producción convencional (peninsulares y locales) y de producción ecológica.

	CONVENCIONALES LOCALES			CONVENCIONALES PENÍNSULA			ECOLÓGICOS		
	Media	*Mediana*	*Frec.*	*Media*	*Mediana*	*Frec.*	*Media*	*Mediana*	*Frec.*
As	ND	-	-	ND	-	-	ND	-	-
Pb	0.133	0.00	20.50	ND	-	-	ND	-	-
Cd	0.009	0.01	71.8	0.010	0.01	93.3	0.012	0.01	85.7
Hg	0.006	0.00	10.30	0.001	0.00	13.3	ND	-	-

2.3.1.4. Estimación de la ingesta de residuos de contaminantes inorgánicos en la población canaria a través del consumo de queso

Al igual que en los grupos de COPs, hemos estimado la ingesta de contaminantes inorgánicos a través del consumo de queso convencional local y peninsular. En este caso nos hemos limitado a los 3 únicos contaminantes que aparecieron frecuentemente en estas muestras, el Pb, el Cd y el Hg. Como en los casos anteriores hemos utilizado para los cálculos tanto los valores de ingesta de alimentos como los pesos corporales para niños y adultos de la ENCA (Serra Majem y cols., 2000b; Serra Majem y cols., 2000c).

Los resultados de esta estimación para el Pb, Cd y el Hg para niños o adultos que consuman los diferentes tipos de quesos se muestran en la tabla 64 y última de esta Tesis Doctoral.

Es interesante destacar que, según esta estimación **el consumo de quesos, independientemente de su procedencia o modo de producción, aportan niveles muy bajos de contaminantes inorgánicos a los consumidores canarios, estando la ingesta diaria de estos elementos por debajo del 0.5% de los valores máximos recomendados en todos los casos.**

Tabla 64. Ingesta diaria estimada (IDE) en µg/kg/día y porcentaje de la ingesta diaria máxima tolerable de residuos de contaminantes inorgánicos en la población canaria adulta e infantil a través del consumo de queso de producción convencional (local o peninsular) y de producción ecológica.

	CONVENCIONALES LOCALES			CONVENCIONALES PENÍNSULA			ECOLÓGICOS		
	Media	*IDE*	*% IDA*	*Media*	*IDE*	*% IDA*	*Media*	*IDE*	*% IDA*
NIÑOS									
As	ND	-	-	ND	-	-	ND	-	-
Pb	0.133	0.021	0.576	ND	-	-	ND	-	-
Cd	0.008	0.001	0.128	0.009	0.001	0.145	0.012	0.002	0.187
Hg	0.006	0.001	0.397	0.001	0.000	0.092	ND	-	-
ADULTOS									
As	ND	-	-	ND	-	-	ND	-	-
Pb	0.133	0.011	0.316	ND	-	-	ND	-	-
Cd	0.008	0.001	0.070	0.009	0.001	0.080	0.012	0.001	0.103
Hg	0.006	0.000	0.218	0.001	0.000	0.051	ND	-	-

2.3.2. Discusión

La presencia de elementos inorgánicos tales como metales pesados y metaloides, en alimentos puede representar un riesgo importante para la salud de los consumidores debido a sus efectos tóxicos a largo plazo. Dado que algunos de ellos, como el Cd, Pb, Hg y As están ampliamente distribuidos por el medio ambiente, la toxicidad de tales compuestos ha sido extensamente estudiada (Llobet y cols., 2003). La presencia de elementos inorgánicos en productos lácteos puede ser debida a diferentes factores, entre los cuales tienen especial relevancia las condiciones ambientales y los procesos en la manufactura. En las Islas Canarias existe un consumo relevante de quesos de producción local y en la actualidad no existen datos disponibles referentes a los niveles de elementos contaminantes inorgánicos en queso. En concreto en la isla de Gran canaria existen más de 100.000 cabezas de ganado (cabras en su mayoría) (Dirección General de Ganadería, Gobierno de Canarias), mayoritariamente dedicadas a la producción de quesos destinados al consumo local lo cual puede representar una fuente importante de contaminantes para la población. Tal y como se afirmó con anterioridad, en los últimos años ha existido un notable interés en el estudio de los elementos inorgánicos y su presencia en los productos lácteos, ya que la existencia de residuos de contaminantes inorgánicos puede considerarse un indicador cualitativo de las condiciones de procesado de los mismos, los niveles de contaminación ambiental de la zona y las condiciones higiénico-sanitarias de las instalaciones.

Los potenciales efectos tóxicos inducidos sobre el consumidor por estos elementos inorgánicos hacen necesaria su monitorización y cuantificación en todos los grupos alimentarios, entre ellos la los productos lácteos como el queso. Tal y como era de esperar, la

mayoría de los muestras quesos procedentes de marcas comercializadas en las Islas Canarias no presentaron residuos detectables de compuestos inorgánicos persistentes. Y cuando los presentaron estos niveles fueron inferiores en todos los casos a los LMR establecidos De hecho ninguna muestra presentó niveles detectables de As y muy pocas presentaron niveles de Hg por encima del LC. Se ha de reseñar, no obstante, que más del 20% de los quesos locales presentaron niveles detectables de Pb, mientras que este metal pesado no se detectó ni en los quesos convencionales de origen peninsular ni en los quesos de producción ecológica. Tal resultado podría sugerir, bien contaminación de los animales productores de leche (por verse sometidos a fuentes de Pb como conducciones de agua antiguas o, lo que es más raro en Canarias, la cercanía a industrias contaminantes) o bien por liberarse el Pb de herramientas y maquinaria lo que daría lugar a la existencia de contaminación durante el proceso de manufactura del queso local. En cualquier caso, los niveles de Pb presentes en los quesos locales son menores a los descritos en quesos de otros países europeos (Anastasio y cols., 2006). Por el contrario el Cd, como ocurrió en el caso de las leches, se detectó en la mayoría de quesos analizados, y a concentraciones similares, ya fueran locales, de origen peninsular o de producción ecológica. Tal resultado parece indicar que la contaminación por Cd responde a una contaminación basal por este elemento y no es debida a fuentes de contaminación local ni a su liberación desde la maquinaria empleada en el procesado de la leche. Además, y como ocurría en el caso del Pb, los niveles de Cd detectados fueron inferiores a los descritos, por ejemplo, en quesos italianos (Anastasio y cols., 2006).

Nuestros resultados indican que, excepto en el caso del Pb donde hay mayor presencia de residuos en los quesos producidos en la isla de Gran Canaria, no hay diferencias en cuanto a la presencia de residuos de elementos inorgánicos persistentes entre los quesos de producción convencional y los ecológicos. Dado que son bien conocidos los efectos adversos para la salud que puede inducir la exposición crónica a As, Cd, Hg y Pb y con el fin de evaluar el riesgo para la salud del consumidor, en el presente trabajo se realizó una estimación de la ingesta de estos contaminantes a través del queso mediante el uso de los datos de hábitos dietéticos proporcionados por la Encuesta de Nutrición de Canarias (ENCA, 1998).

Nuestros resultados ponen de manifiesto que el consumo de queso no es un factor de riesgo para el consumidor en cuanto a la exposición a contaminantes inorgánicos persistentes, ya que las ingestas diarias estimadas (IDE) de Pb, Cd, y Hg con el queso suponen sólo un pequeño porcentaje (menor siempre del 0.4% en adultos y del 0.6% en niños) de las ingestas diarias admitidas (IDA) por las autoridades sanitarias europeas (Nasreddine y Parent-Massin, 2002). En cualquier caso ha de resaltarse el hecho de que el consumo de queso local puede incrementar la ingesta inadvertida de Pb en la población infantil de las Islas. Dado que el Pb es un importante neurotóxico para los niños y en la actualidad se considera que no existe un valor de plumbemia seguro (es decir, que no induzca alteraciones neurocognitivas en la población infantil), nuestros resultados merecen la atención de las Autoridades Sanitarias con el fin de que se adopten medidas destinadas a prevenir la exposición de la población infantil a fuentes alimentarias de Pb.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. Nuestros resultados confirman la importante disminución de los niveles de residuos de plaguicidas organoclorados en productos lácteos en todo el mundo como consecuencia de su prohibición o restricción de uso: en todos los casos encontramos niveles de estos plaguicidas inferiores a los LMR establecidos por la legislación europea.

2. Comprobamos como las leches y quesos procedentes de producción convencional mostraron en su conjunto una mayor carga de plaguicidas organoclorados que las procedentes de productores ecológicos. No obstante es destacable que existe una enorme variabilidad en los niveles encontrados en las diferentes marcas analizadas, tanto de producción convencional como ecológica.

3. En cualquier caso, al tratarse de un solo grupo alimentario, la ingesta de plaguicidas organoclorados a través de estos productos lácteos puede suponer un porcentaje relevante de la IDA (3% en el caso de la población adulta, y casi tres veces más en el caso de la población infantil).

4. Los patrones de contaminación mostrados por los quesos de producción local (con niveles aún de DDT y lindano) concuerdan con los niveles de contaminación presentados por la población de las Islas, lo que además resalta la importancia de estudios como éste a la hora de identificar las fuentes de contaminantes a las que se ve expuesta una población.

5. Los niveles de residuos de PCBs en los productos lácteos comercializados en las Islas Canarias, a diferencia de los plaguicidas organoclorados, no parecen mostrar una disminución importante en relación con los niveles encontrados en estos alimentos en otros estudios realizados en la Unión Europea en las últimas décadas.

6. Sorprendentemente, fue evidente una mayor carga total de residuos de PCBs en las leches ecológicas que en las convencionales, si bien los congéneres más tóxicos, los PCB 126 y 169 estuvieron presentes sólo en aproximadamente un 20% de las muestras analizadas. La carga de PCBs en quesos, sin embargo, fue similar en términos estadísticos en todas las muestras analizadas, independientemente de su origen o modo de producción.

7. Es de destacar que la ingesta de los DL-PCBs que son vehiculados con la leche puede suponer por sí sola más del 100% de los límites máximos de exposición diaria aconsejados por la OMS para las dioxinas. Esta situación es aún más grave en el caso de la población infantil de este archipiélago por su alto consumo de leche. Sin embargo, la situación es la contraria con el consumo de queso, en particular el de producción local, el cual parece aportar sólo un pequeño porcentaje del total máximo aconsejado de exposición diaria a dioxinas.

8. Tal y como era de esperar la mayoría de las muestras de leche y queso procedentes de marcas comercializadas en las Islas Canarias no presentaron residuos detectables de compuestos inorgánicos persistentes. Según los resultados de nuestro trabajo el aporte de As, Hg y Pb a través del consumo de productos lácteos es muy bajo, estando en todos los casos por debajo del 0.3% de los respectivos valores de IDMT.

9. El Cd sin embargo apareció frecuentemente en las muestras de leche y queso. Nuestros resultados muestran que los lácteos aportan en los adultos aproximadamente entre el 3 y el 4% de la IDMT de Cd fijada por la OMS. Este nivel, si bien se considera bajo, representa casi el doble del valor promedio que se ha estimado que aporta este grupo alimentario en la población adulta europea. En un grupo poblacional particularmente sensible a los efectos tóxicos de este metal como es la población infantil, el consumo de lácteos en Canarias puede llegar a aportar más del 10% de la IDMT.

10. Por último, concluimos que los resultados de esta Tesis Doctoral son, en su conjunto, preocupantes y deberían ser tomados en consideración por las autoridades sanitarias de las Islas ya que los efectos adversos ejercidos por la exposición crónica a Contaminantes Tóxicos Persistentes (alteraciones neurológicas y neurocognitivas, reproductivas, inmunológicas y carcinogénicas) son bien conocidas y de especial gravedad en las etapas de desarrollo embrionario y primera infancia.

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. Referencias bibliográficas

Abdelouahab, N, Mergler, D, Takser, L, Vanier, C, St-Jean, M, Baldwin, M, Spear, PA and Chan, HM (2008). "Gender differences in the effects of organochlorines, mercury, and lead on thyroid hormone levels in lakeside communities of Quebec (Canada)." Environ Res **107** (3): 380-92.

Abhilash, PC and Singh, N (2009). "Pesticide use and application: an Indian scenario." J Hazard Mater **165** (1-3): 1-12.

Abrahams, PW (2002). "Soils: their implications to human health." Sci Total Environ **291** (1-3): 1-32.

Agusa, T, Kunito, T, Iwata, H, Monirith, I, Chamnan, C, Tana, TS, Subramanian, A and Tanabe, S (2007). "Mercury in hair and blood from residents of Phnom Penh (Cambodia) and possible effect on serum hormone levels." Chemosphere **68** (3): 590-6.

Ahamed, M and Siddiqui, MK (2007). "Low level lead exposure and oxidative stress: current opinions." Clin Chim Acta **383** (1-2): 57-64.

Ahlborg, UG (1993). "Dioxin's effects." Science **261** (5117): 13.

Ahlborg, UG, Brouwer, A, Fingerhut, MA, Jacobson, JL, Jacobson, SW, Kennedy, SW, Kettrup, AA, Koeman, JH, Poiger, H, Rappe, C and et al. (1992). "Impact of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls on human and environmental health, with special emphasis on application of the toxic equivalency factor concept." Eur J Pharmacol **228** (4): 179-99.

Anastasio, A, Caggiano, R, Macchiato, M, Paolo, C, Ragosta, M, Paino, S and Cortesi, ML (2006). "Heavy metal concentrations in dairy products from sheep milk collected in two regions of southern Italy." Acta Vet Scand **47** 69-73.

Aranceta, J (2001). "Spanish food patterns." Public Health Nutr **4** (6A): 1399-402.

Aranceta, J and Serra-Majem, L (2001). "Dietary guidelines for the Spanish population." Public Health Nutr **4** (6A): 1403-8.

Backer, LC, Grindem, CB, Corbett, WT, Cullins, L and Hunter, JL (2001). "Pet dogs as sentinels for environmental contamination." Sci Total Environ **274** (1-3): 161-9.

Barker, DJ (2003). "The developmental origins of adult disease." Eur J Epidemiol **18** (8): 733-6.

Bernstam, L and Nriagu, J (2000). "Molecular aspects of arsenic stress." J Toxicol Environ Health B Crit Rev **3** (4): 293-322.

Bhan, A and Sarkar, NN (2005). "Mercury in the environment: effect on health and reproduction." Rev Environ Health **20** (1): 39-56.

Bilau, M, Matthys, C, Baeyens, W, Bruckers, L, De Backer, G, Den Hond, E, Keune, H, Koppen, G, Nelen, V, Schoeters, G, Van Larebeke, N, Willems, JL and De Henauw, S (2008). "Dietary exposure to dioxin-like compounds in three age groups: results from the Flemish environment and health study." Chemosphere **70** (4): 584-92.

Boada, LD, Lara, PC, Alvarez-Leon, EE, Losada, A, Zumbado, ML, Liminana-Canal, JM, Apolinario, R, Serra-Majem, L and Luzardo, OP (2007). "Serum levels of insulin-like growth factor-I in relation to organochlorine pesticides exposure." Growth Horm IGF Res **17** (6): 506-11.

Bonefeld-Jorgensen, EC, Hjelmborg, PS, Reinert, TS, Andersen, BS, Lesovoy, V, Lindh, CH, Hagmar, L, Giwercman, A, Erlandsen, M, Manicardi, GC, Spano, M, Toft, G and Bonde, JP (2006). "Xenoestrogenic activity in blood of European and Inuit populations." Environ Health **5** 12.

Botella, B, Crespo, J, Rivas, A, Cerrillo, I, Olea-Serrano, MF and Olea, N (2004). "Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain." Environ Res **96** (1): 34-40.

Brambilla, G, Fochi, I, Falce, M, De Filippis, SP, Ubaldi, A and di Domenico, A (2008). "PCDD and PCDF depletion in milk from dairy cows according to the herd metabolic scenario." Chemosphere **73** (1 Suppl): S216-9.

Braune, BM, Outridge, PM, Fisk, AT, Muir, DC, Helm, PA, Hobbs, K, Hoekstra, PF, Kuzyk, ZA, Kwan, M, Letcher, RJ, Lockhart, WL, Norstrom, RJ, Stern, GA and Stirling, I (2005). "Persistent organic pollutants and mercury in marine biota of the Canadian Arctic: an overview of spatial and temporal trends." Sci Total Environ **351-352** 4-56.

Brustad, M, Sandanger, TM, Nieboer, E and Lund, E (2008). "10th anniversary review: when healthy food becomes polluted-implications for public health and dietary advice." J Environ Monit **10** (4): 422-7.

Cabidoche, YM, Achard, R, Cattan, P, Clermont-Dauphin, C, Massat, F and Sansoulet, J (2009). "Long-term pollution by chlordecone of tropical volcanic soils in the French West Indies: a simple leaching model accounts for current residue." Environ Pollut **157** (5): 1697-705.

Campoy, C, Jimenez, M, Olea-Serrano, MF, Moreno-Frias, M, Canabate, F, Olea, N, Bayes, R and Molina-Font, JA (2001). "Analysis of organochlorine pesticides in human milk: preliminary results." Early Hum Dev **65 Suppl** S183-90.

Cao, H, Suzuki, N, Sakurai, T, Matsuzaki, K, Shiraishi, H and Morita, M (2008). "Probabilistic estimation of dietary exposure of the general Japanese population to dioxins in fish, using region-specific fish monitoring data." J Expo Sci Environ Epidemiol **18** (3): 236-45.

Carson, R, Darling, L and Darling, L (1962). Silent spring. Boston
Cambridge, Mass., Houghton Mifflin ;
Riverside Press.

Chatterjee, R (2007). "E-waste recycling spews dioxins into the air." Environ Sci Technol **41** (16): 5577.

Chikuni, O, Nhachi, CF, Nyazema, NZ, Polder, A, Nafstad, I and Skaare, JU (1997). "Assessment of environmental pollution by PCBs, DDT and its metabolites using human milk of mothers in Zimbabwe." Sci Total Environ **199** (1-2): 183-90.

Chiuchiolo, AL, Dickhut, RM, Cochran, MA and Ducklow, HW (2004). "Persistent organic pollutants at the base of the Antarctic marine food web." Environ Sci Technol **38** (13): 3551-7.

Chowdhury, AR, Makhija, S, Vachhrajani, KD and Gautam, AK (1989). "Methylmercury- and mercuric-chloride-induced alterations in rat epididymal sperm." Toxicol Lett **47** (2): 125-34.

Cirillo, T, Viscardi, V, Farina, A, Fasano, E, Del Prete, U and Amodio Cocchieri, R (2008). "Occurrence of polychlorobiphenyls in buffalo mozzarella cheese from Campania (Italy)." J Prev Med Hyg **49** (4): 136-41.

Clifton, JC, 2nd (2007). "Mercury exposure and public health." Pediatr Clin North Am **54** (2): 237-69, viii.

Coats, JR (1990). "Mechanisms of toxic action and structure-activity relationships for organochlorine and synthetic pyrethroid insecticides." Environ Health Perspect **87** 255-62.

Connell, D and Yu, J (2008). "Use of exposure time and life expectancy in models for toxicity to aquatic organisms." Mar Pollut Bull **57** (6-12): 245-9.

Daly, GL, Lei, YD, Teixeira, C, Muir, DC, Castillo, LE, Jantunen, LM and Wania, F (2007). "Organochlorine pesticides in the soils and atmosphere of Costa Rica." Environ Sci Technol **41** (4): 1124-30.

Darko, G and Acquaah, SO (2008). "Levels of organochlorine pesticides residues in dairy products in Kumasi, Ghana." Chemosphere **71** (2): 294-8.

Davey, JC, Bodwell, JE, Gosse, JA and Hamilton, JW (2007). "Arsenic as an endocrine disruptor: effects of arsenic on estrogen receptor-mediated gene expression in vivo and in cell culture." Toxicol Sci **98** (1): 75-86.

Davey, JC, Nomikos, AP, Wungjiranirun, M, Sherman, JR, Ingram, L, Batki, C, Lariviere, JP and Hamilton, JW (2008). "Arsenic as an endocrine disruptor: arsenic disrupts retinoic acid receptor-and thyroid hormone receptor-mediated gene regulation and thyroid hormone-mediated amphibian tail metamorphosis." Environ Health Perspect **116** (2): 165-72.

Davies, K (2006). "Strategies for eliminating and reducing persistent bioaccumulative toxic substances: common approaches, emerging trends, and level of success." J Environ Health **69** (5): 9-15, 36, 38.

de la Riva, C and Anadon, A (1991). "Organochlorine pesticides in cow's milk from agricultural region in northwestern Spain." Bull Environ Contam Toxicol **46** (4): 527-33.

Dearth, RK, Hiney, JK, Srivastava, V, Les Dees, W and Bratton, GR (2004). "Low level lead (Pb) exposure during gestation and lactation: assessment of effects on pubertal development in Fisher 344 and Sprague-Dawley female rats." Life Sci **74** (9): 1139-48.

Dejonckheere, W, Steurbaut, W, Drieghe, S, Verstraeten, R and Braeckman, H (1996). "Monitoring of pesticide residues in fresh vegetables, fruits, and other selected food items in Belgium, 1991-1993." J AOAC Int **79** (1): 97-110.

Del Vento, S and Dachs, J (2002). "Prediction of uptake dynamics of persistent organic pollutants by bacteria and phytoplankton." Environ Toxicol Chem **21** (10): 2099-107.

Denison, MS and Nagy, SR (2003). "Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals." Annu Rev Pharmacol Toxicol **43** 309-34.

Denison, MS, Pandini, A, Nagy, SR, Baldwin, EP and Bonati, L (2002). "Ligand binding and activation of the Ah receptor." Chem Biol Interact **141** (1-2): 3-24.

Diamanti-Kandarakis, E, Bourguignon, JP, Giudice, LC, Hauser, R, Prins, GS, Soto, AM, Zoeller, RT and Gore, AC (2009). "Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement." Endocr Rev **30** (4): 293-342.

Diaz-Diaz, R and Loague, K (2001). "Assessing the potential for pesticide leaching for the pine forest areas of Tenerife." Environ Toxicol Chem **20** (9): 1958-67.

Dickson, LC and Buzik, SC (1993). "Health risks of "dioxins": a review of environmental and toxicological considerations." Vet Hum Toxicol **35** (1): 68-77.

Drevnick, PE and Sandheinrich, MB (2003). "Effects of dietary methylmercury on reproductive endocrinology of fathead minnows." Environ Sci Technol **37** (19): 4390-6.

Dudka, S and Miller, WP (1999). "Accumulation of potentially toxic elements in plants and their transfer to human food chain." J Environ Sci Health B **34** (4): 681-708.

Durand, B, Dufour, B, Fraisse, D, Defour, S, Duhem, K and Le-Barillec, K (2008). "Levels of PCDDs, PCDFs and dioxin-like PCBs in raw cow's milk collected in France in 2006." Chemosphere **70** (4): 689-93.

Ecobichon, DJ (2000). "Our changing perspectives on benefits and risks of pesticides: a historical overview." Neurotoxicology **21** (1-2): 211-8.

Ellingsen, DG, Efskind, J, Haug, E, Thomassen, Y, Martinsen, I and Gaarder, PI (2000). "Effects of low mercury vapour exposure on the thyroid function in chloralkali workers." J Appl Toxicol **20** (6): 483-9.

Fattore, E, Fanelli, R, Turrini, A and di Domenico, A (2006). "Current dietary exposure to polychlorodibenzo-p-dioxins, polychlorodibenzofurans, and dioxin-like polychlorobiphenyls in Italy." Mol Nutr Food Res **50** (10): 915-21.

Felsot, AS, Racke, KD and Hamilton, DJ (2003). "Disposal and degradation of pesticide waste." Rev Environ Contam Toxicol **177** 123-200.

Focant, JF, Eppe, G, Pirard, C, Massart, AC, Andre, JE and De Pauw, E (2002). "Levels and congener distributions of PCDDs, PCDFs and non-ortho PCBs in Belgian foodstuffs--assessment of dietary intake." Chemosphere **48** (2): 167-79.

Frery, N, Nessmann, C, Girard, F, Lafond, J, Moreau, T, Blot, P, Lellouch, J and Huel, G (1993). "Environmental exposure to cadmium and human birthweight." Toxicology **79** (2): 109-18.

Garcia-Morales, P, Saceda, M, Kenney, N, Kim, N, Salomon, DS, Gottardis, MM, Solomon, HB, Sholler, PF, Jordan, VC and Martin, MB (1994). "Effect of cadmium on estrogen receptor levels and estrogen-induced responses in human breast cancer cells." J Biol Chem **269** (24): 16896-901.

Garcia-Segovia, P, Sanchez-Villegas, A, Doreste, J, Santana, F and Serra-Majem, L (2006). "Olive oil consumption and risk of breast cancer in the Canary Islands: a population-based case-control study." Public Health Nutr **9** (1A): 163-7.

Ghidini, S, Zanardi, E, Battaglia, A, Varisco, G, Ferretti, E, Campanini, G and Chizzolini, R (2005). "Comparison of contaminant and residue levels in organic and conventional milk and meat products from northern Italy." Food Addit Contam **22** (1): 9-14.

Gochfeld, M (2003). "Cases of mercury exposure, bioavailability, and absorption." Ecotoxicol Environ Saf **56** (1): 174-9.

Golub, MS, Macintosh, MS and Baumrind, N (1998). "Developmental and reproductive toxicity of inorganic arsenic: animal studies and human concerns." J Toxicol Environ Health B Crit Rev **1** (3): 199-241.

Gray, JS (2002). "Biomagnification in marine systems: the perspective of an ecologist." Mar Pollut Bull **45** (1-12): 46-52.

Guillette, LJ, Jr., Crain, DA, Rooney, AA and Pickford, DB (1995a). "Organization versus activation: the role of endocrine-disrupting contaminants (EDCs) during embryonic development in wildlife." Environ Health Perspect **103 Suppl 7** 157-64.

Guillette, LJ, Jr., Gross, TS, Gross, DA, Rooney, AA and Percival, HF (1995b). "Gonadal steroidogenesis in vitro from juvenile alligators obtained from contaminated or control lakes." Environ Health Perspect **103 Suppl 4** 31-6.

Guimaraes, RM, Asmus, CI and Meyer, A (2007). "DDT reintroduction for malaria control: the cost-benefit debate for public health." Cad Saude Publica **23** (12): 2835-44.

Hahn, ME (2002). "Aryl hydrocarbon receptors: diversity and evolution." Chem Biol Interact **141** (1-2): 131-60.

Haylamicheal, ID and Dalvie, MA (2009). "Disposal of obsolete pesticides, the case of Ethiopia." Environ Int **35** (3): 667-73.

Headrick, ML, Hollinger, K, Lovell, RA and Matheson, JC (1999). "PBBs, PCBs, and dioxins in food animals, their public health implications." Vet Clin North Am Food Anim Pract **15** (1): 109-31, ix-x.

Hickey, JJ and Anderson, DW (1968). "Chlorinated hydrocarbons and eggshell changes in raptorial and fish-eating birds." Science **162** (850): 271-3.

Hoekstra, PF, O'Hara, TM, Backus, SM, Hanns, C and Muir, DC (2005). "Concentrations of persistent organochlorine contaminants in bowhead whale tissues and other biota from northern Alaska: implications for human exposure from a subsistence diet." Environ Res **98** (3): 329-40.

Holmes, P, James, KA and Levy, LS (2009). "Is low-level environmental mercury exposure of concern to human health?" Sci Total Environ **408** (2): 171-82.

Horiguchi, T, Hyeon-Seo, C, Shiraishi, H, Shibata, Y, Soma, M, Morita, M and Shimizu, M (1998). "Field studies on imposex and organotin accumulation in the rock shell, Thais clavigera, from the Seto Inland Sea and the Sanriku region, Japan." Sci Total Environ **214** 65-70.

Huwe, JK (2002). "Dioxins in food: a modern agricultural perspective." J Agric Food Chem **50** (7): 1739-50.

Iavicoli, I, Fontana, L and Bergamaschi, A (2009). "The effects of metals as endocrine disruptors." J Toxicol Environ Health B Crit Rev **12** (3): 206-23.

Institute of Medicine (U.S.). Committee on the Implications of Dioxin in the Food Supply. and Institute of Medicine (U.S.) (2003). Dioxins and dioxin-like compounds in the food supply : strategies to decrease exposure. Washington, D.C., National Academies Press.

Jaeger, RJ, Conolly, RB, Reynolds, ES and Murphy, SD (1975). "Biochemical toxicology of unsaturated halogenated monomers." Environ Health Perspect **11** 121-8.

Jaga, K and Brosius, D (1999). "Pesticide exposure: human cancers on the horizon." Rev Environ Health **14** (1): 39-50.

Jakszyn, P, Goni, F, Etxeandia, A, Vives, A, Millan, E, Lopez, R, Amiano, P, Ardanaz, E, Barricarte, A, Chirlaque, MD, Dorronsoro, M, Larranaga, N, Martinez, C, Navarro, C, Rodriguez, L, Sanchez, MJ, Tormo, MJ, Gonzalez, CA and Agudo, A (2009). "Serum levels of organochlorine pesticides in healthy adults from five regions of Spain." Chemosphere **76** (11): 1518-24.

Jana, K, Jana, S and Samanta, PK (2006). "Effects of chronic exposure to sodium arsenite on hypothalamo-pituitary-testicular activities in adult rats: possible an estrogenic mode of action." Reprod Biol Endocrinol **4** 9.

Janik, F and Wolf, HU (1992). "The Ca(2+)-transport-ATPase of human erythrocytes as an in vitro toxicity test system--acute effects of some chlorinated compounds." J Appl Toxicol **12** (5): 351-8.

Jarup, L, Berglund, M, Elinder, CG, Nordberg, G and Vahter, M (1998). "Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate." Scand J Work Environ Health **24 Suppl 1** 1-51.

Johnson, MD, Kenney, N, Stoica, A, Hilakivi-Clarke, L, Singh, B, Chepko, G, Clarke, R, Sholler, PF, Lirio, AA, Foss, C, Reiter, R, Trock, B, Paik, S and Martin, MB (2003). "Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland." Nat Med **9** (8): 1081-4.

Jolibois, LS, Jr., Burow, ME, Swan, KF, George, WJ, Anderson, MB and Henson, MC (1999a). "Effects of cadmium cell viability, trophoblastic development, and expression of low density lipoprotein receptor transcripts in cultured human placental cells." Reprod Toxicol **13** (6): 473-80.

Jolibois, LS, Jr., Shi, W, George, WJ, Henson, MC and Anderson, MB (1999b). "Cadmium accumulation and effects on progesterone release by cultured human trophoblast cells." Reprod Toxicol **13** (3): 215-21.

Kalantzi, OI, Alcock, RE, Johnston, PA, Santillo, D, Stringer, RL, Thomas, GO and Jones, KC (2001). "The global distribution of PCBs and organochlorine pesticides in butter." Environ Sci Technol **35** (6): 1013-8.

Kaltreider, RC, Davis, AM, Lariviere, JP and Hamilton, JW (2001). "Arsenic alters the function of the glucocorticoid receptor as a transcription factor." Environ Health Perspect **109** (3): 245-51.

Karchner, SI, Franks, DG, Kennedy, SW and Hahn, ME (2006). "The molecular basis for differential dioxin sensitivity in birds: role of the aryl hydrocarbon receptor." Proc Natl Acad Sci U S A **103** (16): 6252-7.

Kasperczyk, A, Kasperczyk, S, Horak, S, Ostalowska, A, Grucka-Mamczar, E, Romuk, E, Olejek, A and Birkner, E (2008). "Assessment of semen function and lipid peroxidation among lead exposed men." Toxicol Appl Pharmacol **228** (3): 378-84.

Khan, NI, Owens, G, Bruce, D and Naidu, R (2009). "Human arsenic exposure and risk assessment at the landscape level: a review." Environ Geochem Health **31 Suppl 1** 143-66.

Kimbrough, RD (1987). "Human health effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs)." Annu Rev Pharmacol Toxicol **27** 87-111.

Kimbrough, RD (1995). "Polychlorinated biphenyls (PCBs) and human health: an update." Crit Rev Toxicol **25** (2): 133-63.

Klaassen, CD, Liu, J and Diwan, BA (2009). "Metallothionein protection of cadmium toxicity." Toxicol Appl Pharmacol **238** (3): 215-20.

Koopman-Esseboom, C, Huisman, M, Weisglas-Kuperus, N, Boersma, ER, de Ridder, MA, Van der Paauw, CG, Tuinstra, LG and Sauer, PJ (1994). "Dioxin and PCB levels in blood and human milk in relation to living areas in The Netherlands." Chemosphere **29** (9-11): 2327-38.

Kortenkamp, A (2007). "Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals." Environ Health Perspect **115 Suppl 1** 98-105.

Krantz, WC, Mulhern, BM, Bagley, GE, Sprunt, A, Ligas, FJ and Robertson, WB, Jr. (1970). "Organochlorine and heavy metal residues in bald eagle eggs." Pestic Monit J **4** (3): 136-40.

Kroes, R, Muller, D, Lambe, J, Lowik, MR, van Klaveren, J, Kleiner, J, Massey, R, Mayer, S, Urieta, I, Verger, P and Visconti, A (2002). "Assessment of intake from the diet." Food Chem Toxicol **40** (2-3): 327-85.

Kuiper, GG, Lemmen, JG, Carlsson, B, Corton, JC, Safe, SH, van der Saag, PT, van der Burg, B and Gustafsson, JA (1998). "Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta." Endocrinology **139** (10): 4252-63.

Lafuente, A, Cano, P and Esquifino, A (2003). "Are cadmium effects on plasma gonadotropins, prolactin, ACTH, GH and TSH levels, dose-dependent?" Biometals **16** (2): 243-50.

Lambe, J (2002). "The use of food consumption data in assessments of exposure to food chemicals including the application of probabilistic modelling." Proc Nutr Soc **61** (1): 11-8.

Leonards, PE, van Hattum, B and Leslie, H (2008). "Assessing the risks of persistent organic pollutants to top predators: a review of approaches." Integr Environ Assess Manag **4** (4): 386-98.

Leoni, G, Bogliolo, L, Deiana, G, Berlinguer, F, Rosati, I, Pintus, PP, Ledda, S and Naitana, S (2002). "Influence of cadmium exposure on in vitro ovine gamete dysfunction." Reprod Toxicol **16** (4): 371-77.

Leung, HW, Kerger, BD and Paustenbach, DJ (2006). "Elimination half-lives of selected polychlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans in breast-fed human infants." J Toxicol Environ Health A **69** (6): 437-43.

Liem, AK, Furst, P and Rappe, C (2000). "Exposure of populations to dioxins and related compounds." Food Addit Contam **17** (4): 241-59.

Liu, J, Qu, W and Kadiiska, MB (2009). "Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis." Toxicol Appl Pharmacol **238** (3): 209-14.

Liu, J, Xie, Y, Cooper, R, Ducharme, DM, Tennant, R, Diwan, BA and Waalkes, MP (2007). "Transplacental exposure to inorganic arsenic at a hepatocarcinogenic dose induces fetal gene expression changes in mice indicative of aberrant estrogen signaling and disrupted steroid metabolism." Toxicol Appl Pharmacol **220** (3): 284-91.

Llobet, JM, Falco, G, Casas, C, Teixido, A and Domingo, JL (2003). "Concentrations of arsenic, cadmium, mercury, and lead in common foods and estimated daily intake by children, adolescents, adults, and seniors of Catalonia, Spain." J Agric Food Chem **51** (3): 838-42.

Llobet, JM, Marti-Cid, R, Castell, V and Domingo, JL (2008). "Significant decreasing trend in human dietary exposure to PCDD/PCDFs and PCBs in Catalonia, Spain." Toxicol Lett **178** (2): 117-26.

Lopez, A, Rueda, C, Armentia, A, Rodriguez, M, Cuervo, L and Ocio, JA (2003). "Validation and sensitivity analysis of a probabilistic model for dietary exposure assessment to pesticide residues with a Basque Country duplicate diet study." Food Addit Contam **20 Suppl 1** S87-101.

Losada, A, Fernandez, N, Diez, MJ, Teran, MT, Garcia, JJ and Sierra, M (1996). "Organochlorine pesticide residues in bovine milk from Leon (Spain)." Sci Total Environ **181** (2): 133-5.

Luzardo, OP, Goethals, M, Zumbado, M, Alvarez-Leon, EE, Cabrera, F, Serra-Majem, L and Boada, LD (2006). "Increasing serum levels of non-DDT-derivative organochlorine pesticides in the younger population of the Canary Islands (Spain)." Sci Total Environ **367** (1): 129-38.

Luzardo, OP, Mahtani, V, Troyano, JM, Alvarez de la Rosa, M, Padilla-Perez, AI, Zumbado, M, Almeida, M, Burillo-Putze, G, Boada, C and Boada, LD (2009). "Determinants of organochlorine levels detectable in the amniotic fluid of women from Tenerife Island (Canary Islands, Spain)." Environ Res **109** (5): 607-13.

MacIntosh, DL, Kabiru, C, Echols, SL and Ryan, PB (2001). "Dietary exposure to chlorpyrifos and levels of 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in urine." J Expo Anal Environ Epidemiol **11** (4): 279-85.

Mallatou, H, Pappas, CP, Kondyli, E and Albanis, TA (1997). "Pesticide residues in milk and cheeses from Greece." Sci Total Environ **196** (2): 111-7.

Mandal, PK (2005). "Dioxin: a review of its environmental effects and its aryl hydrocarbon receptor biology." J Comp Physiol B **175** (4): 221-30.

Mansour, SA (2004). "Pesticide exposure--Egyptian scene." Toxicology **198** (1-3): 91-115.

Marchetti, C (2003). "Molecular targets of lead in brain neurotoxicity." Neurotox Res **5** (3): 221-36.

Mariussen, E and Fonnum, F (2006). "Neurochemical targets and behavioral effects of organohalogen compounds: an update." Crit Rev Toxicol **36** (3): 253-89.

Marth, E, Stunzner, D, Kock, M and Mose, JR (1989). "Toxicokinetics of chlorinated hydrocarbons." J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol **33** (4 Suppl): 514-20.

Matsumoto, E, Kawanaka, Y, Yun, SJ and Oyaizu, H (2009). "Bioremediation of the organochlorine pesticides, dieldrin and endrin, and their occurrence in the environment." Appl Microbiol Biotechnol **84** (2): 205-16.

Milne, GWA (1995). CRC handbook of pesticides. Boca Raton, CRC Press.

Mulhern, BM, Reichel, WL, Locke, LN, Lamont, TG, Belisle, A, Cromartie, E, Bagley, GE and Prouty, RM (1970). "Organochlorine residues and autopsy data from bald eagles 1966-68." Pestic Monit J **4** (3): 141-4.

Nag, SK and Raikwar, MK (2008). "Organochlorine pesticide residues in bovine milk." Bull Environ Contam Toxicol **80** (1): 5-9.

Narahashi, T (2002). "Nerve membrane ion channels as the target site of insecticides." Mini Rev Med Chem **2** (4): 419-32.

Nascimento, RS, Froes, RE, e Silva, NO, Naveira, RL, Mendes, DB, Neto, WB and Silva, JB "Comparison between ordinary least squares regression and weighted least squares regression in the calibration of metals present in human milk determined by ICP-OES." Talanta **80** (3): 1102-9.

Nasreddine, L and Parent-Massin, D (2002). "Food contamination by metals and pesticides in the European Union. Should we worry?" Toxicol Lett **127** (1-3): 29-41.

Noyes, PD, McElwee, MK, Miller, HD, Clark, BW, Van Tiem, LA, Walcott, KC, Erwin, KN and Levin, ED (2009). "The toxicology of climate change: environmental contaminants in a warming world." Environ Int **35** (6): 971-86.

O'Flaherty, EJ (1998). "A physiologically based kinetic model for lead in children and adults." Environ Health Perspect **106 Suppl 6** 1495-503.

O'Neil, MJ (2006). The Merck index : an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Whitehouse Station, NJ, Merck.

Okey, AB, Riddick, DS and Harper, PA (1994). "The Ah receptor: mediator of the toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds." Toxicol Lett **70** (1): 1-22.

Olea, N, Olea-Serrano, F, Lardelli-Claret, P, Rivas, A and Barba-Navarro, A (1999). "Inadvertent exposure to xenoestrogens in children." Toxicol Ind Health **15** (1-2): 151-8.

Orloff, K, Mistry, K and Metcalf, S (2009). "Biomonitoring for environmental exposures to arsenic." J Toxicol Environ Health B Crit Rev **12** (7): 509-24.

Palis, J (2008). "Ontogeny of erythropoiesis." Curr Opin Hematol **15** (3): 155-61.

Pandit, GG, Sharma, S, Srivastava, PK and Sahu, SK (2002). "Persistent organochlorine pesticide residues in milk and dairy products in India." Food Addit Contam **19** (2): 153-7.

Petropoulou, SS, Gikas, E, Tsarbopoulos, A and Siskos, PA (2006). "Gas chromatographic-tandem mass spectrometric method for the quantitation of carbofuran, carbaryl and their main metabolites in applicators' urine." J Chromatogr A **1108** (1): 99-110.

Pohjanvirta, R and Tuomisto, J (1994). "Short-term toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals: effects, mechanisms, and animal models." Pharmacol Rev **46** (4): 483-549.

Qu, W, Bi, X, Sheng, G, Lu, S, Fu, J, Yuan, J and Li, L (2007). "Exposure to polybrominated diphenyl ethers among workers at an electronic waste dismantling region in Guangdong, China." Environ Int **33** (8): 1029-34.

Quintela, M, Barreiro, R and Ruiz, JM (2002). "Dumpton syndrome reduces the tributyltin (TBT) sterilising effect on Nucella lapillus (L.) by limiting the development of the imposed vas deferens." Mar Environ Res **54** (3-5): 657-60.

Raisbeck, MF, Kendall, JD and Rottinghaus, GE (1989). "Organochlorine insecticide problems in livestock." Vet Clin North Am Food Anim Pract **5** (2): 391-410.

Ratnaike, RN (2003). "Acute and chronic arsenic toxicity." Postgrad Med J **79** (933): 391-6.

Reddy, DS, Ghanathay, VV, Reddy, SL and Shankariah, K (1994). "Hepatotoxic effects of hexachlorocyclohexane on carbohydrate metabolism of a freshwater fish Channa punctatus (Bloch)." Bull Environ Contam Toxicol **53** (5): 733-9.

Ribas-Barba, L, Serra-Majem, L, Roman-Vinas, B, Ngo, J and Garcia-Alvarez, A (2009). "Effects of dietary assessment methods on assessing risk of nutrient intake adequacy at the population level: from theory to practice." Br J Nutr **101 Suppl 2** S64-72.

Robinson, BH (2009). "E-waste: an assessment of global production and environmental impacts." Sci Total Environ **408** (2): 183-91.

Ryan, JJ, Gasiewicz, TA and Brown, JF, Jr. (1990). "Human body burden of polychlorinated dibenzofurans associated with toxicity based on the yusho and yucheng incidents." Fundam Appl Toxicol **15** (4): 722-31.

Safe, S (1990). "Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds: environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs)." Crit Rev Toxicol **21** (1): 51-88.

Safe, S (2005). "Clinical correlates of environmental endocrine disruptors." Trends Endocrinol Metab **16** (4): 139-44.

Safe, SH (1994). "Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment." Crit Rev Toxicol **24** (2): 87-149.

Salem, NM, Ahmad, R and Estaitieh, H (2009). "Organochlorine pesticide residues in dairy products in Jordan." Chemosphere **77** (5): 673-8.

Santos, JS, Xavier, AA, Ries, EF, Costabeber, I and Emanuelli, T (2006). "Assessment of polychlorinated biphenyls (PCBs) in cheese from Rio Grande do Sul, Brazil." Chemosphere **65** (9): 1544-50.

Sarkar, M, Chaudhuri, GR, Chattopadhyay, A and Biswas, NM (2003). "Effect of sodium arsenite on spermatogenesis, plasma gonadotrophins and testosterone in rats." Asian J Androl **5** (1): 27-31.

Sasamoto, T, Ushio, F, Kikutani, N, Saitoh, Y, Yamaki, Y, Hashimoto, T, Horii, S, Nakagawa, J and Ibe, A (2006). "Estimation of 1999-2004 dietary daily intake of PCDDs, PCDFs and dioxin-like PCBs by a total diet study in metropolitan Tokyo, Japan." Chemosphere **64** (4): 634-41.

Schecter, A, Birnbaum, L, Ryan, JJ and Constable, JD (2006). "Dioxins: an overview." Environ Res **101** (3): 419-28.

Schecter, A, Cramer, P, Boggess, K, Stanley, J, Papke, O, Olson, J, Silver, A and Schmitz, M (2001). "Intake of dioxins and related compounds from food in the U.S. population." J Toxicol Environ Health A **63** (1): 1-18.

Schenck, FJ and Wagner, R (1995). "Screening procedure for organochlorine and organophosphorus pesticide residues in milk using matrix solid phase dispersion (MSPD) extraction and gas chromatographic determination." Food Addit Contam **12** (4): 535-41.

Scheringer, M (2009). "Long-range transport of organic chemicals in the environment." Environ Toxicol Chem **28** (4): 677-90.

Schuurs, AH (1999). "Reproductive toxicity of occupational mercury. A review of the literature." J Dent **27** (4): 249-56.

Serra-Majem, L, Garcia-Closas, R, Ribas, L, Perez-Rodrigo, C and Aranceta, J (2001). "Food patterns of Spanish schoolchildren and adolescents: The enKid Study." Public Health Nutr **4** (6A): 1433-8.

Serra Majem, L, Armas Navarro, A and Ribas Barba, L (2000a). "[Food consumption and food sources of energy and nutrients in Canary Islands (1997-98)]." Arch Latinoam Nutr **50** (1 Suppl 1): 23-33.

Serra Majem, L, Cabrera Leon, A and Sierra Lopez, A (2000b). "[Conclusions of the Canary Islands Nutrition Survey (1997-98). Foundations for a nutrition policy in Canary Islands]." Arch Latinoam Nutr **50** (1 Suppl 1): 62-70.

Serra Majem, L, Ribas Barba, L, Armas Navarro, A, Alvarez Leon, E and Sierra, A (2000c). "[Energy and nutrient intake and risk of inadequate intakes in Canary Islands (1997-98)]." Arch Latinoam Nutr **50** (1 Suppl 1): 7-22.

Silbergeld, EK, Miller, LP, Kennedy, S and Eng, N (1979). "Lead, GABA, and seizures: effects of subencephalopathic lead exposure on seizure sensitivity and GABAergic function." Environ Res **19** (2): 371-82.

Smith, AG and Gangolli, SD (2002). "Organochlorine chemicals in seafood: occurrence and health concerns." Food Chem Toxicol **40** (6): 767-79.

Sochova, I, Hofman, J and Holoubek, I (2007). "Effects of seven organic pollutants on soil nematode Caenorhabditis elegans." Environ Int **33** (6): 798-804.

Srinivasan, K, Ramesh, HP and Radhakrishnamurty, R (1984). "Renal tubular dysfunction caused by dietary hexachlorocyclohexane (HCH) isomers." J Environ Sci Health B **19** (4-5): 453-66.

Srivastava, N, Harit, G and Srivastava, R (2009). "A study of physico-chemical characteristics of lakes around Jaipur, India." J Environ Biol **30** (5 Suppl): 889-94.

Srivastava, V, Dearth, RK, Hiney, JK, Ramirez, LM, Bratton, GR and Dees, WL (2004). "The effects of low-level Pb on steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in the prepubertal rat ovary." Toxicol Sci **77** (1): 35-40.

Ssebugere, P, Wasswa, J, Mbabazi, J, Nyanzi, SA, Kiremire, BT and Marco, JA "Organochlorine pesticides in soils from south-western Uganda." Chemosphere **78** (10): 1250-5.

Sumpter, JP and Jobling, S (1993). "Male sexual development in "a sea of oestrogen"." Lancet **342** (8863): 124-5.

Sunol, C, Vale, C and Rodriguez-Farre, E (1998). "Polychlorocycloalkane insecticide action on GABA-and glycine-dependent chloride flux." Neurotoxicology **19** (4-5): 573-80.

Tam, PP and Liu, WK (1985). "Gonadal development and fertility of mice treated prenatally with cadmium during the early organogenesis stages." Teratology **32** (3): 453-62.

Tanabe, S and Kunisue, T (2007). "Persistent organic pollutants in human breast milk from Asian countries." Environ Pollut **146** (2): 400-13.

Tao, S, Liu, WX, Li, XQ, Zhou, DX, Li, X, Yang, YF, Yue, DP and Coveney, RM (2009). "Organochlorine pesticide residuals in chickens and eggs at a poultry farm in Beijing, China." Environ Pollut **157** (2): 497-502.

Tchounwou, PB, Ayensu, WK, Ninashvili, N and Sutton, D (2003). "Environmental exposure to mercury and its toxicopathologic implications for public health." Environ Toxicol **18** (3): 149-75.

Tellez-Rojo, MM, Bellinger, DC, Arroyo-Quiroz, C, Lamadrid-Figueroa, H, Mercado-Garcia, A, Schnaas-Arrieta, L, Wright, RO, Hernandez-Avila, M and Hu, H (2006). "Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 microg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City." Pediatrics **118** (2): e323-30.

Trapp, S, Bomholtz, LM and Legind, CN (2008). "Coupled mother-child model for bioaccumulation of POPs in nursing infants." Environ Pollut **156** (1): 90-8.

Tseng, CH (2007). "Metabolism of inorganic arsenic and non-cancerous health hazards associated with chronic exposure in humans." J Environ Biol **28** (2 Suppl): 349-57.

Van Audenhaege, M, Heraud, F, Menard, C, Bouyrie, J, Morois, S, Calamassi-Tran, G, Lesterle, S, Volatier, JL and Leblanc, JC (2009). "Impact of food consumption habits on the pesticide dietary intake: Comparison between a French vegetarian and the general population." Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess **26** (10): 1372-88.

van den Berg, H (2009). "Global status of DDT and its alternatives for use in vector control to prevent disease." Environ Health Perspect **117** (11): 1656-63.

Van den Berg, M, Birnbaum, L, Bosveld, AT, Brunstrom, B, Cook, P, Feeley, M, Giesy, JP, Hanberg, A, Hasegawa, R, Kennedy, SW, Kubiak, T, Larsen, JC, van Leeuwen, FX, Liem, AK, Nolt, C, Peterson, RE, Poellinger, L, Safe, S, Schrenk, D, Tillitt, D, Tysklind, M, Younes, M, Waern, F and Zacharewski, T (1998). "Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife." Environ Health Perspect **106** (12): 775-92.

Van den Berg, M, Birnbaum, LS, Denison, M, De Vito, M, Farland, W, Feeley, M, Fiedler, H, Hakansson, H, Hanberg, A, Haws, L, Rose, M, Safe, S, Schrenk, D, Tohyama, C, Tritscher, A, Tuomisto, J, Tysklind, M, Walker, N and Peterson, RE (2006). "The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds." Toxicol Sci **93** (2): 223-41.

Van den Berg, M, De Jongh, J, Poiger, H and Olson, JR (1994). "The toxicokinetics and metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) and their relevance for toxicity." Crit Rev Toxicol **24** (1): 1-74.

vom Saal, FS, Akingbemi, BT, Belcher, SM, Birnbaum, LS, Crain, DA, Eriksen, M, Farabollini, F, Guillette, LJ, Jr., Hauser, R, Heindel, JJ, Ho, SM, Hunt, PA, Iguchi, T, Jobling, S, Kanno, J, Keri, RA, Knudsen, KE, Laufer, H, LeBlanc, GA, Marcus, M, McLachlan, JA, Myers, JP, Nadal, A, Newbold, RR, Olea, N, Prins, GS, Richter, CA, Rubin, BS, Sonnenschein, C, Soto, AM, Talsness, CE, Vandenbergh, JG, Vandenberg, LN, Walser-Kuntz, DR, Watson, CS, Welshons, WV, Wetherill, Y and Zoeller, RT (2007). "Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure." Reprod Toxicol **24** (2): 131-8.

Watson, WH and Yager, JD (2007). "Arsenic: extension of its endocrine disruption potential to interference with estrogen receptor-mediated signaling." Toxicol Sci **98** (1): 1-4.

Weber, R, Gaus, C, Tysklind, M, Johnston, P, Forter, M, Hollert, H, Heinisch, E, Holoubek, I, Lloyd-Smith, M, Masunaga, S, Moccarelli, P, Santillo, D, Seike, N, Symons, R, Torres, JP, Verta,

M, Varbelow, G, Vijgen, J, Watson, A, Costner, P, Woelz, J, Wycisk, P and Zennegg, M (2008). "Dioxin- and POP-contaminated sites--contemporary and future relevance and challenges: overview on background, aims and scope of the series." Environ Sci Pollut Res Int **15** (5): 363-93.

Weisglas-Kuperus, N, Vreugdenhil, HJ and Mulder, PG (2004). "Immunological effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch school children." Toxicol Lett **149** (1-3): 281-5.

White, JC, Parrish, ZD, Isleyen, M, Gent, MP, Iannucci-Berger, W, Eitzer, BD and Mattina, MI (2005). "Influence of nutrient amendments on the phytoextraction of weathered 2,2-bis(p-chlorophenyl)-1,1-dichloroethylene by cucurbits." Environ Toxicol Chem **24** (4): 987-94.

Wiebe, JP and Barr, KJ (1988). "Effect of prenatal and neonatal exposure to lead on the affinity and number of estradiol receptors in the uterus." J Toxicol Environ Health **24** (4): 451-60.

Wiebe, JP, Barr, KJ and Buckingham, KD (1988). "Effect of prenatal and neonatal exposure to lead on gonadotropin receptors and steroidogenesis in rat ovaries." J Toxicol Environ Health **24** (4): 461-76.

Wier, PJ, Miller, RK, Maulik, D and DiSant'Agnese, PA (1990). "Toxicity of cadmium in the perfused human placenta." Toxicol Appl Pharmacol **105** (1): 156-71.

Wiktelius, S and Edwards, CA (1997). "Organochlorine insecticide residues in African Fauna: 1971-1995." Rev Environ Contam Toxicol **151** 1-37.

Williams, ES, Panko, J and Paustenbach, DJ (2009). "The European Union's REACH regulation: a review of its history and requirements." Crit Rev Toxicol **39** (7): 553-75.

Wong, PS and Matsumura, F (2007). "Promotion of breast cancer by beta-hexachlorocyclohexane in MCF10AT1 cells and MMTV-neu mice." BMC Cancer **7** 130.

Yaktine, AL, Harrison, GG and Lawrence, RS (2006). "Reducing exposure to dioxins and related compounds through foods in the next generation." Nutr Rev **64** (9): 403-9.

Zhang, H, Chai, ZF, Sun, HB and Zhang, JL (2006). "A survey of extractable persistent organochlorine pollutants in Chinese commercial yogurt." J Dairy Sci **89** (5): 1413-9.

Zou, E and Matsumura, F (2003). "Long-term exposure to beta-hexachlorocyclohexane (beta-HCH) promotes transformation and invasiveness of MCF-7 human breast cancer cells." Biochem Pharmacol **66** (5): 831-40.

Zumbado, M, Goethals, M, Alvarez-Leon, EE, Luzardo, OP, Cabrera, F, Serra-Majem, L and Dominguez-Boada, L (2005). "Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Islands (Spain)." Sci Total Environ **339** (1-3): 49-62.

2. Referencias electrónicas

Agencia Europea de Medioambiente (2007) El medio ambiente en europa - cuarta evaluación. Disponible en: **http://www.eea.europa.eu/es/publications/state_of_environment_report_2007_1**

Agencia Europea del Medio Ambiente (2007) Catálogo europeo de sustancias químicas comercializadas. Disponible en: **http://www.eea.europa.eu/themes/chemicals**

ATSDR (1999) Mercury. Disponible en: **http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.html**

ATSDR (2001). Polychlorinated biphenyls. Disponible en: **http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts17.pdf**

ATSDR (2008) Cadmio. Disponible en: **http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts5.html**

Barber, J., Sweetman, A., Jones, K. (2005) Hexachlorobenzene - Sources, environmental fate and risk characterization. Science dossier EuroChlor (2005). Disponible en: **http://www.eurochlor.org/upload/documents/document187.pdf**

CEC Council Resolution 95-05: Sound Management of Chemicals, **http://www.cec.org/pubs_docs/documents/index.cfm?varlan=english&ID=148.**

Cobbing M. Toxic Tech: Not in Our Backyard. Uncovering the Hidden Flows of e-waste. Greenpeace International, (2008). Disponible en: **http://www.greenpeace.org/raw/content/belgium/fr/press/reports/toxic-tech.pdf**

Commission for Environmental Cooperation of North America. (2003). The sound management of chemicals (SMOC) initiative of the Commission for Environmental Cooperation of North America: Overview and update. Disponible en: **http://www.cec.org/files/PDF/POLLUTANTS/SMOC-OverviewUpdate2002_en.pdf**

Commission for Environmental Cooperation (2006). North American Regional Action Plan (NARAP) on lindane and other hexachlorocyclohexane (HCH) isomers. Disponible en: **http://www.cec.org/files/PDF/POLLUTANTS/LindaneNARAP-Nov06_en.pdf**

Commissioner of the Environment and Sustainable Development. (1999). Managing the risks of toxic substances: Obstacles to progress. Disponible en: **http://www.oag-bvg.gc.caydomino/reports.nsf7btml/c904ce.html**

Diario Oficial de la Unión Europea, 1986, 1993, 1994 y 2006. Directivas 83/363/CEEE No L 221/43, 94/29/CE No L 189/67, y 93/57/CEE No L 211/1. Disponible en: **http://eur-lex.europa.eu/JOIndex.do?ihmlang=es**

ENCA - Encuesta Nutricional de Canarias , 1997-1998. Disponible en: **http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/1/plansalud/enca/ppal_enca.htm**

Environment Canada. (1995). Toxic substances management policy. Ottawa, Ontario: Minister of Supply and Services. Disponible en: **http://ec.gc.ca/ceparegistry/gene_info/annual_reports/ar94_95/areng20.cfm**

Environment Canada. (2002). Evaluation of the ARET initiative. Ottawa, Ontario: Review Branch, Environment Canada. Disponible en: **http://ec.gc.ca/ae-ve/default.asp?lang=En&n=7F6D17C5&offset=2&toc=show**

Environment Canada. (2003). ARET (Accelerated Reduction/Elimination of Toxics): Program summary. Disponible en: **http://www.ec.gc.ca/nopp/aret/en/index.cfm.**

Environmental Protection Agency (2006a). About waste minimization. Disponible en: **http://www.epa.gov/epaoswer/hazwaste/minimize/about.htm.**

Environmental Protection Agency (2006b). Addendum to the 2002 Lindane Reregistration Eligibility Decision (RED). July 2006. Disponible en: **http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/lindane_red_addendum.pdf**

Estudio de Dieta Total de Cataluña, 2005. Disponible en: **http://www.gencat.cat/salut/acsa/Du12/html/ca/dir1538/dn1538/11-resumen_castellano.pdf.**

European Food Safety Agency (2010a) Guidance document for the use of the concise European Food Consumption Database in Exposure Assessment 438, 1-54. Disponible en: **http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/General/Coincise_database_guidance_document_and_annexes,3.pdf?ssbinary=true**

European Food Safety Agency (2010b) Cadmium in food. Scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain. EFSA Journal; 980: 1-139. Disponible en: **http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/980.htm**

European Food Safety Agency (2010c) Monitoring dioxins in food and feed. EFSA Journal 2010; 8 (3): 1385-1408. Disponible en: **http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/1385.htm**

FAO/UNEP/OECD/SIB, Baseline Study on the Problem of Obsolete Pesticides Stocks, Rome, 2001. Disponible en: **http://www.fao.org/DOCREP/003/X8639E/X8639E00.HTM**

FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization). 1994. Dietary fats and oils in human nutrition. FAO Food and Nutrition Paper 57. Joint FAO/WHO consultation on fats and oils in human nutrition. FAO, Disponible en: **http://www.fao.org/docrep/V4700E/V4700E00.htm**

IARC (1987) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7 (1987). Disponible en: **http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/index.php**

IARC (1993) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 58. Disponible en: **http://www.inchem.org/documents/iarc/vol58/mono58-2.html**

International Joint Commission United States and Canada. (1989). Revised Great Lakes Water Quality Agreement of 1978. Disponible en: **http://www.ijc.org/rel/agree/quality.html.**

International Joint Commission United States and Canada. (2001). Evaluation of the Canada-United States Great Lakes Binational Toxics Strategy: Final report. Disponible en: **http://www.ijc.org/php/publications/html/bts/btse.html#c_t**

OMS - Organización Mundial de la Salud. (1993). Evaluation of certain additives and contaminants (41st Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, nº 87. Disponible en: **http://www.who.int/ipcs/publications/jecfa/reports/en/index.html**

OMS - Organización Mundial de la Salud. (1995). Inorganic lead. Environmental health criteria 165. Geneva: International Programme on Chemical Safety. Disponible en: **http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc165.htm**

PNUMA (2007) Guía para el plan de vigilancia mundial de contaminantes orgánicos persistentes. Disponible en: **http://www.pops.int/documents/meetings/effeval/guidance_sp/guidance_esp.pdf**

Ritter, L., Solomon, K.R., Forget, J., Stemeroff, M. and O'Leary, C. (1995). A review of selected persistent organic pollutants. Report for the International Programme on Chemical Safety (UNEP/ILO/WHO). Disponible en: **http://www.who.int/ipcs/assessment/en/**

SANCO, (2007). Method validation and quality control procedures for pesticide residues analysis in food and feed. Disponible en: **http://ec.europa.eu/food/plant/protection/resources/qualcontrol_en.pdf.**

SCAN (Scientific Committee on Animal Nutrition), (2000). Opinion on the „Dioxin contamination of feedingstuffs and their contribution to the contamination of food of animal origin" (Adopted on 06 November 2000). **http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scan/out55_en.pdf.**

SCF (Scientific Committee on Food), (2000). Opinion on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCB in food. Disponible en: **http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out78_en.pdf.**

SCF (Scientific Committee on Food), (2001). Opinion on the risk assessment of dioxins and dioxins-like PCB in food (update based on the new scientific information available since the adoption of the SCF opinion of 22 November 2000) Disponible en: **http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out90_en.pdf.**

Socha, A.C., Dickie, T., Aucoin, R., Angelow, R.V, Kauss, P., & Ruth- erford, G. (1992). Candidate substances list for bans or phase-outs. Toronto, Ontario: Ontario Ministry of the Environment. Disponible en: **https://isbndb.com/d/book/candidate_substances_list_for_bans_or_phase_outs.html**

UN/DESA (2002) Changing Unsustainable Patterns of Consumption and Production, Johannesburg Plan on Implementation of the World summit on Sustainable Development, Johannesburg, 2002 (Chapter III). Disponible en: **http://www.un.org/esa/sustdev/documents/WSSD_POI_PD/English/POIChapter3.htm**

UNEP Report of the Conference of the Parties of the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants on the work of its fourth meeting. Convention on Persistent Organic

Pollutants. Fourth meeting, Geneva, 4–8 May 2009. Disponible en: **http://chm.pops.int/Portals/0/Repository/COP4/UNEP-POPS-COP.4-38.English.pdf**

UNEP. Basel Convention on the Control of Transboundary Movements of HazardousWastes and their Disposal. United Nations Environment Programme. (2009) **http://www.basel.int/**

UNEP/FAO/WHO. 2002 Reducing and eliminating the use of Persistent Organic Pesticides. Guidance on alternative strategies for sustainable pest and vector management. Disponible en: **http://www.pops.int/documents/guidance**

United Nations Environment Programme. (2001a). Stockholm convention on persistent organic pollutants. Disponible en: **http://www.pops.int/documents/convtext/convtext_en.pdf**

United Nations Environment Programme. (2001b). Stockholm convention on persistent organic pollutants: status of ratification Disponible en: **http://chm.pops.int/Countries/StatusofRatification/tabid/252/language/es-CO/Default.aspx**

United Nations Environment Programme. (2001c). Stockholm convention on persistent organic pollutants: the new 9 substances under the Stockholm Convention Disponible en: **http://chm.pops.int/Programmes/NewPOPs/The9newPOPs/tabid/672/language/en-US/Default.aspx**

U.S. Total Diet Study, 2001. Food and Drug Administration. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Disponible en: **http://www.cfsan.fda.gov/~comm/tds-res.html**.

Glosario

GLOSARIO

4,4'-DDD*: *Dichlorodiphenyldichloroethane* - Diclorodifenildicloroetano (IUPAC 1,1-dicloro-2,2-bis(p-clorofenil)etano).

4,4'-DDE*: *Dichlorodiphenyldichloroethylene* - Diclorodifenildicloroetileno (IUPAC 1,1-dicloro-2,2-bis(p-metoxifenil)etano).

4,4'-DDT*: *Dichlorodiphenyltrichloroethane* - DiclorodifenilTricloroetano (IUPAC 1,1,1-tricloro-2,2-bis(p-metoxifenil)etano).

ACTH*: *Adrenocorticotropic hormone* - Hormona Adenocorticotropa.

AENOR: Asociación Española de Normalización.

AhR*: *Aryl hidrocarbon Receptor* - Receptor aril hidrocarburo.

ARET*: *Accelerated Reduction/Elimination of Toxics* - Reducción/Eliminación Acelerada de Tóxicos.

As: Arsénico.

AX-ICP-OES*: Axial *Configuration of the Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy* - Configuración axial de la Espectroscopía de Emisión Óptica de Plasma Acoplado Inductivamente.

Cd: Cadmio.

CFCA: Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos.

CIPs: Contaminantes Inorgánicos Persistentes.

COPs: Contaminantes Orgánicos Persistentes.

CTPs: Contaminantes Tóxicos Persistentes.

DE: Disruptor Endocrino.

DES: Dietilestilbestrol.

DL-PCB*: *Dioxin-like PCB* - PCB análogo a las dioxinas.

DMA: Dimetilarsénico.

DRE*: *Dioxin Responsive Element* - Elemento de respuesta a las dioxinas.

ECF*: *Elemental Chlorine Free* - Libre de cloro elemental.

ECHA*: *European Chemicals Agency* - Agencia Europea de Sustancias Químicas.

EFSA*: *European Food Safety Autority* - Autoridad Europea en materia de seguridad alimentaria.

ENCA: Encuesta Nutricional de Canarias.

EPA*: *US Environmental Protection Agency* - Agencia de protección del medio ambiente de los Estados Unidos.

E-waste*: *Electronic waste* - Basura electrónica.

FAO*: *Food and Agricultural Organization* - Organización para la Agricultura y la Alimentación.

GABA*: *Gamma-aminobutyric acid* - Ácido y-aminobutírico.

GC/EIMS*: *Gas Chromatography/Electronic Impact Mass Spectrometry* - Cromatografía de Gases/Espectrometría de Masas con Impacto Electrónico.

GC/NCIMS*: *Gas Chromatography/Negative Chemical Ionization Mass Spectrometry* - Cromatografía de Gases/Espectrometría de Masas con Ionización Química Negativa.

GC-MS*: *Gas chromatography/Mass spectrometry* **-** Cromatografía de gases /Espectrometría de masas.

GH*: *Grown Hormone* - Hormona de crecimiento.

GPC*: *Gel Permeation Chromatography* - Cromatografía de Permeación en gel.

HCB: Hexaclorobenceno.

hCG*: *Human Chorionic Gonadotropin* - Gonadotropina Coriónica Humana

HCH: Hexaclorociclohexano.

Hg: Mercurio.

HPLC*: *High Performance/Presure Liquid Chromatography* - Cromatografía líquida de alta eficacia/presión.

IARC: * *International Agency for Research on Cancer* - Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer.

ICP-OES*: *Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy* - Espectroscopía de Emisión Óptica de Plasma Acoplado Inductivamente.

IDA: Ingesta Diaria Admisible.

IDMT: Ingesta diaria máxima teórica.

IGF-3*: *Insulin-like Growth Factor 3* - Factor de crecimiento tipo insulina.

IPCS*: *International Programme on Chemical Safety* - Programa Internacional de Seguridad Química.

JECFA*: *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* - Comité Mixto de la FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios.

LC: Límite de cuantificación.

LD: Límite de detección.

LHR*: *Luteinizing hormone* Receptor - Receptor de la hormona luteinizante

LMR: Límite Máximo de Residuos.

M-PCBs*: *Marker Polichlorinated biphenyls* – Bifenilos policlorados marcadores.

MeHg: Metilmercurio

MMA: Ácido monometilarsénico.

OCs: Organoclorados.

OMS: Organización mundial de la salud.

PAHs*: *Polycyclic aromatic hydrocarbons* - Hidrocarburos aromáticos policíclicos.

PAR: Para análisis de residuos

Pb: Plomo.

PBBs*: *Polybrominated Biphenyls* - Bifenilos Polibromados.

PBDEs*: *Polybrominated diphenylethers* - Difeniléteres polibrominados.

PCBs*: *Polychlorinated Biphenyls* - Bifenilos policlorados.

PCDD*: *Poly-chlorinated Dibenzo-p-dioxin* - Dibenzo-p-dioxinas policloradas.

PCDF*: *Poly-cholrinated Dibenzofuran* - Dibenzofuranos policlorados PCDF

PCP*: *Pentachlorophenol* - Pentaclorofenol.

PNUMA: Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente.

POCs: Plaguicidas organoclorados.

RA: Receptor de andrógenos.

RAR*: Receptor de ácido retinoico.

RD-ICP-OX*: *Radial configuration of the Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy* - Configuración radial de la Espectroscopía de Emisión Óptica de Plasma Acoplado Inductivamente.

RE: Receptor de estrógenos.

REACH*: *Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals* - Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de las sustancias químicas.

RG: Receptor de Glucocorticoides.

RM: Receptor de Mineralcorticoides.

RP: Receptor de progesterona.

RT: Receptor de hormonas Tiroideas.

SCF*: *Scientific Committee on food* - Comité Científico sobre Alimentos

SIM*: *Selected Ion monitoring* - Monitorización de iones seleccionados.

SMOC: Sistema Mundial de Observación del Clima.

TAT*: *Tyrosine aminotransferase* - Tirosín aminotransferasa.

TBT: *Tributiltin* - Tributilestaño.

TCF*: *Total Chlorine Free* - Totalmente libre de Cloro.

TEF*: *Toxic Equivalence Factor* - Factor de equivalencia de toxicidad.

TEQ*: *Toxic Equivalence* - Equivalencia de toxicidad.

TSH*: *Thyrotropin-Stimulating Hormone* - Hormona tireoestimulante.

TSMP*: *Toxic Substance Management Policy* - Política de gestión de sustancias tóxicas de Canadá.

UNEP*: *United Nations for Environmental Protection* - Naciones Unidas para la protección del medio ambiente.

WHO*: *World Health Organization* - Organización Mundial de la Salud.

* Siglas internacionalmente aceptadas. Hemos mantenido, por tanto, su denominación original e indicamos su significado tanto en lengua inglesa como española.

Anexo I

Resultados de las marcas individuales de leche

Tabla 1. Media y rango de concentraciones de POCs (ng/g grasa) en 16 marcas de leche comercial de producción convencional

	4.4' DDE	4.4' DDT	4.4' DDD	Metoxicloro	HCB	α-HCH	β-HCH	γ-HCH	Heptacloro	*trans*-clordano	*cis*-clordano	Aldrina	Dieldrina	Endrina	α-endosulfán	β-endosulfán
LC01	9.3 8.98-9.54	ND	ND	ND	0.46 0.40-0.52	0.30 0.20-0.40	1.86 1.20-2.52	ND	1.18 1.10-1.26	1.33 1.20-1.46	0.76 0.70-0.82	ND	3.80 2.80-4.80	ND	0.99 0.90-1.08	ND
LC02	13.99 13.04-14.93	ND	ND	ND	3.80 3.40-4.20	11.21 11.00-11.42	3.71 2.80-4.62	9.28 8.50-10.06	1.54 1.14-1.94	1.50 1.33-1.67	0.69 0.65-0.73	ND	2.53 2.25-2.81	ND	ND	ND
LC03	ND	ND	ND	ND	2.13 2.00-2.26	0.30 0.25-0.35	ND	1.86 1.23-2.49	ND	0.75 0.70-0.80	ND	ND	ND	ND	ND	ND
LC04	ND	ND	ND	ND	0.39 0.27-0.51	ND	ND	0.93 0.85-1.01	ND	0.75 0.65-0.85	ND	ND	1.69 1.50-1.88	ND	ND	3.53 3.50-3.56
LC05	ND	ND	ND	ND	1.67 1.45-1.89	0.30 0.18-0.48	ND	3.71 3.00-4.42	1.23 1.20-1.26	0.16 0.12-0.20	0.77 0.60-0.94	ND	ND	ND	ND	ND
LC06	4.03 2.00-6.06	ND	ND	ND	5.04 4.50-5.58	0.34 0.20-0.48	1.48 1.22-1.74	ND	1.77 1.63-1.91	2.85 2.20-3.50	0.90 0.85-0.95	ND	3.73 2.80-4.66	ND	ND	ND
LC07	30.22 28.50-31.95	ND	ND	ND	2.28 2.00-2.56	0.21 0.15-0.27	0.97 0.56-1.38	ND	1.25 1.20-1.30	1.61 1.20-2.02	0.97 0.90-1.04	ND	ND	ND	ND	ND
LC08	5.48 5.20-5.76	ND	ND	ND	2.17 2.00-2.34	0.82 0.65-0.99	1.46 1.00-1.92	0.74 0.72-0.76	1.78 1.60-1.96	3.65 3.30-4.00	1.74 1.70-1.78	1.12 0.98-1.26	6.50 6.25-6.75	2.09 1.10-3.08	3.38 3.00-3.76	0.44 0.25-0.63
LC09	6.14 3.28-9.00	ND	ND	ND	3.22 3.11-3.33	1.18 0.95-1.41	1.27 1.22-1.32	1.36 1.20-1.52	2.36 2.00-2.72	4.07 3.85-4.29	1.95 1.10-2.80	1.26 1.12-1.40	5.83 5.00-6.66	2.01 1.98-2.04	1.93 1.90-1.96	0.39 0.30-0.48
LC10	6.59 5.02-8.17	ND	ND	ND	1.22 1.00-1.44	0.29 0.22-0.36	0.86 0.75-0.97	0.36 0.25-0.47	0.85 0.80-0.90	1.90 1.80-2.00	0.77 0.60-0.94	0.30 0.15-0.45	ND	ND	1.50 1.10-1.90	0.08 0.05-1.11
LC11	7.24 7.00-7.48	ND	ND	ND	1.37 1.00-1.74	0.74 0.62-0.86	0.66 0.57-0.75	0.96 0.80-1.12	1.17 1.00-1.34	2.06 2.00-2.12	0.95 0.90-1.00	1.21 1.00-1.42	6.31 6.20-6.42	ND	2.10 1.90-2.30	0.31 0.20-0.42
LC12	4.22 3.44-5.00	ND	ND	ND	4.45 3.86-5.04	0.92 0.70-1.14	2.60 2.20-3.00	0.30 0.20-0.40	2.11 2.05-2.17	3.38 3.00-3.76	1.53 1.00-2.06	0.75 0.40-1.10	5.37 5.30-5.44	10.08 9.70-10.46	4.33 4.19-4.47	0.28 0.20-0.36
LC13	5.62 4.80-6.45	ND	ND	ND	1.26 0.87-1.65	ND	1.43 1.10-1.76	ND	2.07 2.00-2.14	3.36 3.20-3.52	1.83 1.50-2.16	ND	ND	ND	ND	ND
LC14	2.73 1.80-3.66	ND	ND	ND	4.76 3.75-5.77	0.58 0.23-0.93	2.78 2.20-3.36	0.42 0.22-0.62	2.79 2.74-2.84	4.19 4.00-4.38	1.95 1.90-2.00	1.03 0.78-1.28	7.36 7.00-7.72	ND	2.33 2.15-2.51	ND
LC15	2.88 2.00-3.77	ND	ND	ND	10.06 8.80-11.32	1.48 1.11-1.85	7.37 5.25-9.49	ND	7.77 6.80-8.74	8.71 6.00-11.42	3.98 3.50-4.46	ND	12.43 10.12-14.74	ND	ND	ND
LC16	3.37 3.00-3.75	ND	ND	ND	5.58 5.00-6.16	0.56 0.50-0.62	2.24 1.81-2.67	1.32 1.00-1.64	4.23 4.00-4.46	4.50 4.00-5.00	1.83 1.70-1.96	ND	5.98 4.30-7.66	ND	ND	ND

Tabla 2. Media y rango de concentraciones de POCs (ng/g grasa) en 10 marcas de leche comercial de producción ecológica

	4.4' DDE	4.4' DDT	4.4' DDD	Metoxicloro	HCB	α-HCH	β-HCH	γ-HCH	Heptacloro	*trans*-clordano	*cis*-clordano	Aldrina	Dieldrina	Endrina	α-endosulfán	β-endosulfán
Leco 01	4.66 4.60-4.72	ND	ND	ND	3.41 3.15-3.67	0.30 0.25-0.35	1.86 1.80-1.92	ND	1.18 1.10-1.26	1.50 1.30-1.70	0.77 0.60-0.94	ND	ND	ND	2.53 2.43-2.63	ND
Leco 02	4.82 4.70-4.94	ND	ND	ND	5.64 5.20-6.08	0.59 0.30-0.88	ND	1.86 1.80-1.92	1.18 1.00-1.36	1.50 1.23-1.77	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Leco 03	ND	ND	ND	ND	4.93 4.90-4.96	0.30 0.12-0.48	ND	0.93 0.90-0.96	1.18 0.95-1.41	1.50 1.40-1.60	0.85 0.80-0.90	ND	ND	ND	ND	ND
Leco 04	ND	ND	ND	ND	4.76 4.50-5.02	0.30 0.23-0.37	ND	1.86 1.20-2.52	1.18 1.10-1.26	0.75 0.70-0.80	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Leco 05	4.66 4.30-5.02	ND	ND	ND	0.92 0.80-1.04	ND	ND	0.93 0.87-0.99	ND	4.51 4.40-4.62	1.53 1.50-1.56	0.99	ND	ND	7.60 7.40-7.80	ND
Leco 06	20.49 18.00-22.98	ND	ND	ND	1.45 1.20-1.70	ND	0.63 0.60-0.66	ND	0.87 0.80-0.94	1.41 1.20-1.62	1.15 1.00-1.30	ND	ND	ND	1.99 1.95-1.03	ND
Leco 07	7.69 7.65-7.73	ND	ND	ND	1.74 1.23-2.25	0.21 0.11-0.31	0.69 0.50-0.88	ND	ND	1.79 1.70-1.88	0.71 0.55-0.87	ND	ND	ND	ND	ND
Leco 08	16.79 15.10-18.48	ND	ND	ND	3.94 3.90-3.98	0.24 0.20-0.28	0.99 0.70-1.28	ND	1.10 0.90-1.30	1.56 1.43-1.69	0.72 0.60-0.84	ND	ND	ND	2.43 2.25-2.61	ND
Leco 09	4.34 4.20-4.48	ND	ND	ND	4.32 4.10-4.54	0.74 0.60-0.88	0.50 0.38-0.62	ND	1.23 1.15-1.31	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Leco 10	6.12 6.00-6.24	ND	ND	ND	2.98 2.53-3.43	0.21 0.10-0.32	0.32 0.30-0.34	0.15 0.12-0.18	ND	1.43 1.00-1.86	0.54 0.50-0.58	ND	ND	0.32 0.27-0.37	1.32 1.30-1.34	ND

Tabla 3. Media y rango de concentraciones de M-PCBs (ng/g grasa) en 16 marcas de leche comercial de producción convencional

	PCB 28	PCB 52	PCB 101	PCB 118	PCB138	PCB 153	PCB 180
LC01	ND	ND	0.60 0.45-0.75	0.21 0.18-0.24	ND	1.99 1.65-2.33	1.89 1.70-2.08
LC02	ND	ND	0.70 0.46-0.94	0.53 0.47-0.59	ND	1.99 1.78-2.20	1.26 1.20-1.32
LC03	ND	ND	1.21 0.62-1.80	0.45 0.41-0.49	ND	ND	0.32 0.28-0.36
LC04	ND	ND	0.91 0.80-1.02	0.55 0.43-0.67	ND	1.00 0.93-1.07	0.32 0.30-0.34
LC05	ND	ND	0.58 0.45-0.71	0.42 0.39-0.45	ND	1.00 0.81-1.19	0.95 0.78-1.12
LC06	ND	ND	0.11 0.09-0.13	ND	ND	4.01 3.11-4.91	6.53 5.98-7.08
LC07	ND	ND	0.15 0.13-0.17	ND	ND	2.23 2.00-2.46	0.68 0.63-0.73
LC08	ND	ND	ND	ND	ND	2.79 2.78-2.80	ND
LC09	ND	ND	ND	ND	ND	2.33 1.96-2.70	ND
LC10	ND	ND	ND	ND	ND	1.34 1.28-1.40	0.83 0.76-0.90
LC11	ND	ND	0.05 0.03-0.07	ND	ND	1.18 1.11-1.25	ND
LC12	ND	ND	0.17 0.16-0.18	ND	ND	6.76 6.00-7.52	ND
LC13	ND	ND	ND	ND	ND	5.37 5.20-5.54	2.18 2.00-2.36
LC14	ND	ND	ND	ND	ND	15.00 13.50-16.50	ND
LC15	ND	ND	0.08 0.06-0.10	ND	ND	11.33 11.20-11.46	60.14 52.10-68.18
LC16	ND	ND	ND	ND	ND	3.83 2.00-5.66	1.27 1.10-1.44

Tabla 4. Media y rango de concentraciones de DL-PCBs (ng/g grasa) en 16 marcas de leche comercial de producción convencional

	PCB 77	PCB 81	PCB 105	PCB 114	PCB 118	PCB 123	PCB 126	PCB 156	PCB 157	PCB 167	PCB 169	PCB 189
LC01	ND	0.46 0.40-0.52	ND	ND	0.21 0.17-0.25	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
LC02	0.46	0.41 0.27-0.55	ND	ND	0.53 0.51-0.55	ND	0.60 0.48-0.72	0.34 0.27-0.41	0.55 0.45-0.65	0.22 0.17-0.27	0.70 0.58-0.82	0.27 0.23-0.31
LC03	ND	0.30 0.27-0.33	ND	ND	0.45 0.33-0.57	ND	0.46 0.40-52	0.21 0.12-0.30	0.19 0.12-0.26	ND	0.26 0.23-0.29	0.13 0.10-0.16
LC04	0.41 0.38-0.44	ND	ND	ND	0.55 0.53-0.57	ND	0.41 0.38-0.44	0.17 0.15-0.19	ND	ND	0.20 0.15-0.25	0.10 0.07-0.13
LC05	0.30 0.17-043	ND	ND	ND	0.42 0.39-0.45	ND	0.30 0.24-0.36	0.14 0.09-0.19	ND	ND	0.11 0.08-0.14	0.08 0.05-0.11
LC06	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
LC07	0.60 0.47-0.73	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
LC08	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.98 0.80-1.16	ND	ND
LC09	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.85 0.80-0.90	ND	ND
LC10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.27 0.19-0.35	ND	ND
LC11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.41 0.39-43	ND	ND
LC12	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
LC13	0.30 0.28-0.32	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
LC14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
LC15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
LC16	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 5. Valor medio de los TEQ-PCBs (pg/g grasa) en 16 marcas de leche comercial de producción convencional

	TEQ-PCB 77	TEQ-PCB 81	TEQ-PCB 105	TEQ-PCB 114	TEQ-PCB 118	TEQ-PCB 123	TEQ-PCB 126	TEQ-PCB 156	TEQ-PCB 157	TEQ-PCB 167	TEQ-PCB 169	TEQ-PCB 189
LC01	NA	0.14	NA	NA	0.06	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
LC02	0.05	0.12	NA	NA	0.16	NA	59.96	0.10	0.17	0.06	20.98	0.08
LC03	NA	0.09	NA	NA	0.13	NA	46.40	0.06	0.06	NA	7.65	0.04
LC04	0.04	NA	NA	NA	0.17	NA	40.67	0.05	NA	NA	6.05	0.03
LC05	0.03	NA	NA	NA	0.13	NA	30.24	0.04	NA	NA	3.40	0.02
LC06	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
LC07	0.06	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
LC08	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.29	NA	NA
LC09	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.25	NA	NA
LC10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.08	NA	NA
LC11	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.12	NA	NA
LC12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
LC13	0.03	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
LC14	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
LC15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
LC16	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabla 6. Media y rango de concentraciones de M-PCBs (ng/g grasa) en 10 marcas de leche comercial de producción ecológica

	PCB 28	PCB 52	PCB 101	PCB 118	PCB138	PCB 153	PCB 180
Leco 01	ND	ND	2.49 2.23-2.76	0.87 0.80-0.94	0.90 0.78-1.02	4.98 4.13-5.83	2.21 2.00-2.42
Leco 02	ND	ND	5.63 5.00-6.26	1.37 1.20-1.54	2.44 1.22-3.66	13.94 12.00-15.88	11.03 7.06-15.00
Leco 03	ND	ND	0.98 0.92-1.04	0.47 0.40-0.54	ND	2.99 2.00-3.98	1.26 1.13-1.39
Leco 04	ND	ND	1.28 1.20-1.36	0.37 0.28-0.46	ND	1.99 1.75-2.23	0.95 0.75-1.15
Leco 05	ND	ND	2.54 1.98-3.1	0.66 0.55-0.77	ND	36.83 33.68-39.98	16.71 15.23-18.19
Leco 06	ND	ND	1.23 1.19-1.27	0.78 0.45-1.11	ND	8.98 7.35-10.61	8.01 7.75-8.27
Leco 07	ND	ND	ND	ND	ND	3.19 2.21-4.17	1.70 1.20-2.20
Leco 08	ND	ND	2.35 2.00-2.70	1.00 0.72-1.28	ND	17.95 14.23-21.67	16.09 15.1-17.08
Leco 09	ND	ND	0.98 0.89-1.07	ND	1.26 1.15-1.37	2.65 1.86-3.44	2.86 2.00-3.72
Leco 10	ND	ND	0.06 0.04-0.08	0.37 0.30-0.44	ND	7.92 7.00-8.84	9.56 8.72-10.40

Tabla 7. Media y rango de concentraciones de DL-PCBs (ng/g grasa) en 10 marcas de leche comercial de producción ecológica

	PCB 77	PCB 81	PCB 105	PCB 114	PCB 118	PCB 123	PCB 126	PCB 156	PCB 157	PCB 167	PCB 169	PCB 189
Leco 01	0.24 0.18-0.30	0.27 0.23-0.31	ND	ND	0.87 0.79-0.95	ND	0.27 0.23-0.31	0.18 0.12-0.24	0.12 0.09-0.15	0.65 0.60-0.70	0.12 0.08-0.16	0.06 0.05-0.07
Leco 02	0.32 0.27-0.37	0.24 0.20-0.28	ND	ND	1.37 1.20-1.54	ND	0.24 0.16-0.32	0.39 0.35-0.43	ND	ND	0.13 0.09-0.17	0.09 0.08-0.10
Leco 03	0.16 0.12-0.20	0.16 0.11-0.21	ND	ND	0.47 0.40-0.54	ND	0.16 0.12-0.20	ND	ND	ND	0.08 0.06-0.10	0.05 0.03-0.07
Leco 04	ND	ND	ND	ND	0.37 0.28-0.46	ND	ND	0.12 0.06-0.18	ND	ND	0.10 0.08-0.12	ND
Leco 05	0.29 0.21-0.37	0.47 0.38-0.56	ND	ND	0.66 0.60-0.72	ND	0.19 0.15-0.23	ND	ND	ND	ND	0.04 0.03-0.05
Leco 06	ND	0.37 0.25-0.49	ND	ND	0.78 0.73-0.83	ND	ND	0.13 0.09-0.17	ND	ND	ND	ND
Leco 07	0.13 0.09-0.17	0.19 0.11-0.27	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Leco 08	ND	ND	ND	ND	1.00 0.80-1.20	ND	ND	0.37 0.35-0.39	ND	ND	ND	ND
Leco 09	0.15 0.09-0.21	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.11 0.06-0.16	ND	ND	ND	ND
Leco 10	0.05 0.01-0.09	ND	ND	ND	0.37 0.26-0.48	ND	0.32 0.27-0.37	ND	ND	ND	ND	0.05 0.04-0.06

Tabla 8. Valor medio de los TEQ-PCBs (pg/g grasa) en 10 marcas de leche comercial de producción ecológica

	TEQ-PCB 77	TEQ-PCB 81	TEQ-PCB 105	TEQ-PCB 114	TEQ-PCB 118	TEQ-PCB 123	TEQ-PCB 126	TEQ-PCB 156	TEQ-PCB 157	TEQ-PCB 167	TEQ-PCB 169	TEQ-PCB 189
Leco 01	0.02	0.08	NA	NA	0.26	NA	26.59	0.05	0.04	0.19	3.59	0.02
Leco 02	0.03	0.07	NA	NA	0.41	NA	23.98	0.12	NA	NA	3.97	0.03
Leco 03	0.02	0.05	NA	NA	0.14	NA	16.16	NA	NA	NA	2.46	0.01
Leco 04	NA	NA	NA	NA	0.11	NA	NA	0.04	NA	NA	2.93	NA
Leco 05	0.03	0.14	NA	NA	0.20	NA	18.77	NA	NA	NA	NA	0.01
Leco 06	NA	0.11	NA	NA	0.23	NA	NA	0.04	NA	NA	NA	NA
Leco 07	0.01	0.06	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Leco 08	NA	NA	NA	NA	0.30	NA	NA	0.11	NA	NA	NA	NA
Leco 09	0.02	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.03	NA	NA	NA	NA
Leco 10	0.01	NA	NA	NA	0.11	NA	32.00	NA	NA	NA	NA	0.02

Tabla 9. Media y rango de concentraciones de contaminantes inorgánicos (µg/ml) en 16 marcas de leche comercial de producción convencional

	Arsénico	Mercurio	Plomo	Cadmio
LC01	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
LC02	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
LC03	ND	ND	ND	0.02 0.01-0.03
LC04	ND	ND	ND	ND
LC05	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
LC06	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
LC07	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
LC08	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
LC09	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
LC10	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
LC11	0.12 0.10-0.14	ND	ND	0.01 0.01-0.01
LC12	ND	ND	ND	ND
LC13	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
LC14	ND	ND	ND	ND
LC15	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
LC16	ND	ND	ND	ND

Tabla 10. Media y rango de concentraciones de contaminantes inorgánicos (µg/ml) en 10 marcas de leche comercial de producción ecológica

	Arsénico	Mercurio	Plomo	Cadmio
Leco 01	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
Leco 02	ND	ND	ND	ND
Leco 03	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
Leco 04	ND	ND	ND	0.02 0.01-0.03
Leco 05	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
Leco 06	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
Leco 07	ND	ND	ND	0.02 0.02-0.02
Leco 08	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
Leco 09	ND	ND	ND	0.01 0.01-0.01
Leco 10	ND	ND	ND	ND

Anexo II

Resultados de las marcas individuales de queso

Tabla 1. Media y rango de concentraciones de POCs (ng/g grasa) en 39 marcas de queso comercial de producción convencional de la isla de Gran Canaria

	4.4' DDE	4.4' DDT	4.4' DDD	Metoxicloro	HCB	α-HCH	β-HCH	γ-HCH	Heptacloro	*trans*-clordano	*cis*-clordano	Aldrina	Dieldrina	Endrina	α-endosulfán	β-endosulfán
QCan 01	174.23 170.2-178.2	2.57 2.50-2.64	0.19 0.15-0.23	ND	ND	1.06 1.00-1.12	0.26 0.20-0.32	1.12 1.00-1.24	4.06 4.00-4.12	1.63 1.53-1.73	1.08 0.95-1.21	3.66 3.60-3.72	11.92 9.83-14.01	ND	1.93 1.85-2.01	1.41 1.20-1.62
QCan 02	ND	ND	ND	ND	19.60 19.00-20.20	2.05 2.00-2.10	1.27 1.00-1.54	3.65 3.00-4.30	3.78 3.63-3.93	3.21 3.15-3.27	2.48 2.20-2.76	ND	6.86 5.77-7.95	ND	ND	ND
QCan 03	10.55 9.70-11.40	0.11 0.07-0.15	ND	ND	7.07 7.00-7.14	1.31 1.20-1.42	1.41 1.01-1.81	6.14 6.00-6.28	ND	1.97 1.23-2.71	ND	ND	2.53 2.50-2.56	ND	ND	ND
QCan 04	1.61 1.50-1.72	ND	ND	ND	1.59 1.50-1.68	1.03 0.95-1.11	ND	6.62 6.50-6.74	ND	1.46 1.40-1.52	1.03 0.79-1.27	3.14 2.50-3.78	15.39 14.28-16.50	ND	3.46 3.20-3.72	1.77 1.70-1.84
QCan 05	ND	ND	ND	ND	3.14 3.00-3.28	0.36 0.21-0.51	5.74 5.00-6.78	3.42 3.23-3.61	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 06	303.15 303.0-303.3	3.09 3.00-3.18	0.23 0.19-0.27	ND	7.33 6.50-8.16	1.40 1.18-1.62	45.16 4ND-50.32	7.89 7.15-8.63	10.40 9.50-11.30	3.09 3.00-3.18	2.34 2.30-2.38	ND	ND	ND	1.80 1.30-2.30	ND
QCan 07	46.15 46.00-46.30	0.47 0.20-0.74	ND	ND	9.98 9.90-10.06	1.97 1.40-2.54	167.52 148.2-186.8	3.92 3.00-4.84	ND	2.62 2.50-2.74	2.77 2.20-3.34	ND	8.17 6.80-9.54	ND	ND	ND
QCan 08	ND	ND	ND	ND	6.97 6.00-7.94	17.35 17.00-17.70	214.89 210.9-218.8	115.25 110.2-120.2	2.59 2.55-2.63	2.68 2.35-3.01	0.73 0.50-0.96	ND	10.11 8.00-12.22	ND	ND	ND
QCan 09	15.43 15.00-15.86	0.13 0.10-0.16	ND	ND	0.92 0.50-1.34	1.31 1.15-1.47	ND	2.00 1.80-2.20	ND	1.88 1.80-1.96	0.55 0.40-0.70	1.12 1.00-1.24	4.68 3.93-5.43	ND	1.48 1.20-1.76	ND
QCan 10	ND	ND	ND	ND	1.40 1.20-1.60	0.23 0.15-0.31	3.19 2.25-4.13	6.75 6.35-7.15	ND	1.39 1.30-1.48	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 11	19.48 19.30-19.66	0.17 0.12-0.22	ND	ND	0.76 0.35-1.17	0.31 0.16-0.46	ND	3.05 2.85-3.25	ND	3.15 2.75-3.55	1.99 1.90-2.08	4.85 4.80-4.90	11.23 10.12-12.34	ND	ND	ND
QCan 12	4.51 4.30-4.72	ND	ND	ND	0.72 0.60-0.84	1.65 1.30-2.00	ND	4.48 4.20-4.76	5.28 5.00-5.56	2.55 2.28-2.82	ND	ND	7.26 6.66-7.86	ND	ND	ND
QCan 13	5.55 5.50-5.60	0.05 0.02-0.08	ND	ND	11.94 11.90-11.98	1.78 1.60-1.96	7.44 7.20-7.68	12.27 11.99-12.55	4.60 4.30-4.90	2.93 2.90-2.96	2.15 2.00-2.30	ND	6.35 6.00-6.70	ND	ND	ND
QCan 14	11.93 11.00-12.86	ND	ND	ND	10.99 1ND-11.98	1.37 1.25-1.49	30.26 28.80-31.72	15.83 15.10-16.56	ND	3.27 3.00-3.54	2.16 1.90-2.42	ND	13.57 12.25-14.89	ND	ND	ND
QCan 15	9.44 9.30-9.58	ND	ND	ND	10.10 1ND-10.20	0.18 0.09-0.27	0.55 0.28-0.82	0.26 0.20-0.32	ND	0.22 0.19-0.25	ND	ND	3.13 3.00-3.26	ND	0.13 0.09-0.17	0.15 0.13-0.17
QCan 16	17.15 16.00-18.30	0.15 0.11-0.19	ND	ND	2.32 1.23-3.41	0.58 0.33-0.83	2.78 2.70-2.86	4.51 4.00-5.02	ND	1.93 1.80-2.06	1.42 1.20-1.64	ND	3.35 3.20-3.50	ND	1.97 1.90-2.04	3.79 3.40-4.18
QCan 17	58.69 55.00-62.38	0.51 0.45-0.57	0.17 0.16-0.18	ND	7.56 7.10-8.02	1.25 1.00-1.50	9.50 9.00-1ND	13.82 13.50-14.14	2.82 2.40-3.24	4.27 4.20-4.34	1.39 1.21-1.58	ND	9.19 8.70-9.68	ND	ND	ND
QCan 18	19.67 15.80-23.54	0.29 0.25-0.33	ND	ND	5.44 5.20-5.68	0.52 0.50-0.54	1.11 1.08-1.14	3.76 3.23-4.29	ND	1.47 1.35-1.59	ND	22.05 18.00-26.10	5.63 5.10-6.16	ND	ND	ND

QCan 19	ND	ND	ND	ND	2.22 2.20-2.24	1.39 1.30-1.48	ND	2.63 2.60-2.66	2.67 2.65-2.69	1.61 1.23-1.99	0.71 0.60-0.82	ND	6.31 5.77-6.85	ND	1.91 1.38-2.44	ND
QCan 20	107.45 105.0-109.9	1.66 1.40-1.92	ND	ND	34.63 34.00-35.26	5.98 5.00-6.96	199.33 187.6-211.6	108.12 108.0-108.2	9.82 9.80-9.84	7.10 7.00-7.20	4.76 4.20-5.32	ND	23.46 21.00-25.92	ND	ND	ND
QCan 21	8.85 7.75-9.95	ND	ND	ND	8.77 8.50-9.04	0.35 0.30-0.40	1.97 1.58-2.36	4.32 4.20-4.44	ND	1.06 0.98-1.14	ND	ND	7.88 5.90-9.86	ND	ND	ND
QCan 22	1.77 1.25-2.29	ND	0.52 0.45-0.59	ND	4.48 3.60-5.36	0.30 0.20-0.40	2.31 1.99-2.63	2.64 2.20-3.08	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 23	ND	ND	ND	ND	6.17 5.20-7.14	0.79 0.70-0.88	1.20 1.00-1.40	2.88 2.50-3.26	ND	5.93 4.26-7.60	4.13 4.00-4.26	ND	5.23 4.80-5.66	ND	ND	ND
QCan 24	107.18 105.30- 109.06	2.57 2.50-2.64	ND	ND	1.23 0.98-1.48	7.43 6.80-8.06	3.83 3.80-3.86	4.81 3.73-5.89	4.17 4.00-4.34	4.19 3.70-4.68	1.85 0.99-2.71	7.52 6.13-8.91	37.34 33.90-40.78	ND	4.97 3.99-5.95	1.81 1.73-1.89
QCan 25	ND	ND	ND	ND	2.45 1.99-2.91	ND	0.43 0.33-0.53	0.43 0.20-0.66	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 26	4.27 3.63-4.91	0.04 0.03-0.05	ND	ND	12.66 11.20-14.12	1.43 1.18-1.68	21.18 19.70-22.66	5.88 5.80-5.96	ND	1.98 1.48-2.48	0.97 0.48-1.46	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 27	35.06 35.00-35.12	2.57 2.05-3.09	ND	ND	3.09 2.88-3.30	1.74 1.64-1.84	15.02 13.12-16.92	2.63 2.60-2.66	ND	ND	ND	ND	6.10 5.70-6.50	ND	2.90 2.45-3.35	ND
QCan 28	36.30 33.75-38.85	0.32 0.25-0.39	ND	ND	1.73 1.58-1.88	3.05 3.00-3.10	ND	4.92 4.10-5.74	6.76 4.85-8.67	7.13 5.90-8.36	8.09 7.00-9.18	6.40 5.00-7.80	68.24 68.00-68.48	ND	14.49 13.23-15.75	ND
QCan 29	ND	ND	ND	ND	12.06 9.95-14.17	1.71 1.50-1.92	4.24 4.20-4.28	6.90 6.60-7.20	2.76 2.40-3.12	3.30 3.20-3.40	1.74 1.54-1.94	ND	10.13 9.80-10.46	ND	ND	ND
QCan 30	21.24 19.73-22.75	0.18 0.12-0.24	ND	ND	20.55 19.00-22.10	2.90 2.77-3.03	3.43 3.00-3.86	9.47 8.71-10.23	12.31 11.56-13.06	4.22 4.00-4.44	2.13 2.10-2.16	ND	4.71 3.80-5.62	ND	ND	ND
QCan 31	77.77 65.48-90.06	2.57 2.50-2.64	ND	ND	5.94 5.00-6.88	1.89 1.50-2.28	335.98 333.0-338.9	11.93 11.12-12.74	ND	2.84 1.84-3.84	ND	ND	7.30 6.55-8.05	ND	ND	ND
QCan 32	16.32 15.23-17.41	0.13 0.09-0.17	0.21 0.15-0.27	ND	1.84 1.15-2.53	0.48 0.40-56	1.17 1.00-34	4.59 4.20-4.98	ND	2.18 1.23-3.13	1.07 0.97-1.17	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 33	3.07 3.00-3.14	0.13 0.10-0.16	ND	ND	3.45 3.00-3.90	2.18 2.10-2.26	ND	5.87 5.50-6.24	5.98 4.30-7.66	2.70 2.60-2.80	1.59 1.30-1.88	2.42 1.20-3.64	8.66 5.90-11.42	ND	3.20 3.00-3.40	0.78 0.60-0.96
QCan 34	19.83 17.33-22.33	0.13 0.08-0.18	ND	ND	11.91 10.74-13.08	0.92 0.83-1.01	2.50 2.00-3.00	2.46 2.20-2.72	ND	1.54 1.50-1.58	ND	ND	4.74 4.60-4.88	ND	ND	ND
QCan 35	13.36 13.00-13.72	0.14 0.09-0.19	ND	ND	19.62 18.12-21.12	3.12 3.09-3.15	9.21 8.80-9.62	24.48 23.70-25.26	4.40 4.00-4.80	5.32 4.78-5.86	3.70 3.00-4.40	ND	10.42 9.70-11.14	ND	ND	ND
QCan 36	ND	ND	ND	ND	16.69 16.00-17.38	3.88 3.60-4.16	5.20 5.00-5.40	16.66 16.10-17.22	4.45 4.00-4.90	3.57 3.40-3.74	1.58 1.30-1.86	ND	12.09 11.00-13.18	ND	2.12 2.00-2.24	ND
QCan 37	85.50 83.17-87.83	0.87 0.69-1.05	ND	ND	5.56 5.30-5.82	0.71 0.60-0.82	1.30 0.98-1.62	2.90 2.12-3.68	ND	2.60 2.20-3.00	1.67 1.54-1.80	ND	5.10 5.00-5.20	ND	ND	ND
QCan 38	5.56 5.50-5.62	0.06 0.02-0.10	ND	ND	3.47 3.40-3.54	3.31 3.00-3.62	ND	5.52 4.48-6.56	2.78 2.23-3.33	2.52 1.95-3.09	1.11 0.93-1.29	3.01 1.85-4.17	8.96 5.33-12.59	ND	1.99 1.80-2.18	ND
QCan 39	15.85 14.00-17.70	1.41 1.23-1.59	0.07 0.04-0.10	2.60 2.30-2.90	1.02 0.62-1.42	0.03 0.02-0.04	0.68 0.50-0.86	ND	0.24 0.14-0.34	0.30 0.18-0.42	0.90 0.80-1.00	0.17 0.11-0.23	2.95 2.90-3.00	ND	0.34 0.30-0.38	0.61 0.50-0.72

Tabla 2. Media y rango de concentraciones de POCs (ng/g grasa) en 15 marcas de queso de producción convencional de la península ibérica

	4.4' DDE	4.4' DDT	4.4' DDD	Metoxicloro	HCB	α-HCH	β-HCH	γ-HCH	Heptacloro	*trans*-clordano	*cis*-clordano	Aldrina	Dieldrina	Endrina	α-endosulfán	β-endosulfán
QPen 01	13.79 13.30-14.28	ND	ND	ND	0.64 0.40-0.88	0.02 0.01-0.03	0.67 0.61-0.73	0.16 0.12-0.20	0.15 0.11-0.19	0.19 0.11-0.27	0.63 0.50-0.76	0.93 0.58-1.28	2.48 2.23-2.73	ND	1.94 1.70-2.18	0.61 0.53-0.69
QPen 02	21.80 2ND-23.60	1.93 1.50-2.37	0.10 0.08-0.12	3.02 1.98-4.06	0.82 0.80-0.84	0.02 0.01-0.03	0.53 0.39-0.67	ND	0.14 0.09-0.19	0.18 0.12-0.24	0.47 0.29-0.65	ND	2.15 1.90-2.40	ND	ND	0.35 0.30-.040
QPen 03	2.97 2.83-3.11	ND	ND	ND	0.76 0.46-1.06	0.01 0.01-0.01	0.37 0.23-0.51	ND	0.17 0.09-0.25	0.22 0.19-0.25	0.39 0.28-0.50	0.48 0.27-0.69	2.54 2.50-2.58	ND	0.99 0.90-1.08	0.26 0.20-0.32
QPen 04	4.06 3.63-4.49	ND	ND	7.66 7.23-8.09	0.42 0.28-0.56	0.02 0.02-0.02	0.42 0.24-0.60	ND	0.41 0.36-0.46	0.52 0.39-0.65	0.50 0.48-0.52	0.29 0.23-0.35	2.93 2.80-3.06	ND	0.60 0.50-0.70	0.78 0.43-1.13
QPen 05	2.60 2.30-2.90	ND	ND	ND	0.65 0.43-0.87	0.01 0.01-0.01	0.31 0.30-0.32	ND	0.19 0.15-0.23	0.24 0.18-0.30	0.52 0.39-0.65	0.37 0.30-0.44	1.61 1.53-1.69	ND	0.78 0.71-0.85	0.16 0.12-0.20
QPen 06	6.05 5.20-6.90	ND	ND	ND	4.76 4.70-4.82	0.52 0.38-0.66	2.10 1.56-2.64	0.86 0.83-0.89	4.90 3.53-6.27	6.26 5.30-7.22	6.62 6.30-6.94	0.29 0.25-0.33	25.37 23.25-27.49	ND	0.60 0.55-0.65	3.85 2.27-5.43
QPen 07	2.38 2.30-2.46	ND	ND	0.68 0.33-1.03	0.38 0.23-0.53	0.02 0.01-0.03	0.23 0.19-0.27	ND	0.16 0.12-0.20	0.20 0.17-0.23	0.56 0.36-0.76	0.07 0.06-0.08	1.40 1.33-1.47	ND	0.16 0.12-0.20	ND
QPen 08	16.84 16.00-17.68	ND	ND	ND	34.54 33.70-35.38	4.51 4.00-5.02	18.24 17.10-19.38	2.10 2.05-2.15	5.84 5.80-5.88	7.47 7.20-7.74	32.41 31.29-33.53	ND	56.91 53.20-60.62	ND	ND	5.19 4.78-5.60
QPen 09	26.16 25.00-27.32	4.80 4.23-5.37	0.25 0.15-0.35	ND	18.70 18.30-19.10	0.97 0.90-1.04	2.94 2.90-2.98	2.73 1.99-3.47	2.50 2.23-2.77	3.20 2.18-4.22	15.81 14.13-17.49	ND	32.08 32.00-32.16	ND	ND	3.34 3.30-3.38
QPen 10	1.19 1.15-1.23	ND	ND	ND	6.07 6.00-6.14	0.47 0.39-0.55	0.47 0.45-0.49	0.47 0.45-0.49	ND	ND	ND	ND	15.95 13.20-18.70	ND	ND	ND
QPen 11	29.57 27.30-31.84	4.52 4.20-4.84	0.23 0.18-0.28	ND	6.85 6.80-6.90	1.71 0.89-2.53	6.08 5.20-6.96	2.10 2.00-2.20	4.50 3.80-5.20	5.75 5.50-6.00	16.12 15.26-16.98	1.84 1.80-1.88	30.79 28.30-33.28	ND	3.83 3.80-3.86	2.32 2.19-2.45
QPen 12	8.20 8.00-8.40	ND	ND	0.70 0.40-1.00	6.49 6.20-6.78	0.53 0.50-0.56	2.10 1.73-2.47	1.50 1.30-1.70	0.88 0.70-1.06	1.13 1.00-1.26	ND	2.48 1.80-3.16	13.46 11.70-15.22	ND	5.16 5.00-5.32	1.12 1.08-1.16
QPen 13	2.00 1.50-2.50	ND	ND	2.45 2.20-2.70	1.38 1.30-1.46	0.32 0.17-0.47	0.94 0.57-1.31	ND	ND	ND	ND	1.59 1.50-1.68	5.45 5.30-5.60	ND	3.31 3.10-3.52	ND
QPen 14	16.52 15.33-17.71	4.31 3.36-5.26	0.22 0.16-0.28	ND	2.94 2.33-3.55	0.68 0.58-0.78	2.10 1.88-2.32	1.04 1.00-1.08	0.59 0.47-0.71	0.75 0.70-0.80	ND	1.10 0.98-1.22	12.23 9.80-14.66	ND	2.30 1.36-3.24	1.38 1.20-1.56
QPen 15	4.17 4.12-4.22	ND	ND	ND	2.34 2.15-2.53	0.25 0.19-0.31	0.47 0.33-0.61	0.94 0.60-1.28	2.58 1.86-3.30	3.30 3.00-3.60	1.60 1.20-2.00	0.66 0.38-0.94	10.92 1ND-11.84	ND	1.37 1.30-1.44	ND

Tabla 3. Media y rango de concentraciones de POCs (ng/g grasa) en 7 marcas de queso de producción ecológica de la península ibérica

	4.4' DDE	4.4' DDT	4.4' DDD	Metoxicloro	HCB	α-HCH	β-HCH	γ-HCH	Heptacloro	*trans*-clordano	*cis*-clordano	Aldrina	Dieldrina	Endrina	α-endosulfán	β-endosulfán
Qeco 01	5.80 5.63-5.97	ND	ND	ND	1.38 1.20-1.56	0.19 0.15-0.23	1.60 1.53-1.67	ND	0.53 0.27-0.79	0.47 0.40-0.54	0.77 0.33-1.21	ND	4.02 4.00-4.04	ND	ND	ND
Qeco 02	0.81 0.73-0.89	ND	ND	ND	5.38 5.20-5.56	0.45 0.28-0.62	0.35 0.27-0.43	1.39 1.23-1.55	ND	ND	ND	0.25 0.12-0.38	5.52 5.00-6.04	ND	0.30 0.20-0.40	ND
Qeco 03	1.31 1.00-1.62	ND	ND	0.27 0.17-0.37	1.42 0.90-1.94	0.11 0.09-0.13	ND	0.51 0.37-0.65	0.28 0.20-0.36	0.24 0.14-0.34	ND	0.31 0.27-0.35	1.67 1.33-2.01	ND	0.37 0.35-0.39	ND
Qeco 04	9.05 8.73-9.37	0.37 0.30-0.44	0.09 0.05-0.13	ND	2.45 2.40-2.50	0.23 0.15-0.31	0.23 0.15-0.31	0.89 0.70-1.08	0.43 0.29-0.57	0.38 0.33-0.43	1.42 1.12-1.72	ND	2.46 2.00-2.92	ND	ND	ND
Qeco 05	1.32 1.15-1.49	ND	ND	0.65 0.50-0.80	1.77 1.23-2.31	0.21 0.15-0.27	0.87 0.83-0.91	ND	ND	ND	ND	ND	2.06 2.00-2.12	ND	ND	ND
Qeco 06	8.44 8.40-8.48	ND	ND	ND	2.34 2.20-2.48	0.23 0.19-0.27	0.35 0.25-0.45	0.70 0.46-0.94	ND	ND	1.12 0.89-1.35	ND	2.64 2.14-3.14	ND	ND	ND
Qeco 07	6.95 5.30-8.60	0.33 0.18-0.48	0.08 0.04-0.12	ND	1.13 1.00-1.26	0.22 0.16-0.28	1.16 0.83-1.19	0.20 0.10-0.30	ND	ND	1.02 0.70-1.34	ND	2.73 2.50-2.96	ND	ND	ND

Tabla 4. Media y rango de concentraciones de M-PCBs (ng/g grasa) en 39 marcas de queso de producción convencional de la isla de Gran Canaria

	PCB 28	PCB 52	PCB 101	PCB 118	PCB138	PCB 153	PCB 180
QCan 01	ND	ND	ND	ND	6.53 5.00-8.06	2.71 2.25-3.17	1.88 1.20-2.56
QCan 02	ND	ND	ND	ND	11.40 9.75-13.05	5.08 4.30-5.86	2.60 1.80-3.40
QCan 03	ND	0.34 0.30-0.38	ND	ND	ND	1.86 1.20-2.52	ND
QCan 04	4.75 4.20-5.30	ND	ND	ND	ND	ND	1.40 1.18-1.62
QCan 05	ND	0.45 0.23-0.67	0.24 0.20-0.28	ND	ND	2.65 2.18-3.12	1.08 1.00-1.16
QCan 06	ND	ND	ND	ND	ND	1.03 0.75-1.31	ND
QCan 07	ND	ND	ND	ND	2.62 2.40-2.84	1.82 1.26-2.38	0.74 0.50-0.98
QCan 08	ND	ND	ND	ND	1.77 1.25-2.29	1.44 1.20-1.68	0.42 0.23-0.61
QCan 09	ND	ND	ND	ND	3.97 3.85-4.09	2.18 1.78-2.58	0.65 0.50-0.80
QCan 10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 12	ND	0.48 0.40-0.56	ND	1.38 1.00-1.76	ND	3.85 3.10-4.60	1.36 1.12-1.60
QCan 13	ND	ND	ND	ND	13.90 11.90-15.90	7.04 6.23-7.85	3.93 3.70-4.16
QCan 14	ND	ND	ND	ND	3.90 3.00-4.80	1.63 1.12-2.14	0.81 0.70-0.92
QCan 15	ND	ND	ND	ND	1.08 0.80-1.36	1.32 1.20-1.44	0.94 0.76-1.12
QCan 16	ND	ND	ND	2.61 2.30-2.92	ND	5.19 4.80-5.58	2.16 2.00-2.32
QCan 17	ND	ND	0.74 0.50-0.98	2.37 2.20-2.54	8.71 7.53-9.89	5.16 5.00-5.32	2.23 2.10-2.36
QCan 18	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

QCan 19	ND	ND	ND	ND	2.76 2.70-2.82	ND	0.68 0.30-1.06
QCan 20	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 21	ND	0.17 0.12-0.22	ND	ND	ND	3.78 3.20-4.36	1.09 1.00-1.18
QCan 22	ND	ND	ND	ND	6.53 5.00-8.06	2.71 2.25-3.17	1.88 1.20-2.56
QCan 23	ND	ND	ND	ND	11.40 9.75-13.05	5.08 4.30-5.86	2.60 1.80-3.40
QCan 24	ND	0.34 0.30-0.38	ND	ND	ND	1.86 1.20-2.52	ND
QCan 25	4.75 4.20-5.30	ND	ND	ND	ND	ND	1.40 1.18-1.62
QCan 26	ND	0.45 0.23-0.67	0.24 0.20-0.28	ND	ND	2.65 2.18-3.12	1.08 1.00-1.16
QCan 27	ND	ND	ND	ND	ND	1.03 0.75-1.31	ND
QCan 28	ND	ND	ND	ND	2.62 2.40-2.84	1.82 1.26-2.38	0.74 0.50-0.98
QCan 29	ND	ND	ND	ND	1.77 1.25-2.29	1.44 1.20-1.68	0.42 0.23-0.61
QCan 30	ND	ND	ND	ND	3.97 3.85-4.09	2.18 1.78-2.58	0.65 0.50-0.80
QCan 31	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 32	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 33	ND	0.48 0.40-0.56	ND	1.38 1.00-1.76	ND	3.85 3.10-4.60	1.36 1.12-1.60
QCan 34	ND	ND	ND	ND	13.90 11.90-15.90	7.04 6.23-7.85	3.93 3.70-4.16
QCan 35	ND	ND	ND	ND	3.90 3.00-4.80	1.63 1.12-2.14	0.81 0.70-0.92
QCan 36	ND	ND	ND	ND	1.08 0.80-1.36	1.32 1.20-1.44	0.94 0.76-1.12
QCan 37	ND	ND	ND	2.61 2.30-2.92	ND	5.19 4.80-5.58	2.16 2.00-2.32
QCan 38	ND	ND	0.74 0.50-0.98	2.37 2.20-2.54	8.71 7.53-9.89	5.16 5.00-5.32	2.23 2.10-2.36
QCan 39	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 5. Media y rango de concentraciones de DL-PCBs (ng/g grasa) en 39 marcas de queso de producción convencional de la isla de Gran Canaria

	PCB 77	PCB 81	PCB 105	PCB 114	PCB 118	PCB 123	PCB 126	PCB 156	PCB 157	PCB 167	PCB 169	PCB 189
QCan 01	0.21 0.12-0.30	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.18 1.00-1.36	ND	0.66 0.40-0.92	0.22 0.15-0.29	ND
QCan 02	0.19 0.09-0.29	ND	ND	ND	ND	ND	0.47 0.25-0.69	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 03	0.14 0.10-0.18	ND	ND	ND	ND	ND	0.36 0.20-0.52	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 04	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.32 0.18-0.46	ND	ND	0.26 0.20-0.32	ND	ND
QCan 05	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.24 0.12-0.36	0.51 0.28-0.74	ND	ND	ND	ND
QCan 06	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 07	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.80 0.40-1.20	ND	ND	ND	ND
QCan 08	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 09	ND	3.17 3.15-3.19	ND	ND	ND	ND	ND	1.00 0.87-1.13	ND	0.97 0.92-1.02	0.27 0.19-0.35	ND
QCan 10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.52 0.38-0.66	ND	ND	ND	ND
QCan 11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.23 0.16-0.30	ND	ND
QCan 12	ND	ND	ND	ND	1.38 1.28-1.48	ND	ND	ND	ND	0.24 0.18-030	ND	ND
QCan 13	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 16	ND	ND	ND	ND	2.61 1.90-3.32	ND	ND	ND	ND	0.42 0.20-0.64	ND	ND
QCan 17	ND	ND	ND	ND	2.37 2.25-2.49	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 18	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.21 0.16-0.26	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 19	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.19 0.09-0.29	ND	ND	ND	ND	ND

QCan 20	0.12 0.08-0.16	ND	ND	ND	ND	ND	0.13 0.07-0.19	0.85 0.50-1.20	ND	0.50 0.35-0.65	ND	ND
QCan 21	0.11 0.07-0.15	7.76 7.30-8.22	ND	ND	ND	ND	ND	1.91 1.40-2.42	ND	1.28 1.20-1.36	ND	ND
QCan 22	0.07 0.05-0.09	ND	ND	ND	ND	ND	0.15 0.10-0.20	0.67 0.34-1.00	ND	0.34 0.18-0.50	ND	ND
QCan 23	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 24	0.22 0.11-0.33	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.29 1.20-1.38	ND	ND	ND	ND
QCan 25	0.17 0.11-0.23	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 26	0.09 0.03-0.15	8.27 8.12-8.42	ND	ND	ND	ND	ND	1.43 1.00-1.86	ND	1.19 1.12-1.26	ND	ND
QCan 27	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.25 0.12-0.38	0.87 0.53-1.21	ND	0.23 0.11-0.35	ND	ND
QCan 28	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 29	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.55 0.30-0.80	0.72 0.65-0.79	ND	0.99 0.80-1.18	ND	ND
QCan 30	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.43 0.20-0.66	1.06 0.80-1.32	ND	ND	ND	ND
QCan 31	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.37 0.25-0.49	0.90 0.80-1.00	ND	ND	ND	ND
QCan 32	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.28 0.20-0.36	1.63 1.40-1.86	ND	1.24 0.99-1.49	ND	ND
QCan 33	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.68 0.40-0.96	ND	0.34 0.20-0.48	ND	ND
QCan 34	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.42 1.00-1.84	ND	0.90 0.65-1.15	ND	ND
QCan 35	0.22 0.12-0.32	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.72 0.50-0.94	ND	0.36 0.25-0.47	ND	ND
QCan 36	0.07 0.05-0.09	ND	ND	ND	ND	ND	0.15 0.10-0.20	0.67 0.34-1.00	ND	0.34 0.18-0.50	ND	ND
QCan 37	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 38	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QCan 39	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.02 0.90-1.14	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 6. Media y rango de concentraciones de TEQ-PCBs (pg/g grasa) en 39 marcas de queso de producción convencional de la isla de Gran Canaria

	TEQ-PCB 77	TEQ-PCB 81	TEQ-PCB 105	TEQ-PCB 114	TEQ-PCB 118	TEQ-PCB 123	TEQ-PCB 126	TEQ-PCB 156	TEQ-PCB 157	TEQ-PCB 167	TEQ-PCB 169	TEQ-PCB 189
QCan 01	0.21	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.18	NA	0.66	0.22	NA
QCan 02	0.19	NA	NA	NA	NA	NA	0.47	NA	NA	NA	NA	NA
QCan 03	0.14	NA	NA	NA	NA	NA	0.36	NA	NA	NA	NA	NA
QCan 04	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.32	NA	NA	0.26	NA	NA
QCan 05	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.24	0.51	NA	NA	NA	NA
QCan 06	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
QCan 07	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.80	NA	NA	NA	NA
QCan 08	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
QCan 09	NA	3.17	NA	NA	NA	NA	NA	1.00	NA	0.97	0.27	NA
QCan 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.52	NA	NA	NA	NA
QCan 11	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.23	NA	NA
QCan 12	NA	NA	NA	NA	1.38	NA	NA	NA	NA	0.24	NA	NA
QCan 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
QCan 14	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
QCan 15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
QCan 16	NA	NA	NA	NA	2.61	NA	NA	NA	NA	0.42	NA	NA
QCan 17	NA	NA	NA	NA	2.37	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
QCan 18	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.21	NA	NA	NA	NA	NA
QCan 19	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.19	NA	NA	NA	NA	NA
QCan 20	0.12	NA	NA	NA	NA	NA	0.13	0.85	NA	0.50	NA	NA
QCan 21	0.11	7.76	NA	NA	NA	NA	NA	1.91	NA	1.28	NA	NA
QCan 22	0.07	NA	NA	NA	NA	NA	0.15	0.67	NA	0.34	NA	NA
QCan 23	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
QCan 24	0.22	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.29	NA	NA	NA	NA
QCan 25	0.17	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

QCan 26	0.09	8.27	NA	NA	NA	NA	NA	1.43	NA	1.19	NA	NA
QCan 27	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.25	0.87	NA	0.23	NA	NA
QCan 28	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
QCan 29	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.55	0.72	NA	0.99	NA	NA
QCan 30	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.43	1.06	NA	NA	NA	NA
QCan 31	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.37	0.90	NA	NA	NA	NA
QCan 32	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.28	1.63	NA	1.24	NA	NA
QCan 33	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.68	NA	0.34	NA	NA
QCan 34	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.42	NA	0.90	NA	NA
QCan 35	0.22	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.72	NA	0.36	NA	NA
QCan 36	0.10	6.29	NA	NA	NA	NA	NA	1.36	NA	0.66	NA	NA
QCan 37	0.09	6.65	NA	NA	NA	NA	NA	1.09	NA	1.28	0.17	NA
QCan 38	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
QCan 39	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	102,37	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabla 7. Media y rango de concentraciones de M-PCBs (ng/g grasa) en 15 marcas de queso de producción convencional de la península ibérica

	PCB 28	PCB 52	PCB 101	PCB 118	PCB138	PCB 153	PCB 180
QPen 01	ND	ND	ND	ND	14.19 12.12-16.26	20.19 18.06-22.32	3.04 2.73-3.35
QPen 02	ND	ND	1.53 1.20-1.86	ND	33.24 29.90-36.58	22.74 21.00-24.48	3.77 2.50-5.04
QPen 03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.90 0.66-1.14
QPen 04	ND	11.69 10.12-13.26	ND	ND	12.06 9.30-14.82	16.46 16.20-12.72	2.88 2.20-3.56
QPen 05	ND	ND	ND	ND	ND	4.95 4.70-5.20	0.57 0.32-0.82
QPen 06	1.10 0.65-1.55	ND	ND	5.15 3.20-7.10	10.35 8.30-12.40	8.99 7.00-10.98	1.32 1.12-1.52
QPen 07	ND	ND	ND	ND	30.14 27.50-32.78	22.46 19.73-25.19	5.03 4.12-5.94
QPen 08	0.67 0.32-1.02	ND	ND	ND	10.50 7.86-13.14	9.71 7.23-12.19	1.57 0.98-2.16
QPen 09	ND	ND	ND	ND	6.44 5.20-7.68	9.24 9.00-9.48	1.72 1.20-2.24
QPen 10	ND	8.46 5.33-11.59	2.53 2.20-2.86	ND	31.86 27.90-35.82	27.15 26.00-28.30	7.39 6.50-8.28
QPen 11	ND	ND	ND	ND	10.36 9.00-11.72	ND	1.46 1.20-1.72
QPen 12	ND	ND	ND	6.73 5.20-8.26	ND	16.11 14.13-18.09	3.49 3.20-3.78
QPen 13	8.74 6.60-10.88	ND	1.09 0.82-1.36	ND	6.52 5.00-8.04	18.91 17.45-20.37	4.58 3.30-5.86
QPen 14	ND	ND	ND	ND	16.67 16.00-17.34	12.41 11.30-13.52	2.50 2.00-3.00
QPen 15	0.55 0.30-0.80	ND	ND	ND	ND	7.69 6.12-9.26	1.61 1.20-2.02

Tabla 8. Media y rango de concentraciones de DL-PCBs (ng/g grasa) en 15 marcas de queso de producción convencional de la península ibérica

	PCB 77	PCB 81	PCB 105	PCB 114	PCB 118	PCB 123	PCB 126	PCB 156	PCB 157	PCB 167	PCB 169	PCB 189
QPen 01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.68 0.33-1.03	ND	0.32 0.15-0.49	0.10 0.09-0.11	ND
QPen 02	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.90 0.30-1.50	ND	ND	0.13 0.10-0.16	ND	ND
QPen 03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.81 0.63-0.99	0.30 0.25-0.35	ND	ND	ND	ND
QPen 04	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.38 1.20-1.56	0.47 0.33-0.61	ND	ND	ND	ND
QPen 05	ND	6.39 6.00-6.78	ND	ND	ND	ND	ND	0.58 0.50-0.66	ND	0.47 0.30-0.64	0.12 0.09-0.15	ND
QPen 06	ND	ND	ND	ND	5.15 4.83-5.47	ND	0.64 0.44-0.84	ND	ND	ND	ND	ND
QPen 07	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.25 0.20-0.30	ND	ND	ND	ND
QPen 08	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QPen 09	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QPen 10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.30 0.15-0.45	ND	ND	ND	ND
QPen 11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.24 0.12-0.36	ND	0.11 0.07-0.15	ND	ND
QPen 12	ND	ND	ND	ND	6.73 6.20-7.26	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QPen 13	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
QPen 14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.46 0.28-0.64	ND	ND	ND	ND
QPen 15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 9. Media y rango de concentraciones de TEQ-PCBs (pg/g grasa) en 15 marcas de queso de producción convencional de la península ibérica

	TEQ-PCB 77	TEQ-PCB 81	TEQ-PCB 105	TEQ-PCB 114	TEQ-PCB 118	TEQ-PCB 123	TEQ-PCB 126	TEQ-PCB 156	TEQ-PCB 157	TEQ-PCB 167	TEQ-PCB 169	TEQ-PCB 189
QPen 01	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,02	NA	0.01	2.89	NA
QPen 02	NA	NA	NA	NA	NA	NA	90.01	NA	NA	NA	NA	NA
QPen 03	NA	NA	NA	NA	NA	NA	81,19	0.01	NA	NA	NA	NA
QPen 04	NA	NA	NA	NA	NA	NA	137.67	0.01	NA	NA	NA	NA
QPen 05	NA	0.64	NA	NA	NA	NA	NA	0.02	NA	0.01	3.52	NA
QPen 06	NA	NA	NA	NA	0.15	NA	63.54	NA	NA	NA	NA	NA
QPen 07	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.01	NA	NA	NA	NA
QPen 08	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
QPen 09	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
QPen 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.01	NA	NA	NA	NA
QPen 11	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.01	NA	NA	NA	NA
QPen 12	NA	NA	NA	NA	0.20	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
QPen 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
QPen 14	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.01	NA	NA	NA	NA
QPen 15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabla 10. Media y rango de concentraciones de M-PCBs (ng/g grasa) en 7 marcas de queso de producción ecológica

	PCB 28	PCB 52	PCB 101	PCB 118	PCB138	PCB 153	PCB 180
Qeco 01	ND	ND	ND	ND	9.84 9.60-10.08	8.81 8.70-8.92	2.19 2.12-2.26
Qeco 02	ND	ND	ND	ND	ND	9.45 8.30-10.60	2.06 1.80-2.32
Qeco 03	ND	ND	ND	ND	11.21 1ND-11.42	10.62 9.30-11.94	2.47 2.23-2.71
Qeco 04	ND	ND	ND	ND	ND	13.01 1ND-16.02	2.58 2.30-2.86
Qeco 05	ND	ND	ND	ND	ND	5.61 5.50-5.72	0.87 0.80-0.94
Qeco 06	ND	ND	ND	ND	13.55 13.23-13.87	10.46 9.30-11.62	1.68 1.58-1.78
Qeco 07	ND	ND	ND	ND	ND	20.10 18.93-21.27	3.89 2.60-5.18

Tabla11. Media y rango de concentraciones de DL-PCBs (ng/g grasa) en 7 marcas de queso de producción ecológica

	PCB 77	PCB 81	PCB 105	PCB 114	PCB 118	PCB 123	PCB 126	PCB 156	PCB 157	PCB 167	PCB 169	PCB 189
Qeco 01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.16 1.08-1.24	0.37 0.20-0.54	ND	0.18 0.09-0.27	ND	ND
Qeco 02	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.57 1.12-2.02	0.15 0.09-0.21	ND	ND	ND	ND
Qeco 03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.11 0.07-0.15	ND	ND	ND	ND
Qeco 04	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Qeco 05	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Qeco 06	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.19 0.11-0.27	ND	ND	ND	ND
Qeco 07	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 12. Media y rango de concentraciones de TEQ-PCBs (pg/g grasa) en 7 marcas de queso de producción ecológica

	TEQ-PCB 77	TEQ-PCB 81	TEQ-PCB 105	TEQ-PCB 114	TEQ-PCB 118	TEQ-PCB 123	TEQ-PCB 126	TEQ-PCB 156	TEQ-PCB 157	TEQ-PCB 167	TEQ-PCB 169	TEQ-PCB 189
Qeco 01	NA	NA	NA	NA	NA	NA	76.17	0.01	NA	0.01	NA	NA
Qeco 02	NA	NA	NA	NA	NA	NA	87.08	NA	NA	NA	NA	NA
Qeco 03	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Qeco 04	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Qeco 05	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Qeco 06	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.01	NA	NA	NA	NA
Qeco 07	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabla 13. Media y rango de concentraciones de contaminantes inorgánicos (µg/g producto fresco) en 39 marcas de queso de producción convencional de la isla de Gran Canaria

	Arsénico	Plomo	Cadmio	Mercurio
QCan 01	0.00	0.30	0.00	0.00
QCan 02	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 03	0.00	0.00	0.00	0.00
QCan 04	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 05	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 06	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 07	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 08	0.00	1.43	0.00	0.00
QCan 09	0.00	0.44	0.00	0.04
QCan 10	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 11	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 12	0.00	0.00	0.01	0.03
QCan 13	0.00	0.30	0.01	0.00
QCan 14	0.00	0.20	0.01	0.00
QCan 15	0.00	0.00	0.00	0.00
QCan 16	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 17	0.00	0.00	0.00	0.00
QCan 18	0.00	0.00	0.00	0.00
QCan 19	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 20	0.00	1.47	0.00	0.00
QCan 21	0.00	0.57	0.01	0.00
QCan 22	0.00	0.00	0.02	0.00
QCan 23	0.00	0.48	0.00	0.04
QCan 24	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 25	0.00	0.00	0.01	0.00

QCan 26	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 27	0.00	0.00	0.00	0.00
QCan 28	0.00	0.00	0.03	0.11
QCan 29	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 30	0.00	0.00	0.00	0.00
QCan 31	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 32	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 33	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 34	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 35	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 36	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 37	0.00	0.00	0.01	0.00
QCan 38	0.00	0.00	0.02	0.00
QCan 39	0.00	0.00	0.01	0.00

Tabla 14. Media y rango de concentraciones de contaminantes inorgánicos (µg/g producto fresco) en 15 marcas de queso de producción convencional de la península ibérica

	Arsénico	Plomo	Cadmio	Mercurio
QPen 01	0.00	0.00	0.01	0.00
QPen 02	0.00	0.00	0.01	0.00
QPen 03	0.00	0.00	0.01	0.01
QPen 04	0.00	0.00	0.01	0.00
QPen 05	0.00	0.00	0.01	0.00
QPen 06	0.00	0.00	0.01	0.00
QPen 07	0.00	0.00	0.01	0.00
QPen 08	0.00	0.00	0.00	0.00
QPen 09	0.00	0.00	0.01	0.00
QPen 10	0.00	0.00	0.01	0.01
QPen 11	0.00	0.00	0.01	0.00
QPen 12	0.00	0.00	0.01	0.00
QPen 13	0.00	0.00	0.01	0.00
QPen 14	0.00	0.00	0.01	0.00
QPen 15	0.00	0.00	0.01	0.00

Tabla 15. Media y rango de concentraciones de contaminantes inorgánicos (µg/g producto fresco) en 7 marcas de queso de producción ecológica

	Arsénico	Plomo	Cadmio	Mercurio
Qeco 01	0.00	0.00	0.00	0.00
Qeco 02	0.00	0.00	0.01	0.00
Qeco 03	0.00	0.00	0.02	0.00
Qeco 04	0.00	0.00	0.01	0.00
Qeco 05	0.00	0.00	0.02	0.00
Qeco 06	0.00	0.00	0.02	0.00
Qeco 07	0.00	0.00	0.01	0.00