

**ANÀLISI DE L'ACUMULACIÓ DE RESIDUS ORGANOCOLORATS EN
TEIXIT ADIPÓS HUMÀ EN MOSTRES PROCEDENTS DEL PARTIT
JUDICIAL DE LLEIDA**

Carne Barrot Feixat
Departament de Salut Pública
Universitat de Barcelona

7. DISCUSSIÓ

7. DISCUSSIÓ

Els resultats obtinguts al present treball reflecteixen la situació de la població localitzada en l'àrea identificada com la plana de Lleida, durant el període comprès entre el gener de 1989 i el maig de 1994.

Per les característiques de la població mostrada la mitjana geomètrica i la mediana reflecteixen millor els nivells de la població general que no pas la mitjana aritmètica.

Anàlisis anteriors d'aquesta mateixa zona han mostrat uns valors importants de: *p,p'*-DDE, β -HCH i HCB si es comparen amb la resta de Catalunya. Amb els resultats actuals es ratifica la presència d'aquests plaguicides a nivells remarcables. La concentració de PCBs també ha estat destacada. En canvi les concentracions de *p,p'*-DDT i γ -HCH presenten uns nivells molt més baixos en comparació amb la resta de plaguicides, sobre tot el nivell de γ -HCH.

7.1. DISCUSSIÓ SOBRE ELS RESULTATS DE LES ANÀLISIS

Es comenten els resultats per organoclorat de més abundant a menys abundant. Per això s'ha començat pel *p,p'*-DDE, segueixo pel β -HCH, PCBs, HCB, *p,p'*-DDT i finalment el γ -HCH.

7.1.1. DI(*p*-CLOROFENIL)DICLOROETÈ

Malgrat les diferents mesures destinades a l'eliminació del *p,p'*-DDE, com són la prohibició d'ús i fabricació del *p,p'*-DDT i els seus isòmers, aquest continua sent l'organoclorat amb unes concentracions més elevades al teixit adipós de la població de la plana de Lleida i l'Urgell.

Aquesta condició, de concentració més alta, es reflecteix en tots els individus analitzats, cap d'ells no presenta uns nivells de compostos organoclorats superiors als del *p,p'*-DDE. En aquests moments l'origen del *p,p'*-DDE provindria de la seva presència al medi des de fa temps, afavorida per la baixa degradació del propi organoclorat, i per la conversió progressiva del *p,p'*-DDT que es troba al medi i que es degrada a poc a poc cap al seu metabòlit.

Tant per les mitjanes geomètriques com per les aritmètiques es detecta una concentració superior en dones en front dels homes, es pot veure a la figura 6.29. i 6.30. Al calcular la significació d'aquests resultats amb el test de la T d'Student es determina una diferent acumulació en homes respecte en dones amb una $p = 0,0014$ (taula 6.11.). Es pot indicar l'existència d'un metabolisme diferenciat per al *p,p'*-DDE a nivell d'acumulació i/o excreció entre homes i dones que es veu reflectit a la concentració dels individus. Les diferències també haurien d'ésser visibles en el cas del DDT com a precursor del DDE, encara que

aquesta no és visible, tal i com es comentarà més endavant. Unes altres possibilitats estarien en una eliminació diferencial més que no pas una transformació o una capacitat diferent d'acumulació entre homes i dones. En qualsevol cas no s'ha pogut confirmar ni negar aquesta hipòtesi.

Amb les edats també és detecta un augment de les concentracions de *p,p'*-DDE, segons el valor del coeficient de correlació ($r = 0,477$) la relació entre aquestes dos variables és significativa amb una $p = 0,0001$ segons el test de la F de Fisher (figura 6.24). És d'esperar el resultat de dependència entre edat i concentració de *p,p'*-DDE, per les característiques de bioconcentració i bioacumulació.

Altres factors que no s'han tingut en compte i que poden afectar els resultats s'engloben amb el nom d'història de l'individu, fent referència a: el lloc de naixement, els anys de vida en aquest lloc, les diferents zones de residència i els anys viscuts en cada una d'elles, la feina i l'hàbit alimentari. Tots aquests factors poden influir en la concentració final d'una persona. Així, per exemple, els casos molt extrems podrien ser deguts a llur origen, tant per tractar-se de persones provinents de localitats amb uns nivells més baixos, com provinents de zones amb uns nivells més alts o per tenir una alimentació basada en productes amb un elevat contingut de *p,p'*-DDE.

7.1.2. β -HEXAÇLOROCICLOHEXÀ

D'entre els organoclorats mesurats, el β -HCH no s'ha emprat de forma habitual com a plaguicida, malgrat això amb els resultats obtinguts estem davant d'un dels isòmers HCH més abundants als organismes, encara que amb una baixa toxicitat manifesta.

Part de culpa d'aquesta elevada concentració radicaria en la molt baixa degradació en front dels seus parents, en especial davant del γ -HCH. La qual cosa reflectiria una importància de l'estructura espacial als processos de degradació, afavorint l'acumulació d'alguns isòmers com és el β -HCH i facilitant la metabolització d'altres com el α i el γ . En el mateix sentit, els efectes dels diferents HCH podrien tenir relació amb la distribució dels àtoms de clor a l'espai.

L'elevada dispersió dels valors obtinguts es reflecteix en una desviació estàndard molt alta. Ens trobem amb un elevat nombre d'individus amb valors entre 0,278 ppm i 3,506 ppm, i després una sèrie de valors més dispersos que van des de 3,506 ppm fins a 15,880 ppm. Igual que en el cas del *p,p'*-DDE, la presència de casos molt extrems podrien explicar-se per la manca de dades d'habitatge, oficis i hàbits alimentaris de cada individu. La falta d'aquesta informació no permet realitzar més classificacions de les mostres, cosa que podria ajudar a reduir la desviació estàndard o homogeneïtzar la població mostral.

En el cas del β -HCH, a igual que amb el *p,p'*-DDE, es veu una clara diferència entre els valors trobats en homes i dones. Amb un nivell de significació de $p = 0,0001$ segons el test de la T d'Student (taula 6.11.). Les diferències trobades entre els dos sexes reflectirien les variacions existents entre homes i dones a nivell d'aclariment i acumulació d'alguns tòxics en concret. Aquestes diferències també són trobades al treball realitzat amb mostres de Flix ²⁰, els nivells de β -HCH en sèrum són més alts en dones que en homes. La mitjana geomètrica en homes és de 0,95 ppb i la de les dones de 3,46 ppb. Malgrat donar-se una major presència d'homes en la indústria de dissolvents clorats els nivells en dones són més alts que en homes. En determinacions realitzades a la Unitat de Toxicologia sobre la població de Navarra també es detectaren diferències entre homes i dones i en el mateix sentit que la població de Lleida ⁹⁹. ¹⁷⁷. Els possibles motius per aquestes diferències es donarien a nivell de metabolisme o a nivell d'excreció, als dos casos les dones acumularien millor que no els homes i una excreció molt més dolenta.

Amb la variable edat, el β -HCH presenta un coeficient de correlació de 0,577 i amb un valor de significació de 0,0001 segons el test de la F de Fisher (figura 6.16.). Evidencia una relació de la concentració del plaguicida a l'individu i el temps que ha estat en contacte amb ell. Això és indicatiu d'una bioacumulació. De la mateixa manera que el *p,p'*-DDE, el β -HCH també mostra una relació de a més edat més concentració.

7.1.3. POLICLOROBIFENILS

La importància d'aquest conjunt de productes en una zona típicament agrària, on fora de la indústria relacionada amb les activitats agràries i ramaderes, era, fins fa unes dècades, relativament escassa pren rellevància i crida l'atenció els nivells de PCBs tan elevats, considerant la seva vinculació als processos industrials.

De totes formes s'ha de tenir en compte la presència de centrals hidroelèctriques a la part nord de l'àrea motiu d'estudi. Tot just començant les muntanyes del Montsec es pot trobar un elevat nombre de pantans, emprats tant com a reserva d'aigua com a productors d'electricitat. No s'han d'oblidar tampoc els pantans presents als Pirineus occidental, també amb una dualitat de funcions. Aquests focus de producció d'electricitat han d'estar associats a grans transformadors i condensadors responsables de la distribució de l'energia elèctrica per tot el territori. El pla de Lleida és, per tant, una àrea de pas i de consum de l'energia hidroelèctrica.

És coneguda la relació entre els PCBs i els transformadors i condensadors d'alt voltatge, així com amb tota la indústria elèctrica. Sense arribar a ser l'única explicació, si que podria estar implicada en els alts nivells de PCBs.

Altres factors que podrien col·laborar a augmentar els nivells de PCBs són els moviments climàtics (vent, pluja, boires, etc.) i els corrents d'aigües. Tots ells podrien contribuir al transport i acumulació dels organoclorats en aquesta àrea.

Llur acumulació és lleugerament superior en dones que en homes, igual que en els altres organoclorats comentats fins ara, però no es detecten diferències significatives. La pròpia variabilitat de la tècnica podria explicar aquesta petita variació.

Al contrari del que succeïa amb els dos productes precedents, no es detecta una relació significativa respecte a l'edat dels individus (figura.6.7.). La concentració dels PCBs no estaria afectada d'una forma directa per la variable edat. Estadísticament queda reflectit amb un coeficient de correlació baix, entre 0,257 i 0,143 (segons el mètode de quantificació emprat), i uns nivells de significació superiors a 0,02. En certa forma sorprèn al tractar-se d'unes substàncies de baixa degradació i fàcil acumulació en teixits rics en lípids. De totes formes en el treball realitzat per M. Lezaun ⁹⁹ tampoc es detectà una relació entre edat i concentració de PCBs. No es pot descartar la presència de certs factors no comptabilitzats en cap dels dos casos i que emmascarés la possible relació entre aquestes dos variables.

Entre els factors que podrien estar afectant la manca de relació amb l'edat dels PCBs es trobaria una diferència entre els patrons d'ingesta, absorció i acumulació dels diferents PCBs. Les diferències radicarien en el comportament diferencial de cada PCB en front la capacitat d'ésser metabolitzat per la presència del distint grau de cloració i la disposició espacial. Ens trobaríem en el mateix cas que el β -HCH i el γ -HCH on la diferent disposició espacial dels clors afecta l'acumulació.

7.1.3.1. Potencial tòxic dels policlorobifenils

Safe descriu el valor TEF (Toxic Equivalence Factor) per poder mesurar i comparar el potencial tòxic entre els diferents compostos que actuen d'una forma semblant al TCDD. El TEF d'una barreja de PCBs vindria indicat per la fórmula:

$$TEF = \sum TEF_{PCB} * C_{PCB}$$

On TEF_{PCB} indica el valor del congènere concret trobat experimentalment i el C_{PCB} la concentració del congènere. Per tant no tant sols la toxicitat és deguda a la presència d'un congènere si no també a la seva abundància.

Els que presentaren un valor més alt foren els coplanaris 126, 169 i 77 amb uns valors de TEF de 0,1, 0,05 i 0,01 respectivament. Cap d'aquests PCBs no fou detectat a les mostres ¹²⁵. El que no és indicatiu que no es troba al medi o a l'organisme, ja que es pot trobar a uns nivells per sota el nivell de detecció del mètode emprat.

Amb TEFs menors estan els PCBs amb un clor en posició *orto* (mono-*orto*), alguns d'aquests s'han detectat a la majoria de mostres, els PCBs 105, 118, 167, 156 i 157; Safe atribueix una TEF de 0,001, 0,001, 0,001, 0,0003 i 0,0003 respectivament ^{125 178}. En comparació amb els coplanaris el seu potencial tòxic és d'entre 10 i 3.000 vegades inferior. Però, en canvi, els congèneres 105, 118 i 167 s'han trobat a la gran majoria de mostres i venen a representar un 7,49% de la quantitat de PCBs totals a les mostres. Individualment cada un representa: el PCB 105 un 2,55%, el 118 un 3,98% i el 167 un 0,96%. Els PCBs 156 i 157 s'ha confirmat la seva presència a les mostres per mitjà d'un detector de masses però no s'ha aconseguit separar-los dels PCBs 171 i 173 respectivament. El conjunt dels PCBs 156 i 171 representen un 4,62% dels PCBs totals i el 157 i 173 un 3,69%.

Al treball publicat al 1992, Safe ¹²⁵ defineix el TEF dels PCBs di-*orto* (dos àtoms de clor en posició *orto*) i associa a tots el mateix valor 0,00002, una xifra molt inferior a la definida pels coplanaris, i entre 15 i 50 vegades més petita que la dels mono-*orto*. En aquest grup tenim com a congèneres presents a la població mostral: 153, 180, 138, 170, 146, 194, 193, 101, 90, 172, 128, 151, 141, 191, 160 i 158. De tots ells els quatre primers representen el 49,85% de tots els PCBs, la resta representen un 14,52%. Així doncs, el potencial tòxic dels di-*orto* es basa en l'elevada acumulació en què es troben als organismes, segons aquestes dades.

Shain i els seus col·laboradors (1991) ¹¹⁹ definiren una altra classificació dels PCBs segons el seu potencial neurotòxic. Entre aquests els més tòxics serien els congèneres amb clors en posicions *orto*, *orto* i *meta* o *orto* i *para*, però en cap cas els PCBs amb clors en els tres tipus de posicions (*orto*, *meta* i *para*) o els coplanaris. Als resultats obtinguts els congèneres 134, 135, 151 i 178 són els únics que s'han identificat a les mostres, però representen una part petita de la concentració total de PCBs: 1,94%, 0,52%, 0,98% i 4,37% respectivament.

7.1.4. HEXACLOROBENZÈ

A la Unitat de Toxicologia de la Universitat de Barcelona hi ha un interès especial per l'HCB. Es tracta d'un organoclorat que en la població de Barcelona, la primera vegada que fou determinat, 1982 ¹⁷⁹, es trobà a unes concentracions molt altes en comparació de la resta d'Europa. Per aquest motiu és un dels fungicides mesurats periòdicament per mantenir un control de l'estat de la població.

En el moment d'estudiar altres zones de Catalunya també s'ha comprovat la presència d'HCB en unes concentracions elevades, amb la qual cosa també augmentà l'interès per la seva evolució a la resta del Principat.

Treballs anteriors evidenciaren unes concentracions d'HCB bastant altes, de l'ordre de 3 ppm. El que dóna una idea de l'elevada utilització d'aquest producte o de derivats seus, així com de l'abocament dels residus al medi ambient.

En el present treball la concentració d'HCB a Lleida continua estant entre les més altes, 1,688 ppm. La seva distribució no és tant dispersa com la del β -HCH i la del *p,p'*-DDE, malgrat que es donen certes diferències entre els individus.

Igual que als grups anteriors la dona presenta una concentració superior que els homes. Les diferències segons el test de la T d'Student són significatives amb una $p < 0,0001$. En un treball recent, realitzat sobre la població de Flix (Conca de Barberà), la població masculina i femenina presentà diferències en l'acumulació i eliminació de l'HCB. Segons les dades observades en aquesta població els homes i les dones tenen una excreció diferenciada de metabòlits d'HCB, els homes tenen una major excreció urinària del grup identificat com a pentaclorotiobenzè, que les dones; el que vindria a suggerir un catabolisme de l'HCB més eficient en homes que en dones, traduïnt-se en una major càrrega corporal en dones que en homes (annex 1)²⁰.

Igual que el *p,p'*-DDE i el β -HCH manté una relació significativa amb l'edat, $p = 0,0001$ segons el test de la F de Fisher. Tot això evidencia una bioacumulació.

7.1.5. *p,p'*-DICLOROFENILTRICLOROETÀ

La seva abundància actual decau per moments després de la prohibició d'ús. Malgrat que continua present al medi i a les persones en unes concentracions més baixes que el seu derivat *p,p'*-DDE.

Els homes presenten una concentració lleugerament inferior a les dones, però sense cap diferenciació significativa.

No es detecta una relació amb l'edat dels individus. És probable que la no utilització del *p,p'*-DDT, junt amb el moviment de les poblacions d'altres zones i la millor acumulació de *p,p'*-DDE que de *p,p'*-DDT afecti la seva relació amb l'edat.

La relació existent entre el valor de la fracció DDE/DDT i el temps que fa que no s'usa el *p,p'*-DDT ens permet admetre que a la zona es respecta la llei de no utilització del *p,p'*-DDT. Sigui per la prohibició com a tal, sigui per la pèrdua de sensibilitat per part d'alguns insectes vers el plaguicida al desenvolupar un mecanisme de defensa, en ambdós casos el resultat és el mateix, la no utilització del *p,p'*-DDT. La mitjana aritmètica actual de la fracció és de 14,416, mentre la mitjana geomètrica és de 10,565. En qualsevol cas supera el valor llindar de 5 per

sobre del qual el *p,p'*-DDT present al medi es considera que no procedeix d'una utilització recent.

7.1.6. γ -HEXACLOROCICLOHEXÀ

El γ -HCH és l'únic plaguicida en vigència d'entre tots els estudiats, malgrat que el seu ús cada vegada és menor i es substitueix per altres productes de sintetitzats més recentment. Tot i això és el que es troba en unes concentracions més baixes al comparar-lo amb els altres organoclorats.

La barreja que s'utilitza per fumigar els camps conté entre altres matèries un 2% de l'isòmer γ -HCH. Aquesta concentració tan baixa el fa indetectable en bona part de les mostres.

Les variacions detectades entre home i dona no són significatives, és l'organoclorat amb el qual es detecta una igualtat més manifesta entre els dos sexes. En el cas que ens ocupa hi ha una mitjana aritmètica lleugerament superior en dones que en homes, encara que la diferència és molt petita i no és significativa.

El γ -HCH és també el plaguicida que mostra una més clara independència vers l'edat, en comparació amb el seu familiar β -HCH, que s'incrementa amb l'edat dels individus. Com s'ha indicat amb anterioritat, la no correlació entre els dos HCH és un indicador de la importància de la distribució espacial dels àtoms de clor i hidrogen al metabolisme, la bioacumulació i/o l'eliminació dels HCH. De la mateixa forma aquesta distribució espacial dels àtoms de pot produir efectes diferents sobre els organismes o conferir-los distint potencial tòxic. Ens trobaríem en un cas semblant amb els PCBs, encara que en aquests últims hi intervenen més variables (nombre de clors, distribució,...)

7.1.7. CASOS PARTICULARS

Entre tots els resultats trobats caldria destacar-ne alguns d'ells:

Primer: Una dona de 75 anys resident a Vilanova de la Barca, ha presentat uns valors de PCBs de l'ordre de 22ppm. D'aquesta senyora no se n'ha pogut esbrinar ni la procedència, ni la feina que realitzava. L'únic que es podria fer és especulacions sobre l'origen dels nivells tant elevats. Les concentracions altes no s'han limitat només als PCBs sinó que els nivells de β -HCH i *p,p'*-DDE també han estat elevats: 15,418 ppm i 18,662 ppm respectivament.

Segon: una dona de 58 anys resident a Preixana, la qual ha presentat uns nivells d'HCB de l'ordre d'11 ppm, molt superiors a la resta d'individus de la mostra. Coincideix amb uns nivells de γ -HCH de 0,120 ppm. També presenta una alta concentració de *p,p'*-DDE, es troba dintre dels valors més elevats però no és el valor màxim.

Tercer: un home de Lleida de 35 anys ha presentat una concentració de γ -HCH de l'ordre de 0,416 ppm, quan la majoria d'individus de la mostra estan per sota de 0,1 ppm. Només cal exceptuar el cas anterior. Aquest home també ha presentat una concentració de *p,p'*-DDT de l'ordre 2,6 ppm.

En cap dels casos disposem de més dades que ens permetin esbrinar el motiu d'aquestes concentracions tant diferents a la resta. Només ens podem basar en especulacions de procedències o feines. La taula 7.1. mostra els resultats que s'obtidrien si s'eliminen els tres casos esmentats.

Taula 7.1. Concentracions dels organoclorats sense comptabilitzar els tres casos anteriors

	PCBT	PCBA	PCBS	HCB	β -HCH	γ -HCH	<i>p,p'</i> -DDE	<i>p,p'</i> -DDT
MA	2.342	2.474	2.059	1.688	2.880	0.047	5.112	0.561
MA ₂	2.097	2.238	1.830	1.567	2.728	0.037	4.765	0.534
MG	2.014	2.089	1.747	1.189	1.901	0.032	3.574	0.361
MG ₂	1.956	2.030	1.701	1.157	1.854	0.029	3.43	0.352
M	1.974	1.991	1.706	1.185	2.092	0.034	3.940	0.367
M ₂	1.972	1.985	1.701	1.174	2.049	0.034	3.794	0.333
DS	2,365	2,363	2,202	1,699	3,002	0,061	4,439	0,556
DS ₂	0,791	0,989	0,722	1,299	2,680	0,026	3,883	0,508
N	83	83	83	84	84	48	84	78
N ₂	82	82	82	83	83	46	82	77

MA₂ mitjana aritmètica sense els tres casos esmentats, MG₂ mitjana geomètrica sense els tres casos esmentats, M₂ mediana sense els tres casos esmentats, DS₂ desviació estàndard

Amb aquestes dades s'ha comprovat el millor reflex de la mediana i la mitjana geomètrica de la situació poblacional que no la mitjana aritmètica, la qual pateix moltes més variacions amb la presència de valors extrems, mentre les altres dues mostren una variabilitat inferior.

La desviació estàndard millora en la majoria de variables, en algunes d'elles, però, de forma molt més clara, com és el cas dels PCBs. En la resta de compostos la millora de la dispersió no és tan espectacular degut a la presència d'altres valors extrems.

Les 7 mostres processades de les àrees limítrofes amb el pla de Lleida preseten uns valors lleugerament inferiors (taula 7.2.). Les diferències, però, no són significatives, el baix nombre de mostres procedents dels Pirineus i la Franja de Ponent no reflecteixen els valors en aquestes àrees.

Taula 7.2.: Estudi estadístic de les mostres de l'àrea veïna al pla de Lleida.

	PCBT	PCBA	PCBS	HCB	β -HCH	γ -HCH	DDE	DDT
MA	1,727	1,685	1,585	1,224	1,485	0,025	4,962	0,175
MG	1,579	1,573	1,440	0,986	1,163	0,024	2,608	0,100

MA mitjana aritmètica MG mitjana geomètrica

7.2. RELACIONS AMB LES VARIABLES ESTUDIADAES

7.2.1. EDAT

Les característiques de baixa degradació, bioacumulació i afinitat pels greixos implicarien una sospita de nivells superiors dependent de l'edat de l'individu. Per aquest motiu s'ha realitzat l'estudi de les regressions i els coeficients de correlació entre l'edat i les concentracions dels organoclorats (figures 6.6.1., 6.6.2., 6.6.3., 6.12., 6.16., 6.20., 6.24. i 6.28.).

Només tres dels productes mostren una dependència significativa respecte l'edat. Es tracta dels compostos: *p,p'*-DDE, HCB i β -HCH. Aquests resultats concorden amb els trobats per M. Lezaun ⁹⁹, tan sols els productes més majoritaris, a excepció dels PCBs, han presentat una relació significativa envers l'edat de la persona.

Si separem les edats en quatre categories es mostra un augment de les concentracions amb l'edat; malgrat no confirmar-se aquesta relació amb els tests estadístics.

Només es detecta una excepció, el lindane. El γ -HCH no presenta una relació de més concentració a més edat. És possible que les concentracions tan baixes detectades per al γ -HCH comportin aquesta falta de relació, així com una degradació molt més elevada que la resta d'organoclorats. (figura 6.34.)

7.2.2. SEXE

No només les diferències entre espècies, si no que les variacions entre els individus d'una mateixa espècie, poden importar. Així, segons les dades recollides en aquest treball, les dones tenen una tendència més generalitzada a acumular organoclorats que els homes.

En el moment de comentar cada organoclorat per separat ja s'han anat exposant els resultats obtinguts respecte el sexe. En conjunt es pot indicar que malgrat no detectar-se unes variacions significatives entre homes i dones (exceptuant els casos del *p,p'*-DDE, HCB i β -HCH) sí que hi ha uns nivells superiors en dones que en homes.

Aquest fet no és exclusiu del present treball. Estudis realitzats en aquest mateix laboratori també tendien a una major concentració en dones que en homes ⁹⁹.

El lindane és l'únic dels plaguicides que s'escapa a la tendència general. La baixa concentració trobada és un possible motiu de diferències.

El diferent metabolisme entre homes i dones implicaria en aquest cas una major eficiència d'eliminació en homes que en dones. En el cas de l'HCB es confirma per diferents estudis

realitzats al nostre laboratori, segons els quals hi ha un diferent patró d'excreció urinari dels seus metabòlits.

És de destacar que les dones també tenen una mitjana d'edat més alta que els homes. I que el nombre de dones és molt inferior al d'homes. S'han calculat els coeficients de correlació de les edats vs nivells d'OC en cada sexe. Els resultats es mostren en la taula 7.3.

En aquestes circumstàncies els plaguicides HCB i β -HCH continuen mantenint una dependència de l'edat independentment del sexe. En el cas del *p,p'*-DDE la correlació és molt més dolenta en dones, mentre que en homes continua mantenint-se. En el cas dels PCBs hi ha una certa millora en la correlació en els homes encara que en les dones aquesta no és gens visible. El problema de correlació existent a la població mostral de dones podria estar implicat el baix nombre de dones presents a la mostra i també per un nivell d'edat molt més igualat i elevat que en el cas dels homes.

Taula 7.3. Coeficients de correlació entre edat i concentració d'organoclorats segons el sexe pel test d'Spearman.

SEXE	PCBT	PCBA	PCBS	HCB	β -HCH	γ -HCH	<i>p,p'</i> -DDE	<i>p,p'</i> -DDT
DONA	-0,080	-0,085	-0,046	0,462	0,483	-0,064	0,143	-0,094
HOME	0,327	0,177	0,328	0,355	0,555	-0,143	0,443	0,223

7.3. RELACIONS ENTRE ELS DIFERENTS ORGANOCLOORATS DETERMINATS

En buscar relació entre els diferents organoclorats es troba que alguns d'ells mostren un grau de relació elevada. El que es detecta entre *p,p'*-DDE i *p,p'*-DDT es predible si es té en compte que el *p,p'*-DDE és el metabòlit del *p,p'*-DDT (figura. 2.3.), per tant no es d'estranyar una elevada correlació entre aquests dos compostos ($r = 0,681$).

Entre la resta de productes les més destacades són les trobades entre: HCB - β -HCH, *p,p'*-DDE - β -HCH i *p,p'*-DDE - HCB. Amb uns valors de correlació de:

$$\text{HCB} - \beta\text{-HCH} = 0,834$$

$$p,p'\text{-DDE} - \beta\text{-HCH} = 0,662$$

$$p,p'\text{-DDE} - \text{HCB} = 0,652$$

Dintre de les possibles hipòtesis s'hauria de tenir en compte les variables edat i sexe. Al tractar-se dels tres organoclorats que han presentat una relació més marcada respecte aquestes variables.

S'han separat els grups segons el sexe i les edats, i s'han tornat a calcular els coeficients de regressió entre els logaritmes decimals de les concentracions. El problema radica en què si s'agrupa la població segons el sexe i les edats es troben algunes categories amb molts pocs individus, sobre tot en el cas de les dones. Per aquest motiu, en la variable edat s'han fet només dos grups de gent: els majors de 50 anys i els menors de 50 anys; així les N han estat d'una grandària molt més acceptable pels estadístics. Tot i això els casos inclosos en dones inferiors a 50 anys han estat 6 casos - molt poc representatius de la categoria - (taules 7.4., 7.5. i 7.6).

Taula 7.4. Coeficients de correlació entre els logaritmes de les concentracions d'organoclorats en homes amb menys de 50 anys.

	PCBT	PCBA	PCBS	HCB	β -HCH	γ -HCH	<i>p,p'</i> -DDE
PCBA	0,917	1					
PCBS	0,994	0,927	1				
HCB	0,284	0,048	0,289	1			
β -HCH	0,184	0,114	0,237	0,766	1		
γ -HCH	0,628	0,684	0,664	0,268	0,450	1	
<i>p,p'</i> -DDE	0,590	0,566	0,643	0,721	0,777	0,670	1
<i>p,p'</i> -DDT	0,458	0,341	0,495	0,341	0,349	0,722	0,457

Taula 7.5. Coeficients de correlació entre els logaritmes de les concentracions d'organoclorats en homes amb 50 anys o més.

	PCBT	PCBA	PCBS	HCB	β -HCH	γ -HCH	<i>p,p'</i> -DDE
PCBA	0,860	1					
PCBS	0,990	0,882	1				
HCB	-0,027	-0,178	0,008	1			
β -HCH	-0,094	-0,160	-0,064	0,888	1		
γ -HCH	0,076	-0,107	0,086	0,727	0,734	1	
<i>p,p'</i> -DDE	-0,186	-0,290	-0,151	0,655	0,711	0,670	1
<i>p,p'</i> -DDT	0,188	-0,026	0,236	0,658	0,598	0,711	0,735

Taula 7.6. Coeficients de correlació entre els logaritmes de les concentracions d'organoclorats en dones amb 50 anys o més.

	PCBT	PCBA	PCBS	HCB	β -HCH	γ -HCH	<i>p,p'</i> -DDE
PCBA	0,922	1					
PCBS	0,979	0,929	1				
HCB	0,317	0,318	0,372	1			
β -HCH	-0,072	-0,139	-0,042	0,709	1		
γ -HCH	0,326	0,420	0,278	0,587	0,388	1	
<i>p,p'</i> -DDE	0,127	0,200	0,189	0,671	0,498	0,441	1
<i>p,p'</i> -DDT	0,215	0,222	0,301	0,444	0,495	0,319	0,742

En tots els casos es manté alta la relació entre el HCB i β -HCH, la diferència entre sexes i edats no estaria relacionada. Es podria intentar definir una relació més lligada entre ells però fins al moment no se n'ha definit cap de prou acceptable.

En canvi es continua detectant una falta completa de relació entre el β -HCH i el γ -HCH. La disposició espacial dels clors és, per tant, un factor important, tant en les possibilitats de degradació biològica d'un producte, com en les seves possibilitats d'acumulació al greix dels teixits humans. Es d'esperar, llavors, que marquin diferències en la toxicitat de cada isòmer, com es descriu a l'apartat 2.4.4.

Al conjunt de persones amb una edat superior a 50 anys es detecta una millora en la relació dels residus organoclorats acumulats. Possibles hipòtesis d'aquesta associació es podrien trobar amb una nul·la o molt baixa mobilitat de les persones de certa edat en el període de treballar o de trasllats a zones molt properes. No com des de fa uns cert temps on els viatges a zones molt allunyades de la zona de residència habitual són freqüents.

7.4. EVALUACIÓ DE LA CONTAMINACIÓ AMB EL TEMPS

Al nostre país està prohibida la utilització dels plaguicides organoclorats, però a causa de llur eficàcia en l'eradicació de plagues als conreus i de vectors transmissors de malalties endèmiques, continuen emprant-se en països d'Àsia, Àfrica i Sud-amèrica. El fàcil transport a través del vent, pluja i corrents marins; la fàcil adsorció sobre partícules i el seu transport; llur afinitat pels compostos lipídics; la mobilitat de productes entre els diferents continents i la proximitat de zones susceptibles d'emprar aquests productes recomanen unes monitoritzacions periòdiques dels nivells de compostos organoclorats.

L'elevada mobilitat de la població en general és també una contraindicació al moment de determinar els nivells d'una àrea concreta. Com a moviment de persones s'entén tant a persones que canvien de zona de residència per curtes o llargues temporades, com persones que es desplacen una part del dia a zones allunyades per motius de feina. Per aquest motiu s'ha intentat eliminar d'aquest estudi totes aquelles persones que no eren residents a la zona. En molts dels casos no s'ha pogut accedir a més informació, com el temps de residència a l'àrea o el lloc de procedència.

La taula 7.7. reflecteix les diferències entre les determinacions realitzades en tres triennis diferents a la mateixa zona.

Taula 7.7. Concentració dels diferents organoclorats trobats en la mateixa zona

ORGANOCLORAT	1985-1987*	1989-1991	1992-1994	1989-1994
PCB	1,68	2,604	2,022	2,342
HCB	2,99	2,165	1,100	1,688
β -HCH	3,06	3,492	1,833	2,880
γ -HCH	0,083	0,062	0,030	0,047
<i>p,p'</i> -DDE	6,27	5,708	4,375	5,112
<i>p,p'</i> -DDT	1,50	0,594	0,503	0,561

*: dades extretes de l'article de M. Camps al 1989².

A la majoria de casos la concentració dels organoclorats ha disminuït d'un trienni al següent. Només en el cas dels PCBs no s'ha reproduït aquesta disminució respecte la primera determinació. La presència de la mostra comentada com a primer cas particular amb uns nivells tant alts de PCBs no explica per si sola aquest augment. Es podria hipotetitzar l'abocament de PCBs en un any posterior a 1987 i anterior a 1992 que reflectiria aquest increment de concentració al greix humà. El nombre de casos analitzats del període 1985-87 ha estat de 14, mentre que l'actual és de 83.

El β -HCH també té un augment puntual de la concentració entre 1989 i 1991, cosa que després no es manté entre 1992 i 1994. Les diferències entre la 2a i 3a determinació poden venir donades, en part per la diferent distribució entre els homes i les dones, així com petites variacions en les edats dels individus de la mostra.

S'ha detectat una disminució dels nivells generals d'organoclorats a mesura que passa el temps, reflectint la utilitat de la mesura de prohibició en el seu ús.

7.5. COMPARACIÓ AMB ALTRES ZONES I PAÏSOS

Malgrat les semblances entre els diferents tipus d'organoclorats no tots tenen un comportament igual. A més, cada país ha tingut preferència per un tipus de plaguicida o substàncies industrials associades a les seves necessitats. També han desenvolupat una indústria i un respecte pel medi ambient diferents, el que ha comportat una utilització de quantitats més o menys elevades depenent del país; i una climatologia pròpia de cada zona amb les seves particularitats i moviments eòlics i hídrics característics que permetran un moviment dels organoclorats cap a altres zones. Tot plegat permet trobar al medi unes concentracions diferents de cada compost.

La quantitat d'organoclorats trobats a la plana de Lleida és, si fa no fa, del mateix ordre que els de la resta de Catalunya. Les diferències entre les distintes àrees mostren més diferències a nivell de cada organoclorat concret que no pas a nivell general.

Respecte altres zones del món, les diferències són més acusades. El territori català presenta en conjunt uns valors alts d'aquests compostos. Els principals causants són l'HCB, el β -HCH i a l'actualitat s'ha trobat una concentració de PCBs no gens menyspreable.

Si es compara cada organoclorat per separat tenim:

1. El *p,p'*-DDE presenta una concentració semblant a la de Catalunya en general. Només Olot es desmarca de tot el territori català amb uns nivells, l'any 1990, de la meitat del valor total de Catalunya (taula 7.8). Comparant amb altres zones de l'Estat, Alacant presenta uns valors més semblants als nostres, mentre Navarra i Saragossa presenten uns valors més pròxims a Olot que al pla de Lleida. Si ens centrem en la resta del món el valor té més semblances amb Polònia i Turquia. D'entre tota la bibliografia consultada cal destacar els valors trobats a Polònia i Itàlia, sobre tot el primer de 14,1 ppm, extremadament alt.
2. El *p,p'*-DDT en contra del presentat pel *p,p'*-DDE té uns nivells dels més baixos, comparables als d'Olot i la majoria de zones desenvolupades. Els nivells més alts trobats de *p,p'*-DDT són a Tarragona i, amb diferència, Kènia (taula 7.9.)

Amb aquest resultat de *p,p'*-DDE i *p,p'*-DDT la fracció DDE/DDT indica una disminució de l'aportament recent de *p,p'*-DDT en l'organisme, combinat amb un augment de la ingesta de *p,p'*-DDE, la procedència del qual, amb tota probabilitat, té el seu origen en la transformació biòtica del *p,p'*-DDT present al medi des de fa uns 40 anys, aproximadament. Aquest quocient s'igualava amb els trobats a Barcelona, Itàlia, Regne Unit, Louisiana i Turquia (taula 7.9.).

3. La presència d'HCB és molt marcada a tot Catalunya, i la plana de Lleida no és queda enrere. La concentració d'HCB, sense arribar a ser tan alta com a Tarragona o Barcelona, no és de menysprear. Els valors de Navarra i Saragossa són comparables als catalans. La concentració trobada a Itàlia entre 1983 i 1984, amb un 2,035 ppm, marca que també Itàlia té un nivell d'HCB considerable, donant idea d'una possible concentració d'HCB més alta a la zona de la Mediterrània. A l'HCB de Catalunya se li sospita un origen relacionat amb la indústria de cloració, com la fàbrica present a Flix (Conca de Barberà). No es descarta la presència d'altres factors desconeguts fins al moment (annex 9.1.).
4. La concentració de PCBs a Lleida està molt per sobre de la resta de Catalunya. Només Navarra i Canadà presenten valors comparables. Navarra, per la seva situació geogràfica, té més punts de contacte amb l'àrea motiu d'estudi. També la data de realització de les mesures li confereix una major comparabilitat amb les realitzades al pla de Lleida. Canadà, en canvi, abraça un territori molt ampli i diversificat en tots els aspectes, amb diverses zones climàtiques (d'influència àrtica, pacífica, atlàntica i les combinacions entre elles) i una economia de país desenvolupat (taula 7.9.).
5. Per últim cal comentar les diferències amb el grup dels HCH. Primer centrats amb el β -HCH: es troben amb uns nivells de β -HCH molt superiors a la resta de llocs consultats per bibliografia. Navarra i Turquia són les àrees amb uns nivells més semblants, tot i això el valor és d'1,53 ppm per Navarra i d'1,52 ppm per Turquia (taula 7.9.). Es dona per tant un ús molt abusiu de β -HCH en algun moment del passat i junt a una molt baixa degradació i fàcil acumulació al greix es mantenen els valors alts. No es coneix una font industrial concreta que expliqui la gran quantitat d'aquest producte, com no sigui a les mateixes fàbriques on l'HCB es forma com a subproducte dels processos químics que hi tenen lloc, però aquesta possibilitat no ha estat confirmada a l'estudi realitzat amb la població de Flix (annex 9.1. ²⁰)

En el cas del γ -HCH és dels més baixos. Aquest organoclorat és molt baix a totes les zones determinades, els nivells varien entre no detectables i 0,01 a excepció de la determinació realitzada a Itàlia i publicada al 1986 on el valor és de 0,128 ppm.

Taula 7.8. Nivells d'organoclorats en teixits adipós d'altres zones de Catalunya. Expressat en ppm de lípids extrets

País	Anys	PCB	HCB	β HCH	γ HCH	DDE	DDT	DDE/DDT	Referència
Barcelona	82-83	0,42	5,59	1,195	0,198	8,06	0,89	9	To-Figueras et al 1985 ¹⁸⁰
Barcelona	88-89	1,025							Gómez-Catalán et al 1991 ¹⁸¹
Barcelona	1990	1,14							Gómez-Catalán et al 1991 ¹⁸²
Barcelona	1990		2,42	1,63	0,07	6,98	1,35	5,2	Gómez-Catalán et al 1993 ¹⁸³
Olot	1990	1,29							Gómez-Catalán et al 1991 ¹⁸²
Olot	1990		3,11	1,16	0,06	3,73	0,69	4,5	Gómez-Catalán et al 1993 ¹⁸³
Tarragona	1990		3,00	1,62	0,05	6,03	1,20	5	Gómez-Catalán et al 1993 ¹⁸³
Lleida	89-94	2,342	1,688	2,88	0,047	5,448	0,561	14,4	Present treball
Catalunya	86-87		2,88	1,98	0,065	5,93	1,24	4,8	Planas et al 1988 ¹⁸⁴
Catalunya	1990		2,99	1,97	0,06	6,00	1,18	5	Gómez-Catalán et al 1993 ¹⁸³

Taula 7.9 Nivells d'organoclorats en teixits adipós d'altres zones de l'Estat i altres països. Expressat en ppm de lípids extrets

País	Anys	PCB	HCB	β HCH	γ HCH	DDE	DDT	DDE/DDT	Referència
Alacant	1987	<1	0,83			6,2*			Martí et al 1988 ¹⁸⁵
Navarra	91-92	2,44	3,37	1,53		3,93	0,40	9,8	M. Lezaun 1995 ⁹⁹
Zaragoza	88-89		2,47	0,35		2,96			Ferrer et al 1992 ¹⁸⁶
Zaragoza	1990	1,52							Gómez-Catalán et al 1991 ¹⁸²
Itàlia	83-84	1,75	2,26	0,118	0,128	7,35	0,83	9	Focardi et al 1986 ¹⁸⁷
Noruega	81-82	0,95	0,63			0,638			Skaare et al 1988 ¹⁸⁸
Regne Unit	82-83	0,9	0,12	0,28		1,3	0,10	13	Abbot et al 1985 ¹⁸⁹
Gal·les	91-92	0,86							Duarte D et al 1992 ¹⁹⁰
Polònia	1986		0,22	0,21		14,1	1,77	8	Szymczynski 1986 ²⁴
Canadà	76-77	2,2	0,03	ND		5,13*			Frank et al 1988 ⁶⁵
Canadà	83-84	2,1	0,01	0,006°		2,63*			Frank et al 1988 ⁶⁵
Ottawa	1982	2,0	0,09	0,07	ND	2,56	0,13	19,7	LeBel & Willams 1986 ¹⁹¹
Kingston	1982	2,95	0,11	0,14	ND	3,26	0,16	20,4	LeBel & Willams 1986 ¹⁹¹
USA	1970		0,034	0,28					Robinson et al 1990 ¹⁹²
USA	1983	<1	0,035	0,08					Robinson et al 1990 ¹⁹²
Louisiana	1984	1,23	ND	0,62		3,42	0,48	7,1	Holt et al 1986 ¹⁹³
Geòrgia			0,39	0,08	0,01	2,37			Needdhaml et al 1990 ¹⁹⁴
Japó	86-88			0,84		2,40			Sasaki et al 1991 ¹⁹⁵
Turquia	84-85			1,52		5,83	0,62	9,6	Karakaya et al 1987 ¹⁹⁶
Jordània			0,55	0,6		4,0	0,85	4,7	Alawi et al 1991 ¹⁹⁷
Kenya	1986	ND	ND	0,034		3,26	2,49	1,3	Kanja et al 1992 ¹⁹⁸

* Aquests valors estan considerats com: 95,3% DDE + 0,4% DDD + 4,3% DDT

° Aquest valor expressa conjuntament els isòmers α i β HCH.

ND: nivells no detectables

8. CONCLUSIONS

8. CONCLUSIONS

Segons les dades obtingudes en el present treball i després dels tractaments estadístics realitzats es conclou que:

1. Malgrat haver passat molts anys des de la prohibició de l'ús de plaguicides organoclorats, diversos compostos d'aquest tipus es segueixen trobant a concentracions notables al 100% de les mostres estudiades, per la qual cosa es pot inferir, amb un grau raonable de certesa, que es troben acumulats a concentracions detectables a la totalitat de la població general de la zona estudiada
2. En el 100% de les mostres estudiades, se'ls ha detectat els següents productes: *p,p'*-DDE, β -HCH, HCB i PCBs. El *p,p'*-DDT s'ha detectat en un 93% de les mostres i en el cas del lindane en un 57% de les mostres. Aquest últim és el de concentració menys abundant i el menys freqüent i en canvi és l'únic que té una vigència com a insecticida actual.
3. El *p,p'*-DDE continua sent l'organoclorat més abundant a la població. Malgrat això s'ha detectat una disminució respecte determinacions realitzades amb anterioritat ². El valor trobat és comparable al trobat a Itàlia ¹⁸⁷, si se salva la diferència d'anys. Respecte la resta de l'Europa Comunitària i l'Amèrica del nord la concentració és lleugerament superior.

Els nivells de *p,p'*-DDT en comparació amb nivells anteriors han anat disminuint i es troben a nivells comparables a la resta de l'Europa Comunitària (taules 7.7., 7.8. i 7.9.).

De totes formes, considerant la mitjana geomètrica del quocient *p,p'*-DDE/*p,p'*-DDT, amb un resultat de 10; es indicatiu d'una baixa aportació de *p,p'*-DDT recent al medi i/o associada a un augment del *p,p'*-DDE tant per entrada directa a l'organisme com pel propi metabolisme dels residus *p,p'*-DDT a nivell biòtic. Aquests resultats són comparables als d'altres zones Europees (taules 7.7., 7.8. i 7.9.) on el quocient *p,p'*-DDE/*p,p'*-DDT està a uns valors d'entre 8 i 13 ^{24, 189}.

4. La concentració d'HCB trobada és molt alta comparada a la d'altres països, especialment USA, amb uns nivells 100 vegades més baixos ¹⁹² i està en consonància amb la resta de Catalunya o altres zones de l'Estat. Això confirma, i ve a complimentar, el mapa de contaminació humana per HCB iniciat al Departament de Toxicologia de la facultat de Medicina de la UB i continuat per altres (Madrid, Navarra, etc.). Els resultats aquí aportats demostren que també a la zona de Lleida hi ha (o hi ha hagut) una alta incidència d'aquests compostos.

Es tracta d'un compost que presenta, dins de la família dels organoclorats, una elevada toxicitat (episodi de porfíria cutània tarda a Turquia) i una gran potència carcinogènica en rosegadors.

Les raons d'aquesta alta incidència de l'HCB a l'Estat Espanyol encara no han pogut ser determinades (aportacions dels Drs. To i Gómez^{20 179 183 199 200}). Oficialment es va deixar d'utilitzar com a fungicida al 1977, encara que les recents descobertes de contaminació a la zona de Flix han posat de manifest que hi pot haver una contaminació industrial relacionada amb la manufactura de dissolvents orgànics, de gran envergadura. La mobilitat de l'HCB per xarxes tròfiques i la dispersió mediambiental, donada la seva alta persistència, poden explicar una difusió àmplia a partir de focus contaminants concrets. En aquest sentit són interessants les aportacions del Dr. To¹⁷⁹ que trobà concentracions elevades d'HCB en carn d'animals de granja destinada al consum humà. No es descarta però que hi hagi altres vies de contaminació humana a més a més de l'alimentària. Així a Flix sembla demostrar-se que part de l'entrada del tòxic es fa per via pulmonar, apart de l'alimentària, degut a la contaminació atmosfèrica²⁰.

5. Els nivells de PCBs són dels més alts comparats amb els valors trobats a altres zones. La presència d'aquests compostos pot estar relacionada amb una antiga indústria hidroelèctrica i una redistribució cap a les diferents zones del país a través de grans transformadors i condensadors. Des de la presència de les centrals nuclears la producció hidroelèctrica ha anat disminuint, però no ha desaparegut, malgrat que es mantenen les instal·lacions i es van renovant a poc a poc.

Els congèneres de PCBs més abundants són 153, el 180, el 137 i el conjunt de 170 i 190 que al sortir en el mateix temps de retenció en CG i tenir el mateix pes molecular no s'ha pogut separar i discernir si es tractava dels dos o només un d'ells. Tots junts representen un 49,85% de la concentració total dels PCBs i llur toxicitat mesurada amb el valor definit per Safe¹²⁵ i anomenat TEF és de 0,00002 per cadascun d'ells. Els nivells dels congèneres coplanaris no són detectables, els que sí es troben són els mono-orto 118, 105 i 167 representen un 7,49% i tenen un TEF, segons Safe, de 0,001^{127 178}. De totes formes no es pot descartar la presència de compostos coplanaris, malgrat que segons aquests resultats és més preocupant l'abundant presència de compostos di-orto i mono-orto.

No s'ha d'obviar la presència de compostos com el 178 al qual se li suposa una possible toxicitat neuronal junt amb els 134, 135 i 151, segons Shain i col·laboradors¹¹⁹. L'estructura amb una manca de substituents en posició *para* o *meta* afavoriria aquesta actuació dels PCBs. El potencial tòxic d'aquests compostos no estaria reflectida en el valor de TEF de cada congènere.

6. Els HCH constitueixen un grup molt heterogeni malgrat només diferenciar-se en la posició espacial dels àtoms de clor i hidrogen, les diferències són manifestes en l'acumulació de residus. El γ -HCH, conegut com a lindane, és present al greix humà a concentracions extremadament baixes en comparació amb els altres organoclorats estudiats, mentre el β -HCH és dels residus organoclorats de nivells més alts a la zona del pla de Lleida.

Per comprovar la procedència del β -HCH, l'ús del qual està prohibit, es comproven els nivells d'aquest compost al lindane, arriben a la conclusió que es troba a nivells indetectables. Indicatiu que la seva procedència no es deguda tan sols a la utilització d'aquest plaguicida. Per una altra banda, les mesures realitzades a la població de Flix ens mostren unes mitjanes geomètriques en sèrum de 0,95 ppb en homes i 3,46 ppb en dones, no excessivament altes en comparació amb altres estudis (annex 9.1.), descartant aquesta com una important font de β -HCH al medi en aquests moments. Per tant, la hipòtesi més viable, ara com ara, de la procedència del β -HCH seria la d'un ús abusiu en èpoques anteriors de plaguicides que contenien grans quantitats de β -HCH.

La millor acumulació del β -HCH en front del γ -HCH i la diferent capacitat de metabolitzar l'un i l'altre serien les característiques que associades a la presència de β -HCH al medi explicaria els nivells trobats al greix humà

7. Respecte Catalunya es detecten uns nivells superiors d'organoclorats al pla de Lleida, fins fa poc constaven com a àrees amb un gran nombre d'explotacions agràries de cereals i fruita dolça amb una indústria incipient i relacionada amb l'agricultura. Per conservar els aliments s'utilitzaren, i continuen utilitzant-se, una elevada quantitat de plaguicides encara que actualment la cura en la utilització és molt superior. Antigament les precaucions i les quantitats no eren tant primmirades, i les característiques dels organoclorats facilitaven llur acumulació, reflectida als resultats que continuen trobant-se a les mostres actuals
8. Els valors de tots els organoclorats estan d'acord amb els nivells detectats a Navarra i Itàlia, exceptuant el cas del β -HCH. Amb la resta d'Europa les similituds depenen més del país i el compost. Amb els països de l'Amèrica del Nord també es troben en el mateix cas de dependre de l'àrea i l'organoclorat mesurat. En qualsevol cas tots els compostos determinats es troben a Lleida a uns nivells molt alts respecte les àrees desenvolupades.
9. Les diferències entre els sexes són molt marcades amb l'HCB i el β -HCH, el p,p' -DDE també mostra una certa diferència i amb els altres no hi ha cap variació significativa. El metabolisme diferencial és la causa que s'apunta com a millor explicació per les concentracions distintes entre els dos sexes en el cas de l'HCB i el β -HCH. En el cas de l'HCB els resultats trobats a Flix amb els metabòlits corroborarien aquesta tendència. En el cas del β -HCH en diversos moments ha quedat reflectit la forta relació de la disposició espacial dels clors amb el metabolisme i l'acumulació (cas de l'edat i en front dels altres isòmers HCH). En canvi al p,p' -DDE es possible que estigui relacionada amb els efectes estrogènics que se li associen ⁷.
10. Clara dependència de l'edat *versus* els residus d'HCB, β -HCH i p,p' -DDE la resta no es correspon bé amb l'edat. Els altres organoclorats, a excepció del lindane, semblen tenir una relació amb l'edat però no és pot confirmar a partir de l'estudi estadístic realitzat.

9. ANNEX

9.1. DETERMINACIONS D'ORGANOCORATS A LA POBLACIÓ DE FLIX.

(Resum traduït dels dos escrits presentats amb els resultats obtinguts amb les mostres de Flix)

Des de 1982 a la Unitat de Toxicologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona i de l'Hospital Clínic de Barcelona, es comença a estudiar els nivells de diferents organoclorats a l'àrea de Barcelona ¹⁷⁹; als resultats obtinguts es detectà uns nivells d'HCB extremadament alts, 5ppm, en comparació als trobats a altres zones del món. A partir d'aquest moment neix un interès per aquest fungicida d'ampli ús cap als anys 60 i 70. En comprovar els nivells a altres àrees de Catalunya la situació de les concentracions de l'HCB estaven a uns valors d'ordre semblant als de Barcelona ^{2, 181, 184, 201}.

El projecte de l'IMIM per estudiar els efectes de les fàbriques de cloració afincades al terme municipal de Flix ens interessaven per la possibilitat d'estudiar una població altament exposada i relacionar els nivells d'HCB i metabòlits amb altres paràmetres. Els resultats d'aquesta investigació obtinguts fins ara, es publicaren: una primera part en un article a la revista *Environmental Health Perspectives* del gener de 1997 (volum 105, nombre 1, pp 78-83) i una segona part en un comunicat al "18th Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants" realitzat a Estocolm entre el 17 i 21 d'agost de 1998 i recollit al llibre d'actes *Halogenated Compounds, Dioxin '98* (volum 37).

METABOLISME DE L'HEXAÇLOROBENZÈ EN HUMANS: ASSOCIACIÓ ENTRE NIVELLS SÈRICS I ELS METABÒLITS URINARIS EN UNA POBLACIÓ ALTAMENT EXPOSADA.

JORDI TO-FIGUERAS, MARIA SALA, RAQUEL OTERO, CARMÉ BARROT, MARY SANTIAGO-SILVA, MIQUEL RODAMILANS, CARMÉ HERRERO, JOAN GRIMALT I JORDI SUNYER.

Article publicat en la revista *Environmental Health Perspectives*, January 1997, volum 105, nombre 1, pp 78-83 ²⁰

INTRODUCCIÓ

Al poble de Flix (Conca de Barberà Catalunya), vila rural de 5.000 habitants, s'ha dut a terme un projecte de recerca, a tots els nivells, sobre els efectes de l'HCB en la salut humana.

A pocs metres del poble es construí, fa quatre dècades, una factoria de compostos organoclorats. La gent de Flix ha estat exposada durant tot aquest temps a unes quantitats d'HCB aeri superiors a la mitjana. Aquest projecte ha estat utilitzat també per obtenir indicis sobre el metabolisme de l'HCB a l'home. Es recolliren mostres d'orina de 24 h d'individus d'aquesta població, es determinaren els metabòlits de l'HCB i es correlacionaren els resultats amb les concentracions sèriques de l'HCB.

MATERIAL I MÈTODES

Població estudiada. Un total de 615 persones de la població general (332 seleccionats a l'atzar i 283 voluntaris) proporcionaren mostres de sang i orina de 24 hores per a l'estudi a diversos nivells. Prèviament s'obtingueren els permisos per escrit de cada individu per a poder

ser inclosos en l'estudi. Se'ls passà un qüestionari on es requeria informació sobre la residència, ocupació, estil de vida i història mèdica. S'analitzaren els nivells d'organoclorats a les 615 mostres de sèrum. Un grup de 92 individus d'ambdós sexes, presos a l'atzar, fou seleccionat per a determinar els metabòlits de l'HCB en orina. Amb posterioritat s'afegiren a l'estudi vuit mostres d'orina de 24 h, quatre pertanyien als individus amb les concentracions de sèrum més baixes i les altres quatre a les concentracions sèriques més altes. Les mostres d'orina foren guardades a -70°C fins al moment de l'anàlisi.

Anàlisi dels organoclorats en sèrum. Els compostos organoclorats sèrics foren analitzats al Departament de Química del Medi Ambient (CID-CSIC). A 2 ml de cada mostra de sèrum se li afegí el patró 1,2,4,5-tetrabromobenzè; acidificaren el medi amb sulfúric concentrat i realitzaren tres extraccions amb un total de 7 ml d'*n*-hexà; procediren a la neteja de l'extracte amb àcid sulfúric concentrat i finalment la fase orgànica neta es redueix fins a 500 μl i fou analitzada per cromatografia de gasos. Es realitzà la determinació dels organoclorats: HCB, βHCH , *p,p'*-DDE i un conjunt de PCBs (28, 52, 101, 118, 153, 138 i 180).

La presència de cada organoclorat fou comprovada per cromatografia de gasos associat a un espectròmetre de masses.

Anàlisi dels metabòlits d'HCB en orina. Els metabòlits de l'HCB en orina foren analitzats a la Unitat de Toxicologia (Hospital Clínic, Facultat de Medicina). Després de la hidròlisi de l'orina, els conjugats pentaclorofenol i pentaclorofenil-N-acetil-L-cisteïna foren determinats com PCP i PCTB, respectivament. Després d'addicionar àcid ascòrbic (20 mg) a la mostra d'orina (4 ml) s'afegí un patró intern (aldrin) i fou digerida amb 2ml de sosa 2N durant 3h a 70°C . Després de refredar-se s'acidificà amb HCl ($\text{pH}=1$), els derivats foren extrets amb dos tandes de 5 ml de toluè cada una i els extractes del dissolvent foren concentrats fins a 0,5 ml. S'afegí diazoetà dissolt en èter dietílic, l'excés s'eliminà sota corrent de nitrogen i el dissolvent es concentrà fins a 0,1 ml. Se li addicionaren 2 ml d'*n*-hexà. La barreja resultant fou netejada amb àcid sulfúric. La fase orgànica fou separada i concentrada fins aproximadament uns 50 μl . Els metabòlits foren determinats per cromatografia de gasos.

La recerca d'altres metabòlits de l'HCB fou realitzada per cromatografia de gasos associada a un espectròmetre de masses (tetracloro-1,4-benzenditiol), sense la hidròlisi i derivatitzant (recerca del pentaclorotioanisol) i assaigs amb altres dissolvents alternatius per realitzar l'extracció (èter etílic) i altres processos de neteja alternatius (C^{18}). Les orines comercials contenien concentracions conegudes de PCP (Lyphochek, Biorad) i s'utilitzaren com a control de qualitat.

S'emprà la cromatografia de gasos unida a un espectròmetre de masses per confirmar la presència dels metabòlits determinats com a PCP i PCTB.

Anàlisi estadística. Perquè la distribució dels compostos organoclorats al sèrum i l'orina fos correcta, es transformaren al logaritme natural (\ln) per utilitzar-los en les anàlisis. Les concentracions dels organoclorats per sota del límit de detecció foren fixades a la meitat del límit de detecció. Models de regressió múltiples foren provats per valorar l'associació entre

els nivells d'HCB en sèrum i els seus metabòlits de l'orina mentre ajustessin per altres possibles variables. Els potencials factors de confusió examinats i inclosos en l'estudi foren: edat (en anys), índex de massa corporal (Kg/m^2) i el consum d'alcohol corrent. Els possibles efectes de confusió de les mesures d'altres organoclorats també foren provats. Els models de regressió foren estratificats per sexe incloent un terme d'interacció. Totes les anàlisis es realitzaren en SPSS.PC.

RESULTATS

L'estudi incloïa 100 individus (46 homes i 54 dones) amb una edat mitjana de 49,1 anys. L'HCB fou detectat en tots els sèrums amb uns valors compresos entre 1,1 i 953 ng/ml. Els nivells d'HCB foren superiors en mascles que en femelles, però les diferències no foren estadísticament significatives. D'entre els altres organoclorats analitzats els nivells de PCBs foren detectats en totes les mostres entre uns límits de 0,07 i 48,9 ng/ml. El β -HCH fou detectat en totes les mostres a excepció de 9 (8 homes i 1 dona), la seva variació es trobava des de 1,1 fins a 32,6 ng/ml i el *p,p'*-DDE fou detectat en totes les mostres a excepció de 3 (2 homes i 1 dona) i els seus límits estaven entre 0,7 i 67,4 ng/ml (taula 1).

Taula 1 Edat i nivells compostos organoclorats en sèrum dels individus participant a l'estudi

	Homes (n=46)	Dones (n=54)
Edat en anys (MA \pm DS)	48,8 \pm 18,9	49,2 \pm 18,3
HCB (ng/ml)		
Mitjana (rang)	71,82 (1,1 - 953,0)	18,84 (3,7 - 92,3)
Mitjana geomètrica	18,7	15,1
β HCH (ng/ml)		
Mitjana (rang)	4,11 (1,1 - 22,7)**	7,08 (1,1 - 32,6)
Mitjana geomètrica	0,95	3,46
<i>p,p'</i> DDE (ng/ml)		
Mitjana (rang)	6,74 (0,7 - 67,4)	6,41 (0,7 - 28,0)
Mitjana geomètrica	2,98	3,76
PCBs (ng/ml)		
Mitjana (rang)	4,49 (0,49 - 48,9)*	2,93 (0,07 - 13,8)
Mitjana geomètrica	2,94	2,03

MA \pm DS mitjana aritmètica \pm desviació estàndard

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

El PCP fou detectat en totes les orines analitzades i els valors variaven entre 0,58 i 13,9 μg per 24 h d'excreció (mitjana \pm desviació estàndard, 2,52 \pm 2,05; mitjana geomètrica; 2,05). Solament una mostra presentà una concentració superior a 9 ng/ml, que fou considerada com a valor de referència (límit normal superior) per PCP en orina d'acord amb Wrbitzky *et al.*²⁰². PCTB (suma de tots els metabòlits que després de la hidròlisi donen lloc a PCTB i el PCTB lliure no conjugat) fou també detectat en totes les orines amb valors compresos entre 0,17 i 84 μg eliminat en 24 h (mitjana \pm desviació estàndard, 3,47 \pm 10,8; mitjana geomètrica, 1,39). A causa d'una manca de referències de límits per aquests derivats, els valors prèviament publicats sobre la població general de Barcelona foren utilitzats com valors basals i la

concentració més alta trobada en aquesta revisió fou de 4,5 ng/ml ²¹, aquest valor fou emprat com a límit superior de la normalitat. Vuit de les mostres d'orina de la població estudiada excediren el límit d'acord amb aquest criteri.

Les mostres amb un PCTB total superior a 5 ng/ml presentaren traces de PCTB lliure. El rang de valors fou entre el 3 i el 31,9% del PCTB total. Altres metabòlits majoritaris de l'HCB trobats als rosegadors, com el tetraclorobenzè, tetracloro-1,4-benzenditiol, tetracloro-1,4-hidroquinona, pentaclorotioanisol i pentaclorobenzè, no pogueren ser detectats a l'orina a concentracions per sobre de 0,2 ng/ml.

La forma de relació no fou completament lineal. A nivells baixos d'HCB els valors de PCP foren més alts que els de PCTB, mentre a nivells alts d'HCB les concentracions de PCTB foren més altes que les de PCP. Per tant, el quocient PCTB/PCP en orina podria estar relacionat amb l'HCB sèric. A més a més, ln(PCTB/PCP) i ln(HCB) tenien una correlació lineal. La fracció PCTB/PCP era més baixa i més alta que la unitat per concentracions d'HCB per sota o per sobre de 32 ng/ml, respectivament.

Els resultats de la regressió lineal múltiple es mostren a la taula 2. Un increment d'1ng/ml d'HCB en sèrum produïa un increment estadísticament significatiu de PCTB urinari en ambdós sexes. L'associació fou més forta en homes que en dones ($p < 0,05$ per interacció), tant si es consideraven tots els individus, com si es consideraven solament els individus amb l'HCB baix ($p < 0,01$). No s'assajaren diferències entre sexes en l'associació a alts nivells d'HCB donat el petit nombre de dones en el grup.

Taula 2. Canvis ($\mu\text{g/orina de 24h}$) i el 95% dels clors de PCTB i PCP per cada increment de 1 ng/ml d'HCB en sèrum per tots els individus i estratificats per nivells d'HCB

	Homes	Dones
Tots els individus		
PCTB	2,12 (1,82 - 2,44)*	0,67 (0,33 - 1,09)*
PCP	0,63 (0,34 - 0,95)*	-0,08 (-0,51 - 1,23)
HCB < 32 ng/ml		
PCTB	1,95 (1,41 - 2,58)*	0,79 (0,33 - 1,39)*
PCP	0,54 (-0,15 - 2,27)	0,20 (-0,18 - 2,80)
HCB > 32 ng/ml		
PCTB	2,09 (1,15 - 3,33)*	_a
PCP	0,77 (0,45 - 1,16)*	_a

^a_{n=5}

* $p < 0,01$

L'associació entre HCB i PCP fou menys consistent (R^2 fou de 0,78 en el model de regressió amb PCTB i fou reduït a 0,19 en el model de regressió amb PCP). L'associació solament passà en homes i a nivells alts d'HCB. La inclusió de l'edat, l'índex de massa corporal i el consum d'alcohol en els models no varià els resultats de més amunt, i tampoc la inclusió d'altres organoclorats (HCH, *p,p'*-DDE PCBs).

DISCUSSIÓ

Els valors d'HCB sèric trobats a la gent de Flix són significativament més alts que els trobats en altres estudis Europeus i d'USA^{188, 203}, incloent els trobats en una recent revisió de la població de Barcelona¹⁹⁹. Altres organoclorats presents com el *p,p'*-DDE i el β -HCH no foren particularment alts comparats amb aquests altres estudis. Això indica que a Flix hi ha una exposició a HCB particular però no una exposició general a organoclorats.

Aquesta concentració d'HCB sèric elevada no es va reflectir amb un increment notable en l'excreció per via urinària de PCP. Concentracions per sobre de 9 ng/ml només es trobaren en una mostra. Aquestes observacions contradiuen la hipòtesi segons la qual la formació de PCP constitueix la principal via catabòlica de l'HCB¹⁹ i mostra que la hidroxilació de l'HCB, produint PCP en humans, és molt petita en comparació amb l'acumulació d'HCB. Per una altra part, alguns PCP en orina poden augmentar pel PCP present a les fustes, que seria absorbit i eliminat inalterat o conjugat amb àcid glucurònic. El quocient PCTB/PCP en els subjectes amb un nivell d'HCB baix i la dèbil associació entre PCP i HCB reforça aquesta possibilitat.

Els individus, amb una dosi interna d'HCB elevada (>32 ng/ml de sèrum), presentaren uns nivells de metabòlits sulfurats més alts que de PCP. Aquestes observacions mostren que la conjugació d'HCB amb glutatió, deixant de banda la formació dels metabòlits sulfurats hidrosolubles, és quantitativament més important que la hidroxilació i la formació de metabòlits fenòlics. Això és evident als individus amb nivells alts d'HCB pels quals el quocient PCTB/PCP (>1) no es pot confondre amb PCP exogen com en el cas dels individus amb un HCB baix. Els metabòlits urinaris que es transformen en PCTB després de la hidròlisi alcalina són, amb tota probabilitat, el pentaclorofenil-N-acetil-L-cisteïna i els seus derivats. No obstant, la presència d'altres metabòlits conjugats, estretament relacionats, no pot ser totalment exclosa. Aquests resultats confirmen un informe anterior que mostrava la presència d'un derivat sulfurat en l'orina humana valorat com a PCTB²¹. El PCTB urinari pot també augmentar per la ingestió i el metabolisme de fungicides amb pentacloronitrobenzè (quintozè), però no s'ha informat de l'exposició a aquest compost a la població d'aquest estudi. Per un altra banda, l'associació entre PCTB i HCB suggereix clarament que la majoria de PCTB en orina augmenta pel metabolisme de l'HCB.

En algunes de les mostres es detectaren PCTB lliure al processar-les sense la realització de la hidròlisi alcalina. Això suggereix que una menor part del mercapturat pot patir *in vivo* trencament de la unió C-S i donar lloc a PCTB lliure. Aquest camí ha estat clarament documentat en rosegadors^{204, 205} però no pot ser descartada la possibilitat d'una certa hidròlisi espontània, per acció bacteriana durant la col·lecció de l'orina, o la possibilitat d'un trencament per acció de l'acidificació del medi.

Amb aquests resultats es descobrí una estreta relació entre el PCTB urinari i l'HCB sèric, cosa que suggereix una biotransformació entre els dos compostos, la qual es veu poc afectada per les modificacions de l'activitat enzimàtica. Aquests resultats estan reforçats pel fet que els

2 paràmetres (HCB sèric i PCTB en orina) foren analitzats i quantificats per 2 laboratoris independents. L'afegit de vuit individus amb valors extrems a l'anàlisi d'individus seleccionats a l'atzar no modifica cap dels resultats trobats.

L'excreció dels conjugats sulfurats en orina mostra una diferència relacionada amb el sexe: els homes eliminen més PCTB que les dones. Això podria reflectir algunes diferències vinculades amb el sexe incloent, possiblement, una millor eficiència del metabolisme de l'HCB en homes. La confirmació d'aquests resultats requereix més investigacions, les quals són difícils de realitzar en humans, però els resultats estan en concordança amb alguns estudis fets en poblacions exposades a HCB ambiental, el qual ha estat trobat a altes concentracions corporals a les dones^{177, 186}. Diversos estudis en rates han mostrat diferències relacionades amb el sexe en el metabolisme juntament amb l'elevada susceptibilitat de les femelles a la porfíria induïda per HCB^{206, 207}, però no es té coneixement d'un mecanisme que vinculi les dues coses. Entre les rates es descobrí una altra diferència vinculada amb el sexe de l'animal, les femelles eliminaven pentaclorofenil-N-acetil-L-cisteïna amb més eficiència que els mascles^{22, 208}. Les diferències apareixen després d'haver tractat les rates amb HCB o pentacloronitrobenzè, però també apareixen després de sotmetre els animals a una dosi directa de pentacloro-N-acetil-L-cisteïna. Com a conseqüència, les diferències no originen una diferent velocitat de formació dels derivats cisteïnics finals, però en un mecanisme de secreció renal depenen del sexe, particularment desenvolupat en rates femelles²⁰⁸. L'existència de mecanismes similars en altres espècies que no siguin rates, no ha estat descrit.

La relació entre metabòlits d'HCB i la toxicitat encara no és clara. El metabolisme oxidatiu del citocrom P450 està implicat en diversos processos tòxics generats per l'HCB, especialment hipotiroidisme²⁶ i porfíria^{28, 31} en estudis crònics en rosegadors.

Els resultats mostren un baix rendiment de PCP urinari, confirmant la pobra eficiència del metabolisme oxidatiu de l'HCB a l'home. Tenint en compte la cinètica d'acumulació de l'HCB en teixits adiposos i l'elevat índex del quocient teixit adipós/sang^{194, 199}, és evident que solament una molt petita fracció de l'HCB corporal és metabolitzat a derivats fenòlics i eliminat per orina. Això és compatible amb un possible important paper d'aquest metabolisme oxidatiu menor en la toxicitat de l'HCB, però encara manquen estudis mecanístics concloents. Diferencialment, la formació dels conjugats cisteïnics són probablement detoxificants, i la seva eficiència en individus amb un elevat nivell d'HCB sèric indica probablement el principal paper protector contra la toxicitat de l'HCB. L'associació trobada entre l'HCB del sèrum i els metabòlits urinaris per primera vegada a l'home mostra que aquests derivats sulfurats, determinats com a PCTB, són un bon marcador urinari de la dosi interna de l'HCB i el metabolisme mediat pel glutatió. L'anàlisi de les femtes en la mateixa població està sota estudi, i proporcionarà, finalment, una aproximació més completa a la cinètica de l'HCB en humans.

ELIMINACIÓ D'HEXAÇLOROBENZÈ I METABÒLITS PER FEMTA I ORINA EN UNA POBLACIÓ ALTAMENT EXPOSADA

J. TO-FIGUERAS, C. BARROT, M. SALA, R. OTERO, M. SILVA, J. GRIMALT, J. SUNYER, M. D. OZALLA, C. HERRERO, M. RODAMILANS I J. CORBELLA.

18th Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants, Stockholm, Sweden, august 17-21, 1998. Otrganohalogen Compounds. Dioxin '98 volum 37 pp 385-388¹⁸

Dintre del mateix projecte es processaren les femtes, buscant els mateixos metabòlits que en l'orina i a més determinant la concentració d'HCB com a tal.

INTRODUCCIÓ

Molts pocs estudis han estat dirigits a la recerca de la cinètica de l'HCB en humans, aquest projecte ha estat utilitzat per obtenir més informació sobre la disposició i metabolisme de l'HCB. En estudis previs ²⁰ s'ha descrit una associació entre els nivells d'HCB en sèrum i l'eliminació per orina de derivats sulfurats que després d'hidròlisi donaven lloc a pentaclorotiobenzè (PCTB).

En el present treball s'ha descrit l'anàlisi d'HCB i els seus metabòlits en femtes a la mateixa població per obtenir una aproximació més completa sobre el patró d'excreció d'HCB en humans.

MATERIAL I MÈTODES

Les femtes de 40 persones, de les quals prèviament se'ls havia analitzat els nivells d'HCB en sèrum i els seus metabòlits en orina, foren analitzades. Entre aquests subjectes hi havia 25 homes i 15 dones amb una edat mitjana de 47 i 42,6 anys respectivament. Les femtes foren pesades i digerides sota corrent de nitrogen amb 4 ml de NaOH 2N a 70°C durant 4 h. L'àcid ascòrbic i l'aldrin (com patró intern) foren afegits a la barreja. D'aquesta hidròlisi alcalina en resultà PCP i PCTB lliure. Després de refredar-se s'acidificà el medi amb HCl concentrat, l'HCB i els seus metabòlits foren extrets amb dos tandes de 5 ml de benzè; els extractes amb dissolvent foren concentrats a 0,5 ml i tractats amb 0,5 ml de diazoetà dissolt en dietil èter. Després de derivatitzar (30 min a la foscor) l'excés de diazoetà fou eliminat sota corrent de nitrogen, l'extracte del dissolvent fou concentrat fins a 0,1 ml i se li afegiren 2 ml d'*n*-hexà. La barreja resultant fou netejada amb H₂SO₄, la fase orgànica fou separada. Concentrada fins a 25 µl l'HCB i els derivats etílics de PCP i PCTB foren analitzats per GLC (HP 5890 II) amb un detector de captura electrònica amb ⁶³Ni. La recuperació d'HCB, PCP i PCTB fou assajada amb femtes a les quals s'addicionà quantitats conegudes del plaguicida i els metabòlits, els rangs anaren entre el 88% i el 109%. L'orina fou analitzada prèviament amb un mètode similar al descrit a l'article anterior ²⁰. L'HCB en sèrum fou analitzat en el Departament de Química Ambiental (CID-CSIC) per GLC/ECD després de tractar el sèrum amb sulfúric ²⁰.

RESULTATS

Totes les femtes analitzades contenien HCB inalterat amb uns valors compresos entre 10 i 2300 ng/g (concentracions calculades en base el pes sec); mitjana aritmètica \pm desviació estàndard: 458 ± 620 . Per una altra banda a 9 de les orines analitzades se'ls detectà HCB inalterat a nivells superiors a 0,5 ng/ml. La concentració d'HCB en femtes correlaciona fortament amb l'HCB sèric ($R^2 = 0,87$; $p < 0,0001$). El pentaclorofenol (PCP) fou detectat solament en un 40% de les mostres (límits: 3 - 22 ng/g; mitjana aritmètica \pm desviació estàndard: $5,95 \pm 5,5$) i el pentaclorotiobenzè (PCTB) al 34% (concentracions entre 3 - 200 ng/g; mitjana aritmètica \pm desviació estàndard: 24 ± 48 ng/g). PCP i PCTB havien estat detectats al 100% de les orines prèviament analitzades. Altres metabòlits coneguts d'HCB en rosegadors (tetraclorohidroquinona, tetracloro-1,4-benzentiol) no pogueren ser detectats ni en femtes ni en orines.

DISCUSSIÓ

Tot aquest grup de resultats suggereix un patró d'eliminació d'HCB en humans amb una major eliminació de compostos no metabolitzats per la femta. Aquestes troballes en humans estan d'acord amb estudis realitzats en macacos de la Índia (*Macaca*) on la major part d'HCB eliminat en femta eren derivats del plaguicida²⁰⁹. La correlació trobada entre HCB en femtes i HCB en sèrum suggereix un equilibri cinètic amb poques variacions degudes a l'HCB dels aliments i no absorbit. Això està en concordància amb altres observacions indicatives d'una exposició a HCB per via aèria com a principal font d'entrada²¹⁰.

Alguns autors han suggerit que l'eliminació fecal d'HCB es produeixi principalment per transferència directa del producte químic al llarg de l'intestí via sistema limfàtic i no via secreció biliar²¹¹. Això podria induir fàcilment un equilibri entre dipòsits de greix i excreció fecal. Els nostres resultats, mostren uns nivells relativament alts d'HCB en femtes i una estreta correlació sèrum/femta tendria a reforçar aquest punt de vista.

Tal com s'espera dels compostos lipòfils, l'HCB no metabolitzat no sembla que sigui eliminat per orina. El metabolisme, encara que mostri una pobra eficàcia, eliminaria per l'orina el conjugat PCP i un derivat cisteínic (probablement el S-pentaclorofenil-N-acetil-L-cisteïna) que després de la hidròlisi en resultaria PCTB²². L'orina sembla ser la principal ruta d'eliminació d'aquests metabòlits des que ells no han pogut ser detectats en totes les femtes analitzades i alguns cops només s'han trobat en quantitats traça. Una estimació aproximada de dipòsits d'HCB en teixit adipós pot ser calculada des dels nivells sèrics i coneixent el coeficient de partició adipós/sèrum.

Això mostra que tots els metabòlits produïts estan a concentracions molt baixes comparats amb la dosi d'HCB intern. Això és particularment evident pel PCP, el qual presenta nivells baixos a les femtes i a l'orina. Aquesta situació suggereix una relativa baixa eficiència de la via oxidativa de l'HCB. Per una altra banda, la conjugació amb glutatió i la formació d'àcid mercaptúric sembla ser la principal via als casos amb una dosi interna alta d'HCB,

l'aclariment supera la formació de derivats hidroxilats. Aquesta és una de les primeres oportunitats de l'estudi cinètic d'HCB en una població humana altament exposada. Els informes posteriors presentaran l'estat de salut de la població i els possibles efectes adversos de l'HCB.

9.2. ANÀLISI DEL PLAGUICIDA LINDANE

INTRODUCCIÓ

Es coneix amb el nom de lindane la barreja comercial emprada sobre certs conreus i que conté com a principi actiu una barreja dels isòmers d'hexaclorociclohexà. El majoritari és el γ -HCH amb un 99% del total, segons la llei de 1976. A part del principi actiu, també conté una matèria inert barrejada que pot variar segons la casa, el més corrent és el talc o el guix.

S'aplica directament sobre el terra dels conreus. Evitant una major dispersió per l'aire.

L'elevada quantitat de β -hexaclorociclohexà present en les mostres de greix es considera deguda a una elevada quantitat d'aquest isòmer al lindane en front de la resta, sense contar amb el γ -hexaclorociclohexà.

Per aquest motiu s'ha volgut analitzar el plaguicida i confirmar-ne la composició d'hexaclorociclohexà.

PROCESSAT

Material i reactius

REACTIUS:

- Toluè per a anàlisi (Merck)
- Aldrin

MATERIAL:

- Tubs de vidre Pyrex
- Matràs de 20ml Pyrex
- Tub cònic Pyrex
- Pipetes de vidre de 10ml
- Bany maria Tectron S-473.200 de Selecta
- Centrífuga de Selecta
- Cromatògraf HP5890 sèrie II Hewlett Packard
- Columna SPBTM-5
- Integrador 3396A Hewlett Packard
- Balança Metler PJ300

Mètode

S'han pesat 0,05 g de lindane, s'han dipositat en un tub de rosca on s'hi han afegit 5 ml de toluè. S'ha escalfat a 60°C durant 20 min i s'ha remenat el tub cada 10 min. Passat el període

s'ha centrifugat a 1.300 rpm durant 2 min. i s'ha separat el precipitat del sobrenedant. S'ha procedit a repetir el procés d'extracció del precipitat amb 5 ml més de toluè i escalfant a 60°C durant 20 min 3 cops més. S'han unit els quatre sobrenedants en un matràs de 20 ml.

Una part alíquota de l'extracte s'ha procedit a diluir-la 100 vegades i emprar-la per calcular la quantitat de β -HCH i γ -HCH present al plaguicida.

Per realitzar l'anàlisi cromatogràfica s'ha procedit a dispensar en un tub cònic 100 μ l de l'extracte diluït i 100 μ l d'una solució d'aldrin 1ppm.

Les condicions cromatogràfiques han estat les mateixes descrites anteriorment per determinar els plaguicides organoclorats en mostres humanes (figura 5.9.).

VALORACIÓ DEL PLAGUICIDA LINDANE

El plaguicida conté: com a matèria inert guix i com a principi actiu: un 2% de lindane i una quantitat no detectable de β -HCH.

Amb els resultats obtinguts s'ha confirmat la no presència del β -HCH a nivells detectables en el plaguicida.

De totes formes no es explicatiu dels elevats nivells de β -HCH als greixos humans. Tampoc no es factible de negar una certa participació a mantenir aquestes concentracions, malgrat que molt probablement la principal font ambiental de β -HCH sigui una antiga utilització tant de β -HCH com a plaguicida, com a impuresa d'altres productes sintètics.

10. BIBLIOGRAFIA

10. BIBLIOGRAFIA

1. E. Pramauro. Els pesticides i el medi ambient. Universitat de València Servei de Publicacions, 1990.
2. M. Camps, J. Planas, J. Gómez-Catalán, M. Sabroso, J. To-Figueras and J. Corbella. "Organochlorine residues in human adipose tissue in Spain: Study of an agrarian area". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1989; 42:195-201.
3. IARC. Occupational exposure in insecticide application and some pesticides. Lyon, France: IARC, 1991. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; vol 53.
4. M. J. Coye, J. A. Lowe and K. J. Maddy. "Biological monitoring of agricultural workers exposed to pesticides: II. Monitoring of intact pesticides and their metabolites". *Journal Occupational Medicine* 1986; 28(8):628-636.
5. R. M. Margalef. Ecología. Barcelona: Omega S.A., 1986.
6. Cassarett & Doull's. Toxicology the basic science of poisons. (5 ed.) United States: Curtis D. Klaassen, 1996.
7. E. Dewailly, S. Dodin, R. Verreault, P. Ayotte, L. Sauve, J. Morin and J. Brisson. "High organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer". *Journal of National Cancer Institute* 1994; 86(3):232-234.
8. M. S. Wolff, P. G. Toniolo, E. W. Lee, M. Rivera and N. Dubin. "Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer". *Journal National Cancer Institutud* 1993; 85(8):648-52.
9. M. Mazza and D. Jullien. El hexaclorobenzeno: procesos generadores y métodos de analisis en el medio ambiente. Hexaclorobenzeno: Libro de Actas Primeras Jornadas Nacionales. Barcelona: Promocions i Publicacions Universitaries i Academia de Ciencies Mediques de Catalunya i Balears, 1988: 27-42.
10. P. Tobin. Known and potential sources of hexachlorobenzene. In: C. R. Morris & J. R. P. Cabral, Hexachlorobenzene proceeding of an International Symposium. Lyon: IARC Scientific Publication, 1986: 3-11. (International Agency Research Cancer, ed. vol 77).
11. F. S. Jacoff, R. Scarberry and D. Rosa. Source assessment of hexachlorobenzene from the organic chemical manufacturing industry. In: C. R. Morris & J. R. P. Cabral, Hexachlorobenzene proceeding of an International Symposium. Lyon: IARC Scientific Publication, 1986: 31-37. (International Agency for Research on Cancer, ed. vol 77).

12. T. Mill and W. Haag. The environmental fate of hexachlorobenzene. In: C. R. Morris & J. R. P. Cabral, Hexachlorobenzene proceeding of an International Symposium. Lyon: IARC Scientific Publication, 1986: 61-66. (International Agency for Research on Cancer, ed. vol 77).
13. D. W. Yesair, P. I. Feder, A. E. Chin, S. J. Naber, T. Kuiper-Goodman, C. Siegel-Scott and P. E. Robinson. Development, evaluation and use of pharmacokinetic model for hexachlorobenzene. In: C. R. Morris & J. R. P. Cabral, Hexachlorobenzene proceeding of an International Symposium. Lyon: IARC Scientific Publication, 1986: 297-317. (International Agency for Research on Cancer, ed. vol 77).
14. C. Conde. Compuestos organoclorados en leche materna. Hexaclorobenzeno: Libro de Actas Primeras Jornadas Nacionales. Barcelona: Promocions i Publicacions Universitaries i Academia de Ciencies Mediques de Catalunya i Balears, 1988: 67-72.
15. J. A. Pérez de Ciriza, A. Samanes, J. E. Olivera, C. García, R. Elcarte and C. Conde. Estudio de plaguicidas organoclorados en leche materna de Navarra. Hexaclorobenzeno: Libro de Actas Primeras Jornadas Nacionales. Barcelona: Promocions i Publicacions Universitaries i Academia de Ciencies Mediques de Catalunya i Balears, 1988: 95-106.
16. M. A. Sienna, L. Jiménez de Andres, J. Oyauri, C. Beltrán and P. Alandete. Equipos de atención primaria y su relación con el medio ambiente: hexaclorobenzeno en leche materna. Hexaclorobenzeno: Libro de Actas Primeras Jornadas Nacionales. Barcelona: Promocions i Publicacions Universitaries i Academia de Ciencies Mediques de Catalunya i Balears, 1988: 107-110.
17. J. To-Figueras, C. Barrot, F. Sabater, J. Gómez-Catalán, A. Ferrer, M. Rodamilans and J. Corbella. Nuevos marcadores de dosis interna de hexaclorobenzeno. 2º Biocongres tox. Sevilla: Revista Toxicologica, 1993: 54-55.
18. J. To-Figueras, C. Barrot, M. Sala, R. Otero, M. Silva, J. Grimalt, J. Sunyer, M. D. Ozalla, C. Herrero, M. Rodamilans and J. Corbella. Elimination of hexachlorobenzene and metabolites by feces and urine in a highly exposed human population. In: 18th Symposium of chlorinated and related compounds. Dioxin 98, ed. Toxicology. Endocrine disruption. Metabolism and kinetics. Stockholm: Swedish Environmental Protection Agency, 1998: 385-388.
19. G. Koss, A. Reuter and W. Koransky. Excretion of metabolites of hexachlorobenzene in rat and man. In: C. R. Morris & J. R. P. Cabral, Hexachlorobenzene proceeding of an International Symposium. Lyon: IARC Scientific Publication, 1986: 261-265. (International Agency for Research on Cancer, ed. vol 77).

20. J. To-Figueras, M. Sala, R. Otero, C. Barrot, M. Santiago-Silva, M. Rodamilans, C. Herrero, J. Grimalt and J. Sunyer. "Metabolism of hexachlorobenzene in humans; association between serum levels and urinary metabolites in highly exposed population". *Environmental Health Perspectives* 1997; 105(1):78-83.
21. J. To-Figueras, J. Gómez-Catalán, M. Rodamilans and J. Corbella. "Sulphur derivative of hexachlorobenzene in human urine". *Human & Experimental Toxicology* 1992; 11:271-273.
22. J. To-Figueras, J. Gómez-Catalán, C. Barrot, M. Rodamilans and J. Corbella. "Disappearance and sex-dependent excretion of S-pentachlorophenyl-N-acetyl-L-cysteine in the rat". *Pharmacology & Toxicology* 1995; 77:412-413.
23. J. To-Figueras, J. Gómez-Catalán, M. Rodamilans and J. Corbella. "Studies on sex differences in excretion of sulphur derivatives of hexachlorobenzene and pentachloronitrobenzene by rats". *Toxicology Letters* 1991; 56:87-94.
24. G. A. Szymczynski, S. M. Waliszewski, M. Tuszewski and P. Pyda. "Chlorinated pesticide levels in human adipose tissue in the district of Poznan". *Journal Environmental Science Health A* 1986; 21:5-14.
25. A. B. Smith, J. Schlömer, L. K. Lowry, A. W. Smallwood, R. N. Lingo and S. Tanaka. "Metabolic and health consequences of occupational exposure". *British Journal Industrial Medicine* 1982; 39:361-369.
26. J. A. van Raaij, K. L. van der Berg and W. R. Notten. "Hexachlorobenzene and its metabolites pentachlorophenol and tetrachlorohydroquinone: interaction with thyroxine binding sites of rat thyroid hormone carriers *in vivo* and *in vitro*". *Toxicology Letters* 1991; 59:101-107.
27. C. den Besten, M. H. J. Bennik, I. Bruggeman, P. Schielen, F. Kuper, A. Brouwer, J. H. Koeman, J. G. Vos and P. J. Van Bladeren. "The role of oxidative metabolism in hexachlorobenzene-induced porphyria and thyroid hormone homeostasis: a comparison with pentachlorobenzene in a 13-week feeding study". *Toxicology and Applied Pharmacology* 1993; 119:181-194.
28. B. van Ommen, W. Hendriks, J. G. M. Bessems, G. Geesink, F. Muller and P. J. van Bladeren. "The relation between the oxidative biotransformation of hexachlorobenzene and its porphyrinogenic activity". *Toxicology and Applied Pharmacology* 1989; 100:517-528.
29. H. Merk, K. Bolsen, R. Lissner and G. Goerz. Hexachlorobenzene alteration of benzo[α]pirenemetabolism in porphyria and non-porphyrin rats. In: C. R. Morris & J. R. P. Cabral, Hexachlorobenzene proceeding of an International Symposium. Lyon: IARC

Scientific Publication, 1986: 461-463. (International Agency for Research on Cancer, ed. vol 77).

30. T. Kuiper-Goodman and D. L. Grant. Subchronic toxicity of hexachlorobenzene in the rat clinical, biochemical, morphological and morphometric findings. In: C. R. Morris & J. R. P. Cabral, Hexachlorobenzene proceeding of an International Symposium. Lyon: IARC Scientific Publication, 1986: 343-346. (International Agency for Research on Cancer, ed. vol 77).

31. G. D. Sweney, D. Basford and F. Krestynski. The role of contaminants in hexachlorobenzene toxicity. In: C. R. Morris & J. R. P. Cabral, Hexachlorobenzene proceeding of an International Symposium. Lyon: IARC Scientific Publication, 1986: (International Agency Research Cancer, ed. vol 77).

32. J. G. Vos. Immunotoxicity of hexachlorobenzene. In: C. R. Morris & J. R. P. Cabral, Hexachlorobenzene proceeding of an International Symposium. Lyon: IARC Scientific Publication, 1986: (International Agency Research Cancer, ed. vol 77).

33. Matsumura. Toxicology of insecticides. London and New York: Plenum press, 1975.

34. C. A. Edward. Environmental pollution by pesticides. Plenum Press, 1973. Environmental Science Research; vol 3.

35. D. W. Kennedy, S. D. Aust and J. A. Bumpus. "Comparative biodegradation of alkyl insecticides by the white rot fungus, *Phanerochaete chrysosporium* (BKM-F-1767)". *Applied and Environmental Microbiology* 1990; 56(8):2347-53.

36. L. Marruecos, S. Nogué and J. Nolla. Toxicología clínica. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica S.A., 1993.

37. K. A. Criswell, E. L. Stuenkel and R. Loch-Carusio. "Lindane increases intracellular calcium in rat myometrial smooth muscle cells through modulation of inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive stores". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1994; 270(3):1015-1024.

38. A. Ferrer and R. Cabral. "Epidemias profesionales por plaguicidas: mecanismos de producción - mecanismos de prevención". *Revista de Toxicología* 1994; 11:61-64.

39. J. A. Pulido, N. del Hoyo and M. A. Pérez-Albarsanz. "Effects of lindane on the glucose metabolism in rat brain cortex cells". *Life Sciences* 1990; 47(13):1099-1107.

40. H. Mussalo-Rauhana, E. Hasanen, H. Pyysalo, K. Antervo, R. Kauppila and P. Panzar. "Occurrence of β -hexachlorocyclohexane in breast cancer patients". *Cancer* 1990; 66(10):2124-2128.
41. A. Schecter, M. S. Wolff, P. Toniolo, L. C. Dai and L. T. B. Thuy. Apilot case control study of breast cancer and DDT/DDE serum levels in women living in the north of Vietnam. In: 16th Symposium on chlorinated dioxin and related compounds, Human exposure. Human health risk assessment. Amsterdam: Dioxin'96 Conference Office University of Amsterdam, 1996: 355-359. (Organohalogen Compounds; vol 30).
42. W. Tordoir and N. J. van Sittert. Organochlorines. In: Toxicology. Ireland: 1994: 51-57. (Elsevier Science Ireland; vol 91).
43. J. Pius, T. Shivanandappa and M. K. Krishnakumar. "Protective role of vitamin A in the male reproductive toxicity of hexachlorocyclohexane (HCH) in the rat". *Reproductive Toxicology* 1990; 4(4):325-30.
44. A. M. Attia, M. H. Mostafa, S. A. Soliman, A. H. El Sebae, K. O. Nonaka, B. Withyachumnarnkul and R. J. Reiter. "The organochlorine insecticide 1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane (lindane) but not 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane (DDT) augments the nocturnal increase in pineal N-acetyltransferase activity and pineal serum melatonin levels". *Neurochemical Research* 1990; 15(7):673-80.
45. J. Llorens, C. Sunol and J. M. Tusell. "Microcomputer adaption of the wheel-shaped activity monitor: effects of lindane". *Pharmacological Biochemical Behavior* 1990; 35(4):1003-1006.
46. R. Gayatri and S. Chatterjee. "Phosphatase activities in pesticide-treated growing and developing cells of *Dictyostelium discoideum*". *Journal Applied Toxicology* 1993; 13(4):297-300.
47. A. L. Alford-Stevens. "Analyzing PCBs. Basic information about PCBs and how they are identified and measured". *Environmental Science Technology*. 1986; 20(12):1194-1199.
48. C. J. George, G. F. Bennett, D. Simeneaux and W. J. George. "Polychlorinated biphenils a toxicological review". *Journal of Hazardous Materials* 1988; 18:113-144.
49. G. Clayton and F. Clayton. Halogenated cyclic hidrocarbons. In: Patty's industrial hygiene and toxicology. New York: 1981: 3645-3669. (vol 2B).

50. L. M. Hernández, M. A. Fernández, B. Jiménez, M. J. González and J. F. García. "Organochlorine pollutants in meat and cow's milk from Madrid, Spain". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1994; 52:246-253.
51. OMS WHO. IPCS (international program on chemical safety) Polychlorinated Biphenyls and Terphenyls. (2 ed.) Geneva: World Health Organization, 1993:682. World Health Organization, ed. Environmental Health Criteria; vol 140.
52. "Noticias sobre productos químicos". *RIPQPT Boletín* 1985; 7(2):20-25.
53. "Bifenilos policlorados (BPC)". *RIPQPT Boletín* 1986; 7(4):21.
54. K. Kannan, S. Tanabe, H. T. Quynh, N. D. Hue and R. Tatsukawa. "Residue pattern and dietary intake of persistent organochlorine compounds in foodstuffs from Vietnam". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1992; 22:367-374.
55. D. V. Weseloh, P. Mineau and J. Struger. "Geographical distribution of contaminants and productivity measures of errin gulls in the Great Lakes: Lake Erie and connecting channels 1978/79". *Sciences Total Environmental* 1990; 91:141-159.
56. S. Safe. "Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-furans (PCDFs) and related compounds: Environmental and mechanistic consideration which support the development of Toxic Equivalence Factors (TEFs)". *Crit. Rev. Toxicol.* 1990; 21:51-88.
57. A. Kornel and C. Rogers. "PCB destruction: a novel dehalogenation reagent". *Journal of Hazardous Materials* 1985; 12:161-176.
58. M. R. Harkness, J. B. McDermott, D. A. Abramowicz, J. J. Salvo, W. P. Flanagan, M. L. Stephens, F. J. Mondello, R. J. May, J. H. Lobos and K. M. Carroll. "In situ stimulation of aerobic PCB biodegradation in Hudson River sediments". *Science* 1993; 259:503-7.
59. F. Conso. "Evaluation du risque pour l'homme des polychlorobiphényles (P.C.B.), des polychlorodibenzoxines et des polychlorodibenzofuranes". *Arch. Mal. Prof.* 1986; 47(1): 27-34.
60. "Las incineradoras definitivas". *Investigación y Ciencia* 1995, Noviembre; :108.
61. M. Maroni, A. Columbi, G. Arbosti, S. Cantoni and V. Foa. "Occupational exposure to polychlorinated biphenyls in electrical workers II. Health effects". *Br. Journal Int. Med.* 1981; 38(1):55-60.

62. J. J. Boyer, C. J. Kokoski and P. M. Bolger. "Role of FDA in establishing tolerable for dioxin and PCBs in aquatic organisms". *Journal Toxicology Environmental Health* 1991; 33:93-101.
63. A. Pines, S. Cucos, O. Graftstein and C. Lemesch. "Changing patterns of cow's milk contamination with organochlorine compounds in Israel (1976-86)". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1988; 40:94-101.
64. K. Fytions, G. Vasilikiotis, L. Weil, E. Kavlendis and N. Laskardis. "Preliminary study of organochlorine compounds in milk products, human milk and vegetables". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1985; 42:504-508.
65. R. Frank, J. Rasper, M. S. Smout and H. E. Braun. "Organochlorine residues in adipose tissue, blood and milk from Ontario residents, 1976-1985". *Canada Journal Public Health* 1988; 79:150-158.
66. K. Davies. "Concentration and dietary intakes in selected organochlorines, including PCBs, PCDDs and PCDFs in fresh food composites grown in Ontario, Canada". *Chemosphere* 1988; 17(2):263-276.
67. H. Man Hing Ip. "Chlorinated pesticides in foodstuffs in HongKong". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1990; 19:291-296.
68. D. K. Verma. "BHC residues in milk: A gas chromatographic investigation". *Intern. Journal Environmental anal. Chemical* 1990; 42:79-81.
69. J. M. Carrasco, P. Cuñat, M. Martínez and E. Primo. "Pesticides residues in total diet samples 1971-72". *Pesticide Monitoring Journal* 1986; 10:18-23.
70. R. Pozo, A. Herrera, L. M. Polo, R. López, M. Jodral and J. Iglesias. "Niveles de plaguicidas organoclorados en leches esterilizadas españolas". *Anales Bromatologia* 1977; XXIX:305-360.
71. C. de la Riva and A. Anadon. "Organochlorine pesticides in cows milk from an agricultural region in northwestern Spain". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1990; 46:527-533.
72. H. Matsumoto, Y. Murakami, K. Kuwabara, R. Tanaka and T. Kashimoto. "Average daily intake of pesticides and polychlorinated biphenyls in total diet samples in Osaka, Japan". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1987; 38:954-958.

73. M. Luotamo. "Isomer-specific biological monitoring of polychlorinated biphenyls". *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 1988; 14(1):60-62.
74. R. Moilanen, H. Pysalo and J. Kumpulainen. "Average total dietary intake of organochlorine compounds from the Finnish diet". *Zeitschrift für Lebensmittel -Untersuchung und- Forschung* 1986; 182:484-488.
75. E. Dewailly, P. Ayotte, S. Bruneau, C. Laliberte, D. C. Muir and R. J. Norstrom. "Inuit exposure to organochlorines through the aquatic food chain in arctic Quebec". *Environmental Health Perspectives* 1993; 101(7):618-20.
76. K. Keis. "Studies on populations exposed to polychlorinated biphenyls". *Environmental Health Perspectives* 1985; 60:193-199.
77. R. D. Kimbrough. "Laboratory and human studies on polychlorinated biphenyls (PCBs) and related compounds". *Environmental Health Perspectives* 1985; 59:99-106.
78. R. D. Kimbrough. "human health effects of PCB (polychlorinated biphenyls)". *Annual Review Pharmacology Toxicology* 1987; 27:87-111.
79. D. Kinloch, H. Kuhnlein and D. C. Muir. "Inuit food and diet: a preliminary assessment of benefits and risks". *Science Total Environmental* 1992; 122:247-278.
80. A. Lommel, H. Kruse, E. Müller and O. Wassermann. "Organochlorine pesticides, octachlorostyrene and mercury in blood of Elb river residents, Germany". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1992; 22:14-20.
81. L. J. Phillips. "Comparison of human toxic exposure and environmental contamination by census division". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1992; 22:1-5.
82. R. D. Johnson and D. D. Manske. "Pesticide and other chemical residues in total diet samples (XI)". *Pesticides Monitoring* 1977; 11:116-131.
83. S. S. Atuma. "Residues of organochlorine pesticides in some Nigeria food material". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1985; 35:735-738.
84. M. Al-Omar, M. Al-Bassomy, N. Al-Ogaily and S. Al-Din. "Residue levels of organochlorine insecticides in lamb and beef from Baghdad". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1985; 34:509-512.
85. K. Davies. Human exposure pathways to selected organochlorines and PCBs in Toronto and southern Ontario. In: M. D. Simmons J. O. Nigrau, Food contamination from environmental sources. New York: John Wiley & Sons, 1990: 525-540.

86. H. Brunn, H. D. Berlich and F. J. Müller. "Residues of pesticides and polychlorinated biphenyls in game animals". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1985; 34:527-532.
87. A. Ruiter. "Food products of animal origin and environmental contaminants". *Tijdschr Diergeneeskd* 1992; 117:551-554.
88. J. Jan and M. Adamic. "Polychlorinated biphenyl residues in food from a contaminated region of Yugoslavia". *Food Additives and Contaminants* 1991; 8:505-512.
89. E. Denker. Seasonal and species specific differences of PCB burden and pattern in animals of marine food web investigated by congener specific determination of all PCB congeners. In: 16th Symposium on chlorinated dioxin and related compounds, Ecotoxicology. Toxicology. Metabolism/Toxicokinetics. Amsterdam: Dioxin'96 Conference Office University of Amsterdam, 1996: 82-87. (Organohalogen Compounds; vol 29).
90. N. Ariyoshi, N. Koca, K. Oguri and H. Yoshimura. "Metabolism of 2,4,5,2',4',5'-hexachlorobiphenyl with liver microsomes of phenobarbital-treated dog; the possible formation of PCB 2,3-arene oxide intermediate". *Xenobiotica* 1992; 22(11):1275-1290.
91. R. G. Schnellman, A. E. M. Vickers and I. G. Sipes. Metabolism and disposition of polychlorinated biphenyls. In: Hodgson. Bend. Philpot, Reviews in Biochemical Toxicology. Elsevier Science Publishing, 1985: 247-275. (Elsevier Science, vol 7).
92. WHO/EURO. PCBs, PCDDs and PCDFs: Prevention and control of accidental and environmental exposures. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 1987. Environmental Health Series; vol 23.
93. M. C. Lans, E. Klasson-Wehler, M. Willemsen, E. Meussen, S. Safe and A. Brouwer. "Structure-dependent, competitive interaction of hydroxy-polychlorobiphenyls, -dibenzo-p-dioxins and -dibenzofurans with human transthyretin". *Chemical Biology Interact* 1993; 88(1):7-21.
94. K. Rozman, T. Rozman, L. Ballhorn and H. Greim. "Hexadecane enhances non-biliary intestinal excretion of stored hexachlorobenzene by rats". *Toxicology* 1982; 24:107-113.
95. K. Rozman, T. Rozman and H. Greim. "Enhances fecal elimination of stored hexachlorobenzene from rats and rhesus monkeys by hexadecane or mineral oil". *Toxicology* 1981; 22:33-34.

96. C. Leonzio, L. Marsili and S. Focardi. "Influence of cadmium on PCB congeners accumulation on quail". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1992; 49:686-696.
97. C. Leonzio, M. C. Fossi, L. Lari and S. Focardi. "Influence of cadmium on polychlorinated biphenyls uptake, MFO activity and serum lipid levels in japanese quail". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1992; 22:238-241.
98. M. Erickson. *Analytical Chemistry of PCBs*. Boston: Butterworth Publishers, 1986.
99. M. Lezaun. *Residuos organoclorados en la población de Navarra [Analítica]*. Universitat de Barcelona, 1995.
100. M. S. Wolff and A. Schelker. "Use of PCB blood levels to asses potential exposure following an electrical transformer explosion". *Journal Occupational Medicine* 1992; 11:1079-1083.
101. K. C. Jones. "Determination of polychlorinated biphenyls in human foodstuffs and tissues: suggestion for a selective congener analytical approach". *Science Total Environmental* 1988; 68:141-159.
102. G. G. Fein, S. W. Jacobson and J. K. Dowler. "Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls, effects on birth size and gestational age". *Journal Pediatric* 1984; 105:315-320.
103. B. D. Gladen and W. J. Rogan. "Effects of perinatal PCB and dichlorodiphenyl dichloroethene on later developement". *Journal Pediatric* 1991; 119:58-63.
104. M. Teufel. "PCB exposure of children in East and west Germany". *Klinische Padiatrie* 1992; 204(5):348-354.
105. S. Safe, C. Bandiera, T. Sawyer, B. Zmudzka, G. Mason, M. Romkes and et al. "Effects if structure on binding to the 2,3,7,8-TCDD receptor protein and AHH induction-halogenated biphenyls". *Environmental Health Perspectives* 1985; 61:21-33.
106. S. Safe, S. Bandiera, T. Sawyer, L. Robertson, L. Safe, A. Parkinson, P. E. Thomas, D. E. Ryan, L. M. Reik, W. Levin, M. A. Denomme and T. Fujita. "PCBs: Structure-funtion relation ship and mechanism of action.". *Environmental Healt Perspectives* 1985; 60:47-56.
107. D. W. Nebert and F. J. González. "P-450 genes: structure, evolution and regulation". *Annual Reiew Biochemistry* 1987; 56:945-993.
108. J. P. Whitlock. "The regulation of cytochrome P-450 genen expression". *ISI Atlas Science Pharmacology* 1988; :351-356.

109. F. P. Guengerich. "Polymorphism of cytochrome P-450 in humans". *Trends in Pharmacological Sciences* 1989; 10:107-109.
110. V. Krishnan and S. Safe. "Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCCDs) and dibenzofurans (PCDFs) as antiestrogens in MCF-7 humans breast cancer cells: Quantitative structure-activity relationship". *Toxicology and Applied Pharmacology* 1993; 120:55-61.
111. W. P. McNulty. "Toxicity of TCDD, TCDF and PCB isomers in Rhesus macaques (*Macaca mulatta*)". *Environmental Health Perspectives* 1985; 60:72-88.
112. F. P. Guengerich. "Characterization of human microsomal cytochrome P-450 enzymes". *Annual Review Pharmacology Toxicology* 1989; 29:241-264.
113. D. W. Nebert, D. R. Nelson, M. J. Coon, R. W. Estabrook, R. Feyereisen and et al. "the P-450 superfamily: update on new sequences, gene mapping and recommended nomenclature". *DNA Cell Biology* 1991; 10:1-14.
114. P. R. Ortiz de Montellano. "Cytochrome P-450 catalysis: radical intermediates and dehydrogenation reactions". *Trends in Pharmacological Sciences* 1989; 10:254-259.
115. C. Bernes. Persistent organic pollutants. A Swedish view of an international problem. Värnamo (Sweden): AB Fälth's Tryckeri, 1998. Swedish Environmental Protection Agency, ed. Monitor; vol 16.
116. A. Parkinson, L. Robertson, L. Safe and S. Safe. "Polychlorinated biphenyl as inducers of hepatic microsomal enzyme: structure-activity rules". *Chemical Biology Interactions* 1980; 30:271-285.
117. A. Parkinson, R. Cockerline and S. Safe. "Polychlorinated biphenyl isomers and congeners as inducers of both 3-methylcholanthrene and phenobarbitone-type microsomal enzyme activity". *Chemical Biology Interactions* 1980; 29:277-289.
118. I. Brandt, C. Berg, K. Hallidin and B. Brunström. Developmental and reproductive toxicity of persistent environmental pollutants. In: The Publication Committee, Diversification in toxicology man and environmental. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1998: 111-319. (Congress Meeting Held in Århus The EUROTOX 1997 Denmark, ed. Archives of toxicology; vol Supplement 20).
119. W. Shain, B. Bush and R. Seegal. "Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls structure-activity relationship of congeners.". *Toxicology and Applied Pharmacology* 1991; 111(1):33-42.

120. P. R. S. Kovanti. Behavioral, neurochemical and hormonal effects of Aroclor 1254 in adults rats. In: 16th Symposium on chlorinated dioxin and related compounds, Ecotoxicology. Toxicology. Metabolism/Toxicokinetics. Amsterdam: Dioxin'96 Conference Office University of Amsterdam, 1996: 147-151. (Organohalogen Compounds; vol 29).
121. E. Mariussen, J. M. Andersen, C. Farness, Ø. A. Voie and F. Fonnum. The effect of 2,2'-dichlorobiphenyl and 4,4'-dichlorobiphenyl on the vesicular uptake of glutamate and dopamine. In: 18th Symposium of chlorinated and related compounds. Dioxin 98, Toxicology. Endocrine disruption. Metabolism and kinetics. Stockholm: Swedish Environmental Protection Agency, 1998: 5-7. (Organohalogen compounds; vol 37).
122. N. Harper, L. Howie, K. Connor, R. Dicherson and S. Safe. "Immunosuppressive effects on highly chlorinated biphenyls and diphenyl ethers on T-cell dependent and independent antigens in mice". *Toxicology* 1993; 85:123-135.
123. D. Davies and S. Safe. "Dose-respose immunotoxicities of commercial polychlorinated biphenyls (PCBs) and their interaction with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin." *Toxicology Letters* 1989; 48:35-43.
124. S. Safe, C. Yao and D. Dsvies. Development of Toxic Equivalence Factor for polychlorinated biphenyls (PCBs). In: Fielder H Hutzinger O, Organohalogen compounds. Dioxin'90 EPRI SEMINAR, Ecoinforma Press, 1990: 55-59.
125. S. Safe. "Development, validation and limitation of toxic equivalency factors". *Chemosphere* 1992; 25(1-2):61-64.
126. S. Safe. "Determination of 2,3,7,8-TCDD Toxic Equivalence Factors (TEF). Support for the use in vitro AHH induction assay". *Chemosphere* 1987; 16:791-802.
127. L. Sargent, Y. P. Dragen, C. Erikson, C. J. Laufer and H. C. Pitot. "Study of the separate and combined effects of the non-planar 2,5,2',5'- and the planar 3,4,3',4'-tetrachlorbiphenyl in liver and lymphocytes in vivo." *Carcinogenesis* 1991; 12(5):793-800.
128. L. F. Meisner, B. Roloff, L. Sargent and H. Pitot. "Interactive cytogenetic effects on rat bone-marrow due to chronic ingestion of 22'55' and 33'44'PCBs". *Mutation Research* 1992; 283:179-183.
129. E. Ankarberg, A. Frederiksson and P. Eriksson. Interactive effects of PCBs and nicotine administered during the neonatal brain development. In: 18th Symposium of chlorinated and related compounds. Dioxin 98, Toxicology. Endocrine disruption. Metabolism and kinetics. Stockholm: Swedish Environmental Protection Agency, 1998: 93-96. (Organohalogen compounds; vol 37).

130. J. de Jongh, R. Nieboer, I. Scrodgers, W. Seinen and M. Van den Berg. "Toxicokinetic mixture interaction between chlorinated aromatic hydrocarbons in the liver of the C57BL/6J mouse: 2. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs) and biphenyls (PCBs)". *Archives Toxicology* 1993; 67(9):598-604.
131. J. de Jongh, F. Wondergem, W. Seinen and M. Van den Berg. "Toxicokinetic interaction between chlorinated aromatic hydrocarbons in the liver of the C57BL/6J mouse: 1. Polychlorinated biphenyls (PCBs)". *Archives Toxicology* 1993; 67(7):453-460.
132. P. Eriksson, E. Ankarberg, E. Jakobsson and A. Frederiksson. Interaction between PCBs and between PCBs and other environmental agents. In: 18th Symposium of chlorinated and related compounds. Dioxin 98, Toxicology. Endocrine disruption. Metabolism and kinetics. Stockholm: Swedish Environmental Protection Agency, 1998: 19-22. (Organohalogen compounds; vol 37).
133. C. A. Bouwman, W. Seinen, J. G. Koppe and M. van der Berg. "Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin or 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl on vitamin K- dependent blood coagulation factors in females germ free WAG/Rij rats". *Toxicology* 1992; 75:109-120.
134. K. R. Chauhan, P. R. S. Kovadanti and J. D. McKinney. Assessing the role of ortho-substitution on polychlorinated biphenyls to transthyretin (TTR) a thyroxine transport protein. In: 18th Symposium of chlorinated and related compounds. Dioxin 98, Toxicology. Endocrine disruption. Metabolism and kinetics. Stockholm: Swedish Environmental Protection Agency, 1998: 101-104. (Organohalogen compounds; vol 37).
135. J. Nagayama, H. Tsuji, K. Okamura, T. Iida, H. Hirakawa, T. Matsueda, M. Hasegawa, K. Sato, A. Tomita, T. Yanagawa, H. Igarashi, J. Fukushige and T. Watanabe. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls on lymphocyte subpopulations and thyroid hormone status in japanese breast-fed infants. In: 18th Symposium of chlorinated and related compounds. Dioxin 98, Toxicology. Endocrine disruption. Metabolism and kinetics. Stockholm: Swedish Environmental Protection Agency, 1998: 163-168. (Organohalogen compounds; vol 37).
136. H. Lilienthal, M. Neuf and C. Winneke. "Behavioral effects of pre- and postnatal exposure to a mixture of low chlorinated PCBs in rats". *Fundamental Application Toxicology* 1990; 15:457-467.
137. R. F. Seegal, K. O. Brosth and R. Okoniewski. "The degree of PCB chlorinated determines whether the rise in urinary homovinillic acid production in rats is peripheral or central in origin". *Toxicology and Applied Pharmacology* 1988; 96:560-564.

138. R. H. Hall. "A new threat to public health: organochlorines and food". *Nutritional Health* 1992; 8:33-34.
139. G. Koss, R. G. Meyer, S. Seubert, A. Seubert and M. Losekam. "2,2',3',4,4',5,5'-heptachlorobiohenyl (PCB180) on its toxicokinetics, biotransformation and porphirinogenic action for female rats". *Archives Toxicology* 1993; 67:651-654.
140. S. Hornhardt, H. S. Jenke and G. Michel. "Polychlorinated biphenyls modulate protooncogen expression in Chang liver cells". *FEBS Letters* 1994; 339:185-188.
141. H. S. Jenke, G. Michel, S. Hornhardt and J. Berndt. "Protooncogen expression in rat liver by polychlorinated biphenyls (PCB)". *Xenobiotics* 1991; 21:945-960.
142. I. Kalina, R. J. Sram, H. Konecna and A. Ondrussekova. "Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes in workers occupationally exposed to polychlorinate biphenyls". *Teratology Carcinogen Mutagen* 1991; 11:77-82.
143. N. Krieger, M. S. Woll, R. A. Hiatt, M. Rivera, J. Vogelman and N. Orentreigh. "Breast cancer and serum organochlorines prospectives study among white, black and Asian women". *Journal National Cancer Institut* 1994; 20(8):589-599.
144. C. F. Mason, T. C. Ford and N. I. Last. "Organochlorine residues in British otters". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1986; 36:656-661.
145. J. M. Everaarts, A. de Buck, M. T. J. Hillerbrand and J. P. Boon. "Residues of chlorinated biphenyls congeners and pesticides in brain liver of the Oystercatcher (*Haematopus ostralegis*) in relation to age, sex and biotransformation capacity". *Science Total Environmental* 1991; 100:483-499.
146. G. Bailey, D. Selivonchick and J. Hendricks. "Initiation, promotion and inhibition of carcinogenesis in rainbow trout". *Environmental Health Perspectives* 1987; 71:147-153.
147. J. M. Cáceres-Hernández. "Contaminación por policlorodifenilos.-Toxicología de los mismos.- Medidas preventivas.". *Medicina y seguridad del trabajo* 1985; XXXII(127):19-24.
148. J. J. Ryan, D. Levesque, L. G. Panopio, W. F. Sun, Y. Masuda and H. Kurori. "Elimination of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) from human blood in the Yusho and Yu-Cheng rice oil poisoning". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1993; 24:504-512.
149. N. Kunita and T. Kashimoto. "Causal agents of Yusho". *American Journal Industrial Medicine* 1984; 5:45-58.

150. Y. Masuda and H. Yoshimura. "Polychlorinated biphenyls and dibenzofuransin patients with Yusho and their toxicological significance: A Review". *American Journal Industrial Medicine* 1984; 5:31-44.
151. M. Takamatsu, M. Oki, K. Maeda, Y. Inove, H. Hirayama and K. Yoshizuka. "PCBs in blood of workers exposed to PCBs and their health status". *American Journal Industrial Medicine* 1984; 5:59-68.
152. J. F. Acquavella, N. M. Hanis, M. J. Nicolich and S. C. Phillips. "Assessment of clinical, metabolic, dietary, and occupational correlations with serum polychlorinated biphenyl levels among employees at an electrical capacitor manufacturing plant". *Journal of Occupational Medicine* 1986; 28(11):1177-1180.
153. K. H. Chase, O. Wong, D. Thomas, B. W. Berney and R. K. Simon. "Clinical and metabolic abnormalities associated with occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs)". *Journal of Occupational Medicine* 1982; 24(2):109-114.
154. E. A. Emmett, M. Maroni, J. M. Schmith, B. K. Levin and J. Jefferys. "Studies of transformer repair workers exposed to PCBs: I. study design, PCB concentrations, questionnaire, and clinical examination results". *American Journal of Industrial Medicine* 1988; 13:415-427.
155. T. Matsueda, T. Iida, H. Hirakawa, K. Fukamachi, H. Tokiwa and J. Nagayama. "Concentration on PCDDs, PCDFs and PCBs in breast milk of Yusho patients and normal subjects". *Fukuoka Igaku Zasshi* 1993; 85:263-272.
156. W. J. Rogan and B. C. Gladen. "Neurotoxicology of PCBs and related compounds". *Neurotoxicology* 1992; 13(1):27-35.
157. WHO/EURO. PCBs, PCDDs and PCDFs in breast milk: Assesment of health risks. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 1988. (Environmental Health Series; vol 29).
158. P. A. Bertazzi, L. Ribodi, A. Pesatori, L. Radice and C. Zocchetti. "Cancer mortality capacitor manufacturing workers". *American Journal Industrial Medical* 1987; 11:165-176.
159. L. F. Mazzuckelli and P. A. Schulte. "Notification of workers about an excess of malignant melanoma: a case study". *American Journal Industrial Medicine* 1993; 23:85-91.
160. T. Sinks, G. Steele, A. B. Smith, K. Watkins and R. A. Shults. "Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyls". *American Journal Epidemiology* 1992; 136:389-398.

161. W. J. Rogan. "PCB and cola-colored babies : Japan 1968 and Taiwan 1979". *Teratology* 1982; 26:259-261.
162. H. L. Yu, C. C. Hsu, B. C. Gladen and W. J. Rogan. "Inutero PCB/PCDF exposure: relation of developmental delay to dysmophology and dose". *Neurotoxicology Teratology* 1991; 13:195-202.
163. Y. C. J. Chen, Y. L. Guo, C. C. Hsu and W. J. Rogan. "Cognitive development of Yu-Cheng (oil-disease) children prenataly exposed to heat-degraded PCBs". *JAMA* 1992; 268:3213-3218.
164. W. J. Rogan, B. C. Gladen, K. L. Hung, S.L. Koong, J. S. Taylor, Y. C. Wu and et al. "Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan". *Science* 1988; 241:334-336.
165. S. J. Lan, Y. Y. Yen, J. L. Lan, E. R. Chen and Y. C. Ko. "Immunity of PCB transplacental Yu-Cheng children in Taiwan". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1990; 44:224-229.
166. J. L. Jacobson, S. W. Jacobson and H. E. Humphrey. "Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive funtioning in young children". *Journal of Pediatrics* 1990; 116(1):38-45.
167. J. L. Jacobson, S. W. Jacobson and H. E. Humphrey. "Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children". *Neurotoxicology and Teratology* 1990; 12(4):319-326.
168. R. F. Seegal, B. Bush and W. Shain. "Neurotoxicology of orto-substituted polychlorinated biphenyls". *Chemosphere* 1991; 23:1941-1949.
169. P. R. S. Kodavanti and H. A. Tilson. "Structure-activity relationships of potentially neurotoxic PCB congeners in rats". *Neurotoxicology* 1997; 18:425-442.
170. J. G Koppe, E. Pluim and K. Olie. "Breastmilk, PCBs, dioxins and vitamin K deficiency: Discussion paper". *Journal Royal Society of Medicine* 1989; 82:416-419.
171. W. J. Kleemann, J. P. Weller, H. Wolf, H. D. Troger, A. Bluthgen and W. Heeschen. "Heavy metals, chlorinated pesticides and polychlotinated biphenyls in sudden infants death syndrome (SIDS)". *International Journal Legal Medicine* 1991; 104:71-75.
172. Estadística comarcal i municipal 1993. Barcelona: Generalitat de Catalunya Institut d'Estadística de Catalunya, 1993.

173. K. Ballschmiter and M. Zell. "Analysis of polychlorinated biphenyls (PCBs) by glass capillary gas chromatography". *Fresenius Zeitschrift für Analytische Chemie* 1980; 302:20-21.
174. D. E. Shulz, G. Petrick and J. C. Duinker. "Complete characterization of polychlorinated biphenyl congeners in commercial Aroclor and Clorphen mixtures by multidimensional gas chromatography-electron capture detector". *Environmental Science Technology* 1989; 23:852-859.
175. M. D. Mullin, C. M. Pochini, S. McCrindle, M. Romkes, S. H. Safe and L. M. Safe. "High-resolution PCB analysis: synthesis and chromatographic properties of all 209 PCB congeners". *Environmental Sciences Technology* 1984; 18:468-476.
176. J. L. Devoray. Probability and statistics for engineering and sciences. (2 ed.) Monterey, California: Brooks/Cole Publishing Company, 1987.
177. J. Gómez-Catalán, M. Lezaun, J. To-Figueras and J. Corbella. "Organochlorine residues in the adipose tissue of population of Navarra (Spain)". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1995; 54:534-540.
178. S. Safe. "Toxicology, structure-function relationship, and human and environmental health impacts of polychlorinated biphenyls: progress and problems". *Environmental Health Perspectives* 1993; 100(1):259-68.
179. J. To-Figueras. Aspectes biocinètics dels contaminants organoclorats . Univesitat de Barcelona, 1984.
180. J. To-Figueras, M. Rodamilans, J. Gómez and J. Corbella. Hexachlorobenzene residues in the general population of Barcelona (Spain). In: Cabral JRP MorrisCR, hexachlorobenzene: Proceeding of an international Symposium. Lyon: IARC Scientific Publications, 1986: 147-148. (International Agency Research Cancer, ed. vol 77).
181. J. Gómez-Catalán, M. Sabroso, J. To-Figueras, J. Planas and J. Corbella. "PCB residues in the adipose tissue of the population of Barcelona (Spain)". *Bulletin of Enviromental Contamination and Toxicology* 1991; 47:504-507.
182. J. Gómez-Catalán, J. To-Figueras and J. Corbella. Residuos de bifenilos policlorados en tejido adiposo humano. IX Jornadas Toxicológicas Españolas. Santiago de Compostela: , 1991: .
183. J. Gómez-Catalán, J. Planas, J. To-Figueras, M. Camps and J. Corbella. "Organochlorine pesticide residues in the population of Catalonia (Spain)". *Bulletin of Enviromental Contamination and Toxicology* 1993; 51:160-164.

184. J. Planas, J. Gómez-Catalán, J. To-Figueras, M. Sabroso, M. Camps and J. Corbella. Residuos de hexaclorobenceno en el tejido adiposo de la población de Catalunya (1986-87). In: Hexaclorobenceno: Libro de Actas Primeras Jornadas Nacionales. Barcelona: Promocions i Publicacions Universitaries i Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears, 1988: 149-159.
185. J. B. Martí-Lloret, D. Prats and M. E. Mas. Contaminación por organoclorados en tejido adiposo humano. In: Hexaclorobenceno: Libro de Actas Primeras Jornadas Nacionales. Barcelona: Promocions i Publicacions Universitaries i Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears, 1988: 141-147.
186. A. Ferrer, M. A. Bona, M. Castellano, J. To-Figueras and M. Brunet. "Organochlorine residues in human adipose tissue of the population of Zaragoza (Spain)". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1992; 48:561-566.
187. S. Focardi, C. Fossi, C. Leonzio and R. Romei. "PCB congeners, hexachlorobenzene and organochlorine insecticides in human fat in Italy". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1986; 36:644-650.
188. J. U. Skaare, J. M. Tuveng and H. A. Sande. "Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose tissue, blood, milk and cord blood from mothers and their infants living in Norway". *Archives Environmental Contamination Toxicology* 1988; 17:55-63.
189. D. C. Abbott, R. Goulding, D. C. Holmes and R. A. Hoodles. "Organochlorine pesticides in human fat in the United Kingdom 1982-1983". *Human Toxicology* 1985; 28:1177-1180.
190. R. Duarte-Davison, S. J. Harrad, S. C. Allen and K. C. Jones. "The relative contribution of individual PCBs, PCDDs and PCDFs to toxic equivalent values derived for bulked human breast milk samples from the U. K.". *Chemosphere* 1992; 15(11):1653-1663.
191. G. L. LeBel and D. T. Williams. "Determination of halogenated contaminants in human adipose tissue". *Journal Association Of Analytical Chemistry* 1986; 69(3):451-458.
192. P. E. Robinson, G. A. Mack, J. Remmers, R. Levy and L. Mohadjer. "Trends of PCB, hexachlorobenzene and β -benzene hexachloride levels in the adipose tissue of the US population". *Environmental Research* 1990; 54:175-192.
193. R. L. Holt, S. Cruse and E. S. Greer. "Pesticide and PCB residues in human adipose tissue from northeast Louisiana". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1986; 36:651-655.

194. L. L. Needham, V. W. Burse, S. L. Head, M. P. Korver, P. C. McClure, J. S. Andrews, D. L. Robbley, J. Sung and S. E. Kahn. "Adipose tissue/serum partitioning of chlorinated hydrocarbon pesticides in humans". *Chemosphere* 1990; 20:975-980.
195. K. Sasaki, T. Ishizaka, T. Suzuki, M. Takeda and M. Uchiyama. "Organochlorine chemicals in skin lipids as an index for their accumulation in the human body". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1991; 21:190-194.
196. A. E. Karakaya and S. Ozalp. "Organochlorine pesticides in human adipose tissue collected in Ankara (Turkey) 1984-1985". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1987; 38(6):941-945.
197. M. A. Alawi and M. Ababneh. "Residue analysis of chlorinated pesticides in Jordanian human adipose tissues". *Anal. Letters* 1991; 24:1897-1911.
198. L. W. Kanja, J. V. Skaare, S. B. O. Ojwang and C. K. Maitai. "A comparison of organochlorine pesticide residues in maternal adipose tissue, maternal blood, cord blood and human milk from mother infant pairs". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1992; 22:21-24.
199. J. To-Figueras, C. Barrot, M. Rodamilans, J. Gómez-Catalán, M. Torra, M. Brunet, F. Sabater and J. Corbella. "Hexachlorobenzene accumulation in human tissues: a longstanding risk". *Human & Experimental Toxicology* 1995; 14:20-23.
200. J. Gómez-Catalán. Contaminantes organoclorados: contribución al conocimiento de su incidencia, metabolismo y transporte sanguíneo. Memoria presentada para la obtención del grado de Doctor en Ciencias Químicas. Universitat de Barcelona, 1989.
201. J. To-Figueras. Acumulación de hexaclorobenzeno en tejido adiposo humano. Hexaclorobenzeno: Libro de Actas Primeras Jornadas Nacionales. Barcelona: Promocions i Publicacions Universitaries i Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears, 1988: 43-66.
202. R. Wrbitzky, J. Angerer and G. Lehnert. "Chlorophenols in urine as an environmental medicine monitoring parameter". *Gesundheitswesen* 1994; 56:629-635.
203. P. A. Stehr-green. "Demographic and seasonal influences on human serum pesticide residue levels". *Journal Toxicology Environmental Health* 1989; 27:405-421.
204. G. Koss, W. Koransky and K. Steinbach. "Studies on the toxicology of hexachlorobenzene. IV. Sulphur-containing metabolites". *Archives Toxicology* 1979; 42:19-31.

205. G. Renner and P. T. Nguyen. "Mechanism of the reductive denitration of pentachloronitrobenzene (PCNB) and the reductive dechlorination of hexachlorobenzene (HCB)". *Xenobiotica* 1994; 9:705-710.
206. M. d'Amour and M. Charbonneau. "Sex-related difference in hepatic glutathione conjugation of hexachlorobenzene in the rat". *Toxicology and Applied Pharmacology* 1992; 112:229-234.
207. M. Rizzardini and A. G. Smith. "Sex differences in the metabolism of hexachlorobenzene by rats and the development of porphyria in females". *Biochemical Pharmacology* 1982; 31:3543-3548.
208. A. G. Smith and J. E. Francis. "Evidence for the active renal secretion of S-pentachlorophenyl-N-acetyl-L-cysteine by female rats". *Biochemical Pharmacology* 1983; 24:3797-3801.
209. R. S. H. Yang, K. A. Pittman, D. R. Rourke and V. B. Stein. "Pharmacokinetics and metabolism of hexachlorobenzene in the rat and the rhesus monkey". *Journal Agric. Food Chemical* 1978; 26:1076-1083.
210. J. Grimalt, J. Sunyer, V. Moreno, O. C. Amaral, M. Sala, A. Rosell, J. M. Anto and J. Albaiges. "Risk excess of soft-tissue sarcoma and thyroidal cancer in a community exposed to airborne organochlorinated compound mixtures with a high hexachlorobenzene content". *Int. Journal Cancer* 1994; 56:200-203.
211. W. F. Muller, J. Scheunert, K. Rozman, W. Kögel, D. Freitag, E. Richter, F. Coulston and F. Korte. "Comparative metabolism of hexachlorobenzene and pentachloronitrobenzene in plants, rats and rhesus monkeys". *Ecotoxicology* 1978; 2:437-445.

(043) 99

BΔR

