

DDT y plaguicidas relacionados presentes en la leche materna y otros tejidos de mujeres sanas con embarazos de término

DR. M. C. TERRONES S

DR. J. LLAMAS V

DR. F. JARAMILLO J

DR. M. G. ESPINO L.

DR. J. S. LEON B

Trabajo premiado con el Segundo Lugar en Investigación Básica. 50º. Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Méx D.F.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y transversal. Fueron incluidas 10 pacientes sanas del Hospital Estatal de Ginecología y Obstetricia, que cursaron embarazo de término resuelto por vía abdominal. Durante la intervención quirúrgica se tomaron muestras de suero del cordón umbilical, suero y tejido adiposo materno. En todas las muestras, junto con la leche materna recolectada el día 10 del puerperio, se midieron las concentraciones de los siguientes plaguicidas organoclorados (POC): β -BHC, γ -BHC, heptacloro, aldrín, dieldrín, DDE, DDD, DDT y metoxicloro. Para las extracciones y purificaciones de los POC en los diferentes tejidos, se utilizó la metodología establecida por la EPA, (1980). La identificación y cuantificación de los plaguicidas se realizó mediante la comparación con estándares certificados por el NIST (National Institute of Standard Technology). Todas las determinaciones analíticas se realizaron en el Laboratorio de Estudios Ambientales del Centro de Ciencias Básicas de la Universidad Autónoma de Aguascalientes. En promedio, las características generales de las participantes fueron: primigestas, de 24.1 años de edad, casadas y de nivel socioeconómico bajo. En cuanto a los neonatos, de 39 semanas de edad gestacional, sexo femenino, de 3,311 g de peso corporal y talla de 51.1 cm. En todas las muestras analizadas se identificó por lo menos uno de los plaguicidas organoclorados estudiados. Los resultados del análisis de correlación entre las concentraciones de DDT total presentes en el suero materno con las identificadas en el tejido adiposo y suero del cordón umbilical fueron altamente significativas, $r = 0.97$ y 0.87 , respectivamente. En la leche materna se encontraron las concentraciones más elevadas de DDT total, con un promedio de 2053 ng/g base lipídica, lo cual representa 2.8 veces más, la ingesta diaria aceptada, establecida por la FAO/OMS (0.005 mg/kg/día, IDA). Asimismo, la concentración de DDT total en el suero materno guardó relación exponencial creciente con la edad ($r = 0.99$).

PALABRAS CLAVE: *Plaguicidas organoclorados, IDA.*

SUMMARY

Ten healthy patients with term pregnancy resolved by abdominal via. During the surgical procedure samples of umbilical chord serum and maternal adipose tissue, were taken. In all the samples, together with the maternal milk collected the day 10 of puerperium, the concentrations of the following organochlorated plaguicides, were measured up: (PCC); β -BHC; γ -BHC; heptachloride; aldrin; dieldrin, DDE, DDD, DDT and methoxichloride. The identification and quantification of plaguicides was done by the comparison with standars certified by NIST (National Institute of Standard Technology). The general characteristics of the participants were: primigestas of 24.1 years aged, married and of a low socioeconomical level. As to the neonates, of 39 weeks of gestational age, femenine sex; 3, 311 g of corporal weight and size of 51.1 cm. In all the analized samples at least one of the organochlorated plaguicides was present. The results of correlation analysis between DDT concentration, present in the maternal serum with those identified in the addipose tissue and serum from the umbilical chord were highly significant: $a = 0.97$ and 0.87 , respectively. In the maternal milk the highest concentrations of total DDT, were found, average of 2053 ng/g lipidic base, which is 2.8 times more of daily accepted intake. Likewise, DDT concentration in maternal serum kept exponential relation, growing with age ($a = 0.99$).

KEY WORDS: *Organochlorine pesticides, DAI.*

El uso indiscriminado de plaguicidas para controlar diversos vectores de enfermedades endémicas o para aumentar la producción agrícola, así como la falta de una reglamentación precisa para su aplicación, han contribuido al aumento de la contaminación en el ambiente. Sin duda, la presencia de plaguicidas en cada nivel trófico de la cadena alimenticia representa una forma del mal uso que han tenido estos compuestos químicos desde su introducción a la vida socioeconómica del hombre (Redetzke, K., 1993). Según la información que existe en México, los principales contaminantes de origen ambiental en los alimentos son los plaguicidas organoclorados (POC) y sus metabolitos (Albert, 1987).

Se ha informado que, debido a sus propiedades químicas, estos compuestos son estables, persistentes y tienden a acumularse en el tejido adiposo en donde alcanzan concentraciones muy elevadas (Kaufer, M., 1984; Teschke, K., y col., 1993). Existen poblaciones humanas que son especialmente susceptibles a la exposición y efectos nocivos de los POC, como la mujer embarazada y el recién nacido (Kanja, 1992). Las concentraciones de los POC en la madre determinan las concentraciones de los mismos en el feto, a través de su paso por la placenta, de esta manera, el neonato se encuentra expuesto durante la vida intrauterina y, si es amamantado, la exposición continuará en los primeros meses de vida extrauterina a través de la leche materna. Hasta la fecha, las repercusiones de dicha exposición en el ser humano no han sido completamente evaluadas (López Carrillo y col., 1996).

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, prospectivo y transversal; incluyó 10 pacientes que voluntariamente aceptaron participar, las cuales cursaron embarazo de término, con ausencia de enfermedades concomitantes y sometidas a operación cesárea en el Hospital Estatal de Ginecología y Obstetricia del Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes. Se excluyeron las pacientes embarazadas fumadoras activas, alcohólicas crónicas o con alguna enfermedad diagnosticada. El estudio fue realizado del 1 de junio de 1997 al 31 de diciembre de 1998. Las muestras obtenidas en quirófano fueron: 10 mL de sangre materna (sin anticoagulante), 10 mL de sangre del cordón umbilical (sin anticoagulante) y 50 g de tejido adiposo de la pared abdominal.

Las muestras de leche materna (30 mL) fueron obtenidas mediante extracción manual, a los 10 días del puerperio. Todas las muestras fueron depositadas en recipientes de vidrio limpios, enjuagados con acetona G.R. y hexano grado HPLC, con contratapas de teflón e identificados adecuadamente y se almacenaron a - 20° C, hasta su análisis.

Cuantificación de POC en muestras biológicas

El procedimiento empleado en la extracción y purificación de los POC en las muestras analizadas es el reportado por la EPA (Environment Protection Agency, 1980) y modificado por Reyes y col. Se utilizaron estándares de plaguicidas organoclorados certificados por la EPA y trazados a NIST (National Institute of Standards and Technology). Los compuestos analizados fueron: hexaclorociclohexano (isómeros: β -HCH, γ -HCH), Heptacloro, Aldrín, Dieldrín, p,p-DDE, p,p-DDD, p,p-DDT y Metoxicloro. Los reactivos y disolventes utilizados fueron adquiridos de las casas comerciales J.T. Baker, Merck y Sigma. En todos los disolventes empleados se comprobó su pureza. La determinación cualitativa y cuantitativa de los POC se realizó mediante cromatografía de gases con detector de captura de electrones; se utilizó una columna capilar (30 m; ID 0.32 y df 25 μ) y nitrógeno de alta pureza como gas acarreador. El análisis cualitativo y cuantitativo fue realizado mediante el programa computarizado P.E. Nelson Turbochrom y la Interface Series 900 Perkin Elmer Corporation.

El porcentaje de recuperación de muestras fortificadas libres de POC (gentilmente donadas por el Dr. Mariano Cebrián García del Laboratorio de Plaguicidas del CINVESTAV-Méx) fue de 70 a 110% y los coeficientes de variación de los duplicados al azar no fueron mayores a 10%.

Los POC fueron cuantificados en la fracción lipídica de las diferentes muestras biológicas estudiadas, de tal forma que los resultados se expresaron en ng de POC por gramo de lípidos totales (base grasa).

RESULTADOS

Características generales de las pacientes

El promedio de edad de las 10 pacientes incluidas en este estudio fue de 24.1 años (17 a 36). En cuanto a la paridad, 4/10 cursaron su primer embarazo, 3/10 el segundo y el resto manifestaron cursar su tercera gestación o mayor. La mayoría de las pacientes (8/10) fueron clasificadas en un nivel socioeconómico bajo y el resto como medio-bajo. Por otro lado, los resultados del interrogatorio relacionados con el estado civil, indicaron que 9/10 pacientes manifestaron ser casadas y solo una refirió vivir en unión libre. Con relación a la escolaridad, 4/10 pacientes afirmaron haber cursado la secundaria completa, máximo nivel de escolaridad para nuestro universo, 2/10 la secundaria incompleta, 2/10 completaron la educación primaria y dos pacientes no terminaron la primaria.

Características generales de los recién nacidos

A través de la valoración clínica, realizada por el servicio de Pediatría del Hospital, todos los productos fueron considerados de término y calificados con un Apgar entre 8 y 9, al minuto y a los cinco, respectivamente.

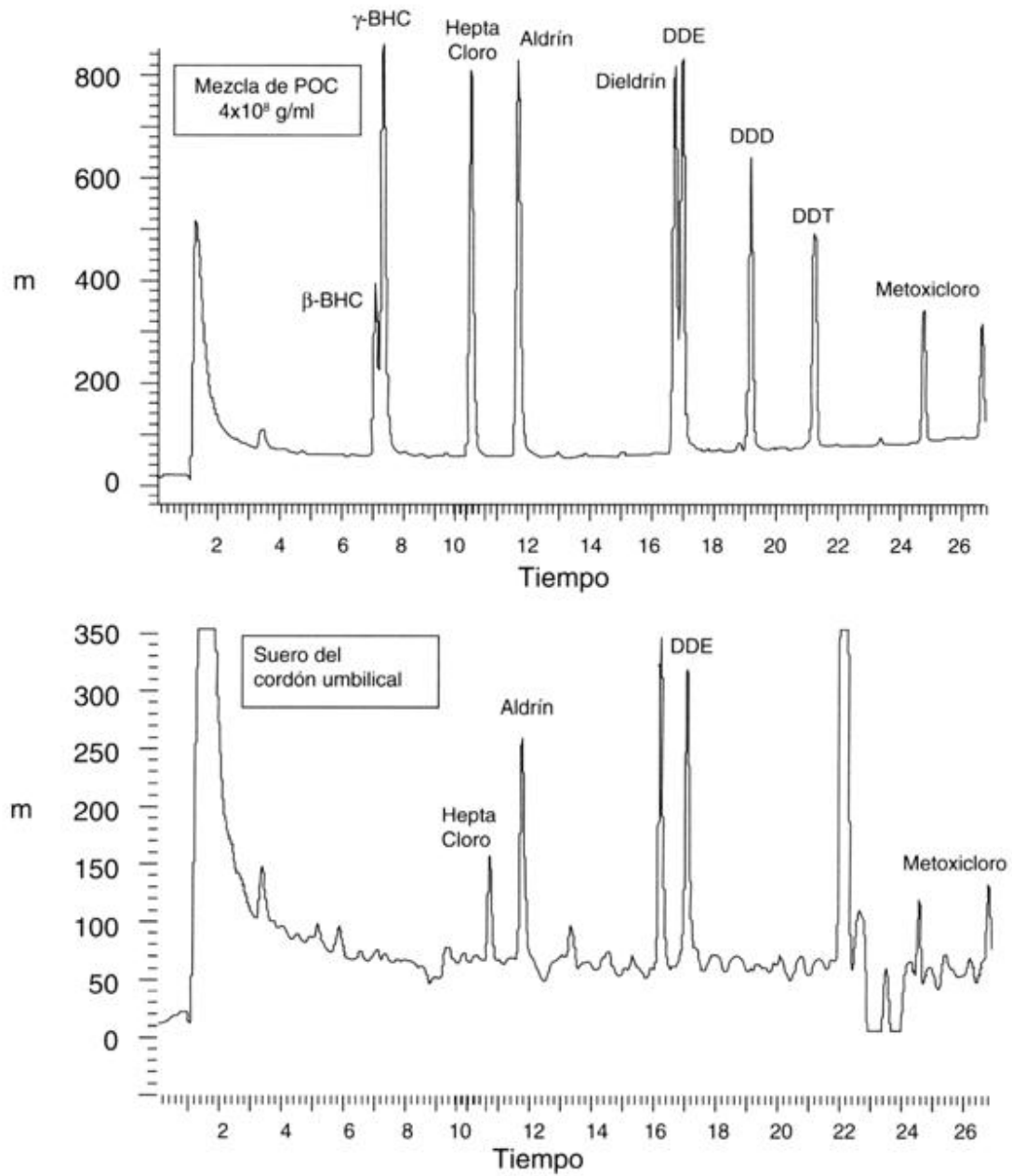
Plaguicidas organoclorados

Análisis cualitativo

En todas las muestras analizadas se encontraron residuos de plaguicidas organoclorados. En la Fig. 1 presentamos el ejemplo de un cromatograma con la mezcla de estándares y en la parte inferior, otro de suero de cordón umbilical. Las muestras más contaminadas con POC fueron la leche, el suero materno y del cordón umbilical, en donde se detectaron hasta seis diferentes plaguicidas (Fig. 2). Los POC más frecuentemente fueron: el DDT total (suma del p,p-DDT y de su principal metabolito p,p-DDE) y el metoxicloro.

Figura 1. Cromatogramas correspondientes a la mezcla de estándares de POC y suero del cordón.

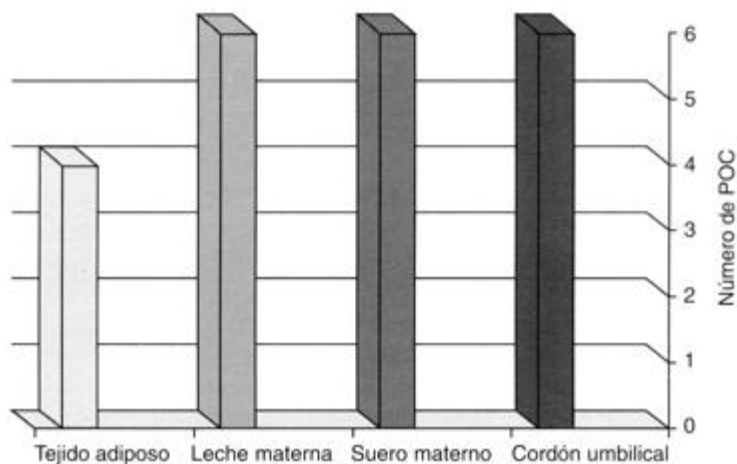
Figura 1



Cromatogramas correspondientes a la mezcla de estándares de POC y suero del cordón.

Figura 2. Número de plaguicidas organoclorados identificados en cada serie de tejidos analizados. En las muestras de suero y leche materna fueron detectados el mayor número de POC.

Figura 2

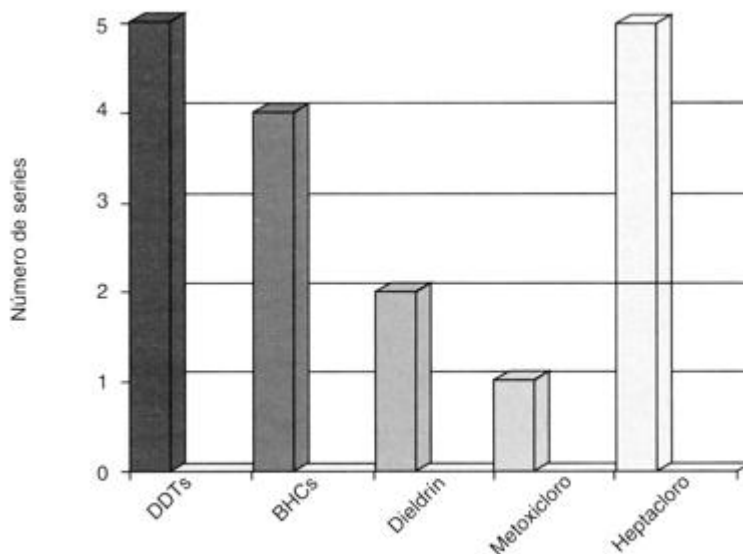


Número de plaguicidas organoclorados identificados en cada serie de tejidos analizados. En las muestras de suero y leche materna fueron detectados el mayor número de POC.

De los BHC se detectaron los isómeros beta y gama (lindano), denominados, en la Fig. 3, como BHC total; mientras que los menos frecuentes fueron el dieldrín y el heptacloro.

Figura 3. Tipos de plaguicidas organoclorados detectados en las diferentes series de tejidos analizados. El DDT total y el metoxicloro se encontraron en todas las series, mientras que el heptacloro solamente se encontró en el suero del cordón umbilical.

Figura 3



Tipos de plaguicidas organoclorados detectados en las diferentes series de tejidos analizados. El DDT total y el metoxicloro se encontraron en todas las series, mientras que el heptacloro solamente se encontró en el suero del cordón umbilical.

Análisis cuantitativo

En la Tabla I se presentan las concentraciones de los diferentes tejidos analizados. La mayor concentración de DDT total se identificó en la leche materna y, al igual que el metoxicloro, fueron los plaguicidas más frecuentes, mientras que el heptacloro se encontró solamente en el suero del cordón umbilical. Es importante mencionar que en las muestras de suero del cordón umbilical y tejido adiposo, las concentraciones de DDT total son semejantes y superiores a las del suero materno.

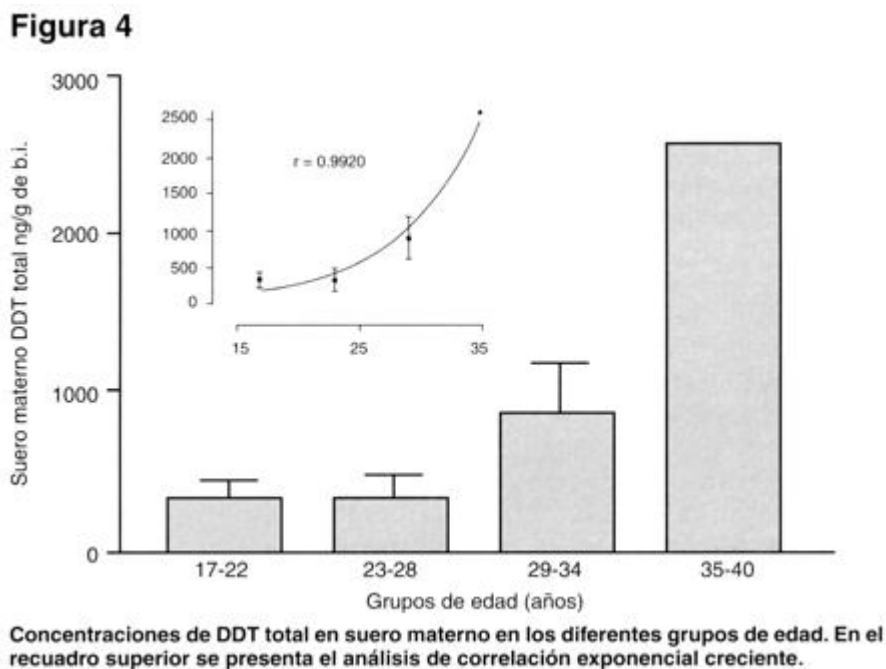
| Tabla I | | | | |
|--|------------|------------------|----------------|---------------|
| Concentraciones de POC en muestras biológicas. Se expresaron los valores promedio y el rango en ng/g base lipídica. | | | | |
| | Suero | | | |
| POC | Materno | Cordón Umbilical | Tejido adiposo | Leche materna |
| | 669 | 1323 | 1235 | 2053 |
| DDT total | (143-2570) | (238-4321) | (0-6302) | 7.6-10271 |
| | (n 10) | (n 7) | (n 10) | (n 10) |
| | 669 | 236 | 39 | 82 |
| BHC total | | (163-343) | (17-71) | (10-278) |
| | (n 1) | (n 2) | (n 5) | (n 8) |
| | 117 | | | 17 |
| Dieldrín | (83-158) | N.D. | N.D. | (10-24) |
| | (n 3) | | | (n 2) |
| | | 666 | | |
| Heptacloro | N.D. | (180-1869) | N.D. | N.D. |
| | | (n 5) | | |
| | 287 | 2090 | 57 | 251 |
| Metoxicloro | (167-426) | (1198-2655) | (33-81) | (29-474) |
| | (n 3) | (n 5) | (n 2) | (n 2) |

En todas las muestras estudiadas, se identificó por lo menos un metabolito del DDT, aunque las concentraciones de estos compuestos, en un mismo tipo de muestra, fueron muy diferentes en todas las pacientes (Tabla I). Además, en una misma paciente, existe correlación entre las concentraciones de DDT total presentes en los diferentes tejidos estudiados. En todas las muestras, la mayor contribución al DDT total estuvo determinada por el p,p-DDE

Relación entre la edad materna y las concentraciones de DDT total en suero

Las concentraciones de DDT total presentes en el suero materno guardan relación de tipo exponencial creciente con la edad. Las cantidades más elevadas se detectaron en el grupo de participantes de mayor edad, mientras que en las pacientes más jóvenes se registraron las concentraciones menores (Fig. 4).

Figura 4. Concentraciones de DDT total en suero materno en los diferentes grupos de edad. En el recuadro superior se presenta el análisis de correlación exponencial creciente.



COMENTARIO

El tipo de paciente que predominó en este estudio fue el de una mujer joven, primigesta de término, de nivel socioeconómico bajo, con un grado académico básico y de procedencia predominantemente rural. De acuerdo con los registros del Hospital Estatal de Ginecología y Obstetricia, las características anteriormente descritas son las más frecuentes en la población usuaria de los servicios de esta institución. Conforme a los diagnósticos clínicos, en todos los casos, las indicaciones quirúrgicas se realizaron por razones exclusivamente obstétricas.

Según el Servicio de Pediatría, todos los productos se consideraron de término y fueron diagnosticados como: recién nacidos sanos y eutróficos. Estos neonatos fueron amamantados con lactancia materna exclusiva, por lo menos hasta el momento de obtener la muestra.

Distribución de los POC en la población estudiada

En todas las muestras analizadas se identificó al menos un compuesto relacionado directamente con los POC.

Sin embargo, el tipo de plaguicidas o metabolito detectado varió considerablemente (Fig. 4). Es importante que entre los POC identificados en las diversas muestras analizadas, se encuentran algunos de uso restringido, tales como: el DDT, el γ -HCH (lindano) y el heptacloro.

La relación entre las concentraciones de DDE y DDT (DDE/DDT) permiten describir las características de la exposición: a medida que el valor aritmético de este coeficiente es mayor que la unidad y se incrementa, refleja una exposición no reciente al DDT (Kanja, 1992; Mes, 1994; Hernández, 1993; Redetzke, 1993), además de la ingestión de alimentos contaminados preferentemente con DDE (Frank, 1993; Kashyap, 1994). En nuestros resultados, en términos promedio, 85.9% del DDT total corresponde al metabolito p,p-DDE (DDE/DDT 6:1), lo anterior nos permite postular que la mayoría de las pacientes

no estuvieron recientemente expuestas al DDT. Diversos autores mencionan que en los países desarrollados (Polonia, Canadá, Noruega y España), en donde el uso de estos plaguicidas está restringido y la aplicación del marco legal es muy estricto, la relación DDE/DDT se ha incrementado a través del tiempo (Mes, 1994; Hernández, 1993; Czaja, 1997; Skaare, 1988). Para el caso de países en vías de desarrollo (India, Kenya, Nueva Guinea y Nicaragua) en donde actualmente se utiliza DDT con fines agrícolas o sanitarios, es común identificar en las muestras biológicas principalmente el p,p-DDT (Kanja, 1992; Kumar, 1996; Spicer, 1993; Rugama, 1993).

La presencia de DDT total en suero materno y tejido adiposo han sido considerados como parámetros que permiten estimar la magnitud de la exposición a estos compuestos (Bhatnagar, 1992; Rosell, 1993). En nuestros resultados, las concentraciones promedio de DDT total presentes en el tejido adiposo (1235 ng/g), fueron: 2.14, 14.8 y 20 veces inferiores a las observadas en Puebla, Torreón y Veracruz, respectivamente (López Carrillo, 1996). Al comparar los valores de DDT total en el tejido adiposo de nuestro trabajo con los informados en otros países, encontramos: 2.2 y 1.25 veces superiores a los detectados en Alemania y EUA (Waliszewski, 1995).

Con relación a las concentraciones de DDT total en suero materno, el valor promedio encontrado en nuestro estudio fue de 669 ng/g, concentración 8.7 veces inferior a la reportada por Bhatnagar y col en 1992 en la India, país en donde, hasta la fecha, se permite la utilización del DDT y BCH, en la agricultura y en la salud pública (Kumar, 1996).

Los resultados del análisis de correlación lineal entre las concentraciones de DDT total en suero materno y tejido adiposo son altamente significativos ($r = 0.97$; $P < 0.0001$). De acuerdo con los parámetros anteriores, existe una estrecha relación entre estas variables. Resultados similares han sido reportados por diferentes autores (Sasaki, 1991; Kanja, 1992). Lo anterior confirma la utilidad de estas determinaciones analíticas como indicadores de exposición a los POC.

Recientemente se ha asociado la presencia de DDT total en suero con la prevalencia de cáncer de mama. Wolff (1993) informó un incremento de 3.68 veces la probabilidad de padecer cáncer de mama con valores de 19 ng/mL de DDT total en suero. Sin embargo, otros autores no han encontrado una relación significativa entre estas variables (Krieger, 1994). Es importante mencionar, que de acuerdo a nuestros resultados, sólo 1/10 pacientes presentó valores superiores a los 19 ng/mL de DDT total.

En el suero del cordón umbilical se identificaron diferentes POC (Cuadro No. 1); resultados similares han sido obtenidos por otros autores, tanto en suero del cordón umbilical como en el suero del recién nacido (Skaare, 1988; Kanja, 1992; Nair, 1996). Lo anterior confirma la capacidad de estos compuestos para difundir a través de la placenta y llegar al producto. De acuerdo a nuestros resultados, las concentraciones de DDT total en el suero del cordón umbilical fueron superiores a las encontradas en el suero materno. Además, los resultados del análisis de regresión lineal ($r = 0.87$; $P < 0.0008$), nos permiten proponer una relación altamente significativa entre las concentraciones de DDT total del suero materno y suero del cordón umbilical. Kanja y col. (1992), informaron concentraciones de DDT total en suero del cordón umbilical menores que en suero materno y bajos coeficientes de correlación entre estos parámetros. Sin embargo, Skaare (1988) encontró resultados distintos en dos grupos de mujeres con diferentes grados de exposición. Lo anterior demuestra que existen grandes variaciones en los resultados como consecuencia de consideraciones metodológicas y de factores no controlados, en poblaciones humanas expuestas.

Según nuestros resultados, la concentración promedio de DDT total en leche materna (2053 ng/g), fue tres veces mayor que la del suero materno. Nair en la India (1996) y Kanja y col. (1992), reportaron concentraciones de DDT total en leche materna 2.3 veces superiores a las encontradas en este estudio, aunque la proporción suero materno/leche materna fue similar. En contraste, Hernández y col. (1993) y Shaare y col. (1988), cuantificaron DDT total en leche materna en España y Noruega, respectivamente, y observaron concentraciones promedio 3.3 y 2.5 veces inferiores a las de este trabajo.

Es necesario considerar que la leche materna es, en un cierto estadio del desarrollo biológico, el único alimento para el neonato. Por otra parte, existe consenso en la bibliografía, y en nuestros resultados, de

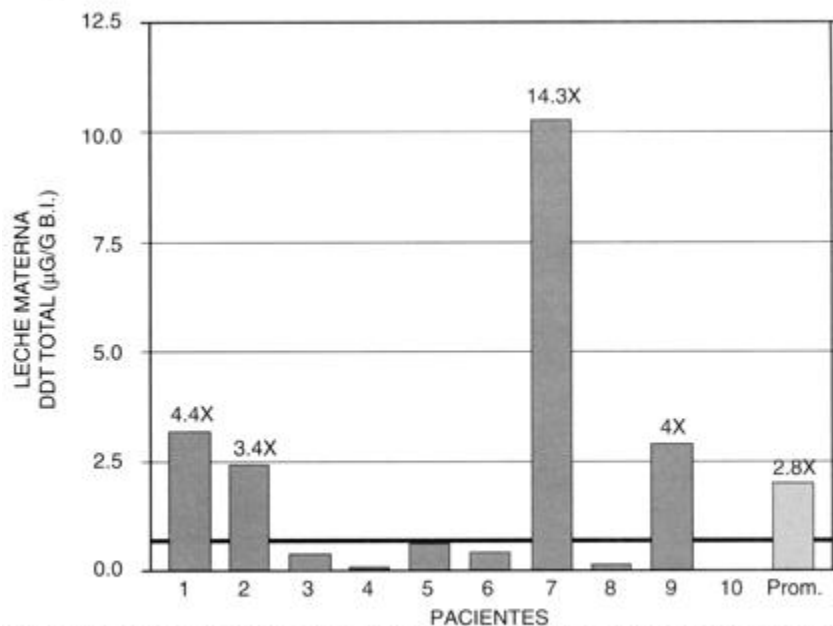
que la leche es una de las más importantes vías de eliminación de POC (Hayes, 1991). De acuerdo con lo anterior, muchos recién nacidos están expuestos, durante la etapa de la lactancia, a una importante carga de POC, e, inclusive, proporcionalmente mayor que para los adultos (Viveros, 1988). Por otra parte, aunque existen informes que enfatizan los efectos hepato y neurotóxicos de algunos POC, son escasos los estudios que analizan los efectos tóxicos por exposición crónica al DDT y sus metabolitos sobre el desarrollo ontogénico del sistema nervioso en los primeros meses de vida (Casarett, 1986; Fernicola, 1985; Barros, 1994; Lembowicz, 1991).

La importancia toxicológica de la presencia de DDT total en leche materna, no es fácil de evaluar. La Organización Mundial de la Salud (1986) estableció como ingesta diaria aceptada (IDA) para el DDT total, la cantidad de 0.005 mg/kg/día (tomando como referencia la leche de vaca entera y calculada para un adulto). Este valor representa la cantidad máxima permisible de DDT que se puede ingerir en un día, durante la vida, sin que se manifieste daño aparente al organismo (Albert, 1997). Es necesario considerar que este parámetro fue establecido para una persona adulta, la cual presenta condiciones fisiológicas diferentes a las que prevalecen en el recién nacido. Además, no es posible determinar si la exposición a valores establecidos en la IDA carece de riesgos, aunque se sabe que representan un nivel aceptable del mismo, sin embargo, este parámetro no es garantía de seguridad (Albert, 1997).

Tomando como referencia la cantidad de DDT total presente en la leche materna, así como los siguientes parámetros promedio: 3,000 g de peso corporal y un consumo de 700 mL/día de leche con 3% de lípidos, se calculó al ingesta diaria estimada (IDE) para el DDT total, en los neonatos que participaron en este estudio. Como se puede observar en la Fig. 5, 4/10 muestras de leche materna exceden, desde 3.4 a 14.3 veces la IDA; así mismo, el coeficiente promedio IDE/IDA fue de 2.8 (rango 0.009-14.4). Esto significa que, en promedio, la ingesta diaria de DDT total en los recién nacidos estudiados fue 2.8 veces mayor que la permitida para un adulto.

Figura 5. Concentraciones de DDT en leche materna. La línea horizontal señala la ingesta diaria aceptada (IDA). En la parte superior de cada barra se establece el número de veces que sobrepasa la IDA.

Figura 5



Concentraciones de DDT en leche materna. La línea horizontal señala la ingesta diaria aceptada (IDA). En la parte superior de cada barra se establece el número de veces que sobrepasa la IDA.

Consideramos que los resultados anteriores cobran especial importancia si tomamos en cuenta que actualmente diversas organizaciones internacionales (UNICEF) han promovido, sobre todo en países en vías de desarrollo, la práctica de amamantar al recién nacido.

Sabemos que la leche materna constituye, por muchos motivos, el alimento ideal para el recién nacido; sin embargo, existe la posibilidad de que ésta contenga concentraciones toxicológicas importantes de diferentes xenobióticos, tales como los POC.

Existen diferentes circunstancias ambientales, laborales y nutricionales que influyen en la magnitud de la exposición a los POC (Rivero, 1997; Albert, 1997).

Las características fisicoquímicas de los POC determinan su gran estabilidad en el ambiente y su capacidad para acumularse en la cadena alimenticia, en donde el hombre es el reservorio final. Tomando como referencia lo anterior, es factible considerar una estrecha relación entre la acumulación de estos compuestos en los tejidos y la edad. Varios autores han demostrado que las personas de mayor edad presentan concentraciones mayores de DDT total, tanto en tejido adiposo (Kashyap, 1993; Teschke, 1993) como en la leche materna (Mes, 1993). En nuestro estudio, la relación entre la concentración de DDT total en el suero y la edad de las participantes (Fig. 4) se ajustó a un modelo de crecimiento exponencial ($r = 0.99$). Consideramos que los factores que influyen para que este fenómeno se presente posiblemente están relacionados con los hábitos alimenticios y la tendencia a la obesidad, que frecuentemente se presenta en esta etapa de la vida.

Los POC no relacionados con el DDT encontrados en las muestras estudiadas fueron los siguientes: *b*-BHC, *γ*-BHC, dieldrín, metoxicloro y heptacloro. Conforme al marco legal que regula la utilización de los POC en México, el uso de dieldrín está prohibido, mientras que el DDT, el metoxicloro y el lindano sólo se pueden utilizar en campañas de salud pública, para el control de vectores de enfermedades endémicas (Catálogo Oficial de Plaguicidas, 1993).

En el estado de Aguascalientes oficialmente no existen informes que señalen la utilización de estos plaguicidas para controlar brotes sanitarios. La presencia de estos compuestos en las muestras analizadas nos permite postular, por lo menos, las siguientes posibilidades: 1) que estos compuestos se utilizan de forma clandestina en nuestra región, 2) la ingestión de alimentos contaminados provenientes de otras regiones del país donde se utilizan POC para controlar, brotes epidémicos de dengue o paludismo (Veracruz, Tabasco y Chiapas), o plagas que atacan cultivos agrícolas (Sinaloa, Tamaulipas, Durango, Coahuila y Chihuahua) (SARH, 1994); y 3) la más probable, es que ocurra una combinación de las dos anteriores.

REFERENCIAS

1. Albert L., Alpuche L. Determinación de plaguicidas organoclorados en quesos de la Comarca Lagunera, México. *Toxicología (Uruguay)* 1987; 2: 61-85.
2. Albert L. Introducción a la toxicología de Ecología Humana y Salud. Organización Panamericana de la Salud. OMS 1997.
3. Barros SBM, Pimente R, Simizu K, Azzalis LA, Costa IS, Junqueira VBC. Dose-dependent study of liver peroxidation related parameters in rats treated with pp'-DDT. *Toxicology Letters*, 1994: 7033-8.
4. Bhatnagar VK, Patel JS, Variya MR, Venkaiah K, Shah MP, Kashyap SK. Levels of organochlorine insecticides in human blood from Ahmedabad (rural), India *Bull Environ. Contamin Toxicol* 48: 302-307 (1992). 1992; 48: 302-7.
5. Catálogo Oficial de Plaguicidas. Comisión Intersecretarial para el control de proceso y uso de plaguicidas, fertilizantes y sustancias tóxicas (CICLOPLAFEST) México, 1993.
6. Casarett & Doull's. *Toxicology, the basic science of poisons*. Third edition McMillan Publishing Company, 1986.
7. Czaja K, Ludwicki J. Organochlorine pesticides, HCB and PCBs in human milk in Poland. *Bull Environm Contamin Toxicol* 1997; 58: 769-75.
8. EPA Manual of Analytical methods for the analysis of pesticides in humans and Environmental samples. Sección 5a. 10 y 11 United States, Environmental Protection Agency. 1980.

9. Frank R, Braun HE, Thorpe B. Comparison of DDE and PCB residues in the general diet and in human blood-Ontario 1986-87. *Bull Environ Contam Toxicol* 1993; 51: 146-52.
10. Fernícola NAGG. Toxicología de los insecticidas organoclorados. *Bol Of Sanit Panam* 1985; 98: 10-18.
11. Hayes WJ, Laws ER. *Handbook of Pesticide toxicology*. Vol. 1, Cap. 3, pp. 107-167, Academic Press, Inc., 1991.
12. Hernández LM, Fernández MA, Hoyas E, González MJ, García JF. Organochlorine insecticide and polychlorinated biphenyl residues in human breast milk in Madrid (Spain). *Bull Environ Contamin Toxicol* 50: 308-315 (1993). 1993; 50: 308-15.
13. Kanja L, Janneche U, SBO Ojwang. A comparison of organochlorine pesticide residues in maternal adipose tissue, maternal blood, cord blood, and human milk from mother/infant pairs. *Arch Environ Contamin Toxicol* 22: 21-24 (1992). 1992; 22: 21-4.
14. Kashyap R, Iyer LR, Singh MM. Evaluation of daily dietary intake of dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT) and benzene hexachloride (BHC) in India. *Arch Environ Health* 49(1): 63-66 (1994). 1994; 49: 63-6.
15. Kaufer Martha. Cómo suelen contaminarse los alimentos. *Cuadernos de Nutrición* ene-feb 1984.
16. Kumar S, Kaushik A, Kaushik CP. Assessment of infant exposure to chlorinated pesticide residues through contaminated mothers milk in Haryana, India. *Toxicological and Environmental Chemistry* 1996; 55: 127-33.
17. Krieger N, Wolff MS, Rivera M. Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black and asian women. *Journal of the National Cancer Institute* 86: 589-599 (1994). 1994; 86: 589-99.
18. Lembowicz K, Sitarska E, Górski T, Ludwicki JK. The effect of organic chlorine compounds and their metabolites present in human milk on newborn mice. *Toxicology letters* 1991; 57: 214-26.
19. López Carrillo L, Torres Arreola L, Cebrián M. Is DDT use a Problem Health in México? *Environmental Health Perspectives* 1996; 104: 584-8.
20. Mes J, Davies DJ, Doucet J, Weber D. Levels of chlorinated hydrocarbon residues in Canadian breast milk and their relationship to some characteristics of the donors. *Food Addit Contamin* 1993; 10: 429-41.
21. Nair A, Mandapati R, Dureja P. DDT and HCH load in mothers and their infants in Delhi, India. *Bull Environ Contamin Toxicol* 1996; 56: 58-64.
22. Redetzke KA, Applegate HG. Organochlorine Pesticides in Adipose Tissue of Persons from El Paso, Texas. *Journal of Environmental Health* 1993; 56: 25-7.
23. Rivero RL, Borja AV, Santos BC, Waliszewski S, Ríos C, Cruz V. Exposure assessment malaria in Veracruz, México. *Environ Health Perspectives* 1997; 105: 98-101.
24. Rosell MG, Obiols J, Berenguer MJ, Guardino X. Determination of chlorinated insecticides in blood samples of agricultural workers. *Journal of chromatography A*. 1993; 655: 151-4.
25. Rugama R, Calero S, Fomsgaard I, Lacayo M, Martínez V, Pitty J. Levels of organochlorine residues in blood plasma from three populations in Nicaragua. *Bull. Environ Contamin Toxicol* 1993; 51: 153-9.
26. SARH Subsecretaría de planeación. "Compendio estadístico de la producción pecuaria". 1989-93. Dirección general de información agropecuaria forestal y de fauna silvestre. 1994.
27. Sasaki K, Ishizaka T, Suzuki T, Takeda M, Uchiyama M. Accumulation levels of organochlorine pesticides in human adipose tissue and blood. *Bull Environ Contam Toxicol* 1991; 46: 662-9.
28. Skaare UJ, Andreas H. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in maternal adipose tissue, blood milk and cord blood from mothers and their infants living in Norway. *Arch Environ Contamin Toxicol* 1988; 17: 55-63.
29. Spicer PE, Kereu RK. Organochlorine insecticide residues in human breast milk: a survey of lactating mothers from a remote area in Papua, New Guinea. *Bull Environ Contam Toxicol* 1993; 50: 540-6.
30. Teschke K, Kelly ShJ, Wiens M. Concentrations of organochlorine pesticides in the adipose tissue of British Columbia residents. *Revue Canadienne de Sante Publique* 1993; 84: 192-6.
31. Viveros AD, Albert LA. Estudios sobre plaguicidas en leche materna en México. *Ciencia y desarrollo* mar-abril 1988, pp 83-90.
32. Waliszewski S, Pardo Seda V, Chantiri Pérez JN, Infanzon Ruiz RM, Rivera Jaime. Evaluación de los niveles de DDT y HCH en el tejido adiposo de algunas personas fallecidas en el estado de Veracruz, México. *Rev Int Contamin Ambient* 1995; 11: 87-93.
33. Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 1993; 85: 648-52.