



Tesis Doctoral

***Incidencia de la dieta y factores socio-demográficos
sobre los niveles de contaminantes orgánicos
persistentes (COPs) en leche materna de poblaciones
urbanas y rurales de Argentina.***

Año 2012

Tesista: Lic. Lara Sofía Della Ceca

Director: Dr. Juan Carlos Colombo

Facultad de Ciencias Naturales y Museo

Universidad Nacional de La Plata

AGRADECIMIENTOS

A mi Director, Dr. Juan Carlos Colombo, por la supervisión de mis actividades, la pacienciay el apoyo brindado durante todo el periodo de trabajo, especialmente en el momento de la elaboración del manuscrito.

Al personal del LAQAB, en particular a la Lic. Carolina Migoyay la Dra. Natalia Cappellettipor su colaboración en las tareas de laboratorio.

A todas las donantes y a quienes hicieron posible la obtención de las muestras, sin cuya colaboración este trabajo no hubiera sido posible:

- Dr. Hugo Sager, Director del Banco de Leche del Hospital General de Agudos "San Martín" de La Plata.
- Dr. Martín Piaggio, Secretario de Salud de Gualeguaychú y todo el personal de los Centros de Asistencia Primaria de la Salud (CAPS) de Gualeguaychú.
- Andrea Trigo de la Secretaría de Salud de Florencio Varela y Dra. Mariela Lopez del CAPS Villa del Plata.
- Dr. Rubén Omar Resa, Secretario de Salud y Medio Ambiente de Ensenada; Dra. Graciela Gomez, coordinadora de Lactancia en Ensenada; Dr. Diego Arozamena y Madelón Sobral del CAPS nº 184 de Punta Lara.
- Dras. Julia Piñero, Marisa Soimer, Nerisa Bosco, Elvira Perez del Comité de Salud Ambiental del Hospital General de Agudos "Dr. C. Argerich"; y los Dres. Osvaldo Gluzmán y Maria A. Rosa del Servicio de Pediatría de dicho Hospital.
- Dres. Patricia Gatti y Martín Loiza de la Secretaría de Salud de Saladillo y Lic. Pablo Zarragoicochea.

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas por el otorgamiento de las Becas de postgrado para la realización de la Tesis.

A la Facultad de Ciencias Naturales y Museo, sede de mis estudios de grado y postgrado.

A mi familia y amigos por el apoyo brindado durante mis estudios.

ÍNDICE

RESUMEN.....	9
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	14
1.1 Contaminantes orgánicos persistentes.....	14
1.1.1 Propiedades de los COPs	16
1.1.3 Pesticidas organoclorados	19
1.1.4 Bifenilos Policlorados	24
1.1.5 Éteres de difenilos polibromados.....	27
1.2 Exposición humana a COPs	29
1.2.1 Vías de exposición	29
1.2.2 Toxicocinética de COPs	29
1.3.1 Producción de leche materna.....	32
1.3.2 Transferencia de COPs.....	34
1.3.3 Riesgo de los neonatos.....	36
1.4 Evaluación de riesgo para salud humana y concentraciones referencia.....	37
1.5 Antecedentes en Argentina	38
1.6 Hipótesis y objetivos	39
CAPÍTULO 2: MATERIALES Y MÉTODOS	41
2.1 Obtención de las muestras.....	41
2.2 Análisis químicos	42
2.2.1 Procesamiento inicial y extracción de lípidos.....	42
2.2.2 Purificación y fraccionamiento	42
2.2.3 Identificación y cuantificación de pesticidas organoclorados	43
2.2.4 Identificación y cuantificación de PCBs	43
2.2.5 Identificación y cuantificación de PBDEs.....	44
2.2.6 Control de la calidad.....	44
2.3 Análisis de los datos	45
CAPÍTULO 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	46
3.1 Caracterización de la población estudiada	46
3.1.1 Datos biológicos.....	47
3.1.2 Datos socio-demográficos.....	53
3.1.3 Hábitos.....	56
3.2. Evaluación de COPs según país de procedencia.....	61
3.2.1 DDTs.....	65
3.2.2 HCHs	69

3.2.3 CHLDs	71
3.2.4 PCBs.....	73
3.2.5 PBDEs	75
3.2.6 Análisis multivariado de COPs en leche materna según país de procedencia de las donantes.	77
3.3 Variabilidad de COPs asociada a parámetros biológicos, socio-demográficos y dieta.....	80
3.3.1 Variables biológicas	80
3.3.2 Variables socio-demográficas	89
3.3.3 Hábitos.....	97
3.4 Análisis de la composición de COPs en leche materna.....	100
3.4.1 DDTs.....	100
3.4.2 HCHs	103
3.4.3 CHLDs	107
3.4.4 PCBs.....	110
3.4.5 PBDEs	115
3.5 Estimación del riesgo asociado a la transferencia de COPs a través de la lactancia.	121
3.5.1 Estimación de la ingesta diaria.....	121
3.5.2 Evaluación de las IDE respecto a las ingestas diarias tolerables (IDT).....	122
CONCLUSIONES.....	128
ANEXOS	133
BIBLIOGRAFÍA.....	135

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución geográfica del área malárica histórica (localidades positivas 1902-2001; negro: localidades endémicas, naranja: localidades epidémicas) ..	19
Figura 2. Estructura química de DDT, TDE y DDE (isómeros p,p' y o,p').	20
Figura 3. Estructura química de los isómeros de HCH.	22
Figura 4. Estructura química de cis- y trans-clordano y heptacloro.	23
Figura 5. Estructura química básica de PCBs.	24
Figura 6. Estructura química básica de PBDEs.	27
Figura 7. Anatomía de la glándula mamaria.	32
Figura 8. Número de muestras obtenidas (N, barras) y frecuencia acumulada (línea) según la edad de las donantes.	47
Figura 9. Proporción de donantes según número de hijos.	48
Figura 10. Relación entre edad y número de hijos de las donantes.	48
Figura 11. Principales categorías de clasificación internacional del estado nutricional de adultos según el BMI propuestas por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1995; izquierda) y porcentaje de donantes según su estado nutricional (derecha).	49
Figura 12. Proporción de lípidos (% , media±ds) en leche materna según el índice de masa corporal/condición nutricional de la donante.	50
Figura 13. Número de muestras obtenidas (N, barras) y frecuencia acumulada (línea) según el período de lactancia de las donantes.	51
Figura 14. Lípidos totales en leche materna (%) según el tiempo de lactancia (semanas).	53
Figura 15. País de nacimiento de las donantes.	54
Figura 16. Provincia de nacimiento de las donantes nacidas en Argentina.	54
Figura 17. Nivel de educación alcanzado (izquierda) y ocupación (derecha) de las donantes.	56
Figura 18. Ingreso familiar mensual de las donantes.	56
Figura 19. Consumo de cigarrillo de las donantes.	57
Figura 20. Uso domiciliario de plaguicidas en el hogar de las donantes.	58
Figura 21. Dieta de pescado de río: frecuencia de consumo (izquierda) y preferencia de pescado (derecha) de las donantes.	59
Figura 22. Dieta general: frecuencia en el consumo de carne, lácteos, queso, verduras y huevo.	59
Figura 23. Comparación de concentraciones de DDTs (ng/g lípido) en leche materna de Argentina y otros países (ver referencias Tabla 14). Las barras más oscuras corresponden a la base de datos de esta tesis.	68
Figura 24. Comparación de concentraciones de HCHs (ng/g lípido) en leche materna de Argentina y otros países (ver referencias Tabla 14). Las barras más oscuras corresponden a la base de datos de esta tesis.	70

Figura 25. Comparación de concentraciones de CHLDs (ng/g lípido) en leche materna de Argentina y otros países (ver referencias Tabla 14). Las barras más oscuras corresponden a la base de datos de esta tesis.	72
Figura 26. Comparación de concentraciones de PCBs (ng/g lípido) en leche materna de Argentina y otros países (ver referencias Tabla 15). Las barras más oscuras corresponden a la base de datos de esta tesis.	74
Figura 27. Comparación de concentraciones de PBDEs (ng/g lípido) en leche materna de Argentina y otros países (ver referencias Tabla 15). Las barras más oscuras corresponden a la base de datos de esta tesis.	76
Figura 28. Análisis de componentes principales de las concentraciones totales de COPs en leche materna según país de procedencia con contribución de las variables originales (arriba) y distribución de las muestras (abajo).	78
Figura 29. Correlación entre el primer componente del ACP y la relación entre el porcentaje del PBI per cápita dedicado a la industria y la agricultura.	79
Figura 30. Concentraciones de pesticidas organoclorados en leche materna en relación a la edad de donantes primerizas (n=84) según país de nacimiento (la línea de tendencia corresponde a las donantes argentinas). Notar escala logarítmica en DDTs. Valores extremos representados por círculos negros. ...	82
Figura 31. Concentraciones de PCBs y PBDEs en leche materna en relación a la edad de donantes primerizas (n=84) según el país de nacimiento (la línea de tendencia corresponde a las donantes argentinas). Valores extremos representados por círculos negros.	83
Figura 32. Concentraciones de pesticidas organoclorados en leche materna según el número de hijos y país de nacimiento (la línea de tendencia corresponde a las donantes argentinas, notar escala logarítmica en DDTs).	86
Figura 33. Concentraciones de PCBs y PBDEs en leche materna según el número de hijos y país de nacimiento (la línea de tendencia corresponde a las donantes argentinas).	87
Figura 34. Concentraciones de pesticidas organoclorados en leche materna según sitio de residencia de las donantes. Notar escala logarítmica en DDTs. Diferencias significativas ($p < 0,05$) entre grupos se indican con letras diferentes.	92
Figura 35. Concentraciones de pesticidas organoclorados según el sitio de nacimiento de las donantes ordenados según un gradiente latitudinal (norte→sur). Notar escala logarítmica. Diferencias significativas ($p < 0,05$) entre grupos se indican con letras diferentes.	93
Figura 36. Concentraciones de PCBs y PBDEs en leche materna según sitio de residencia de las donantes. Diferencias significativas ($p < 0,05$) entre grupos se indican con letras diferentes.	96
Figura 37. Contribución de los metabolitos de degradación (DDE y TDE) y DDT al total de DDTs en leche materna respecto al sitio de nacimiento de las donantes.	101
Figura 38. Distribución de frecuencias de la relación DDE/DDT.	102
Figura 39. Relación entre la proporción relativa de DDE/DDT y las concentraciones totales de DDTs (ng/g lípido, notar escala logarítmica en ambos ejes).	103
Figura 40. Contribución de los distintos isómeros (α , β y γ) al total de HCHs en leche materna respecto al sitio de nacimiento de las donantes.	104

Figura 41. Distribución de frecuencias de la relación b/g-HCH.....	106
Figura 42. Relación entre la proporción relativa de γ/β -HCH y las concentraciones totales de HCHs (ng/g lípido).	106
Figura 43. Contribución de los residuos de Clordano al total de CHLDs en leche materna respecto al sitio de nacimiento de las donantes.	107
Figura 44. Distribución de frecuencia de la relación tNona/tCld.	108
Figura 45. Relación entre los índices composicionales de CHLDs.....	109
Figura 46. Relación entre tNona/tCld y las concentraciones totales de CHLDs.....	110
Figura 47. Contribución al total de PCBs según el grado de cloración y sitio de procedencia de las donantes. Aroclor: mezcla técnica comercial.....	110
Figura 48. Contribución al total de PCBs de los congéneres individuales más representativos.	111
Figura 49. Estructura molecular de los congéneres de PCBs más persistentes.....	113
Figura 50. Distribución de frecuencia de la relación 153/31-28+74.	114
Figura 51. Relación entre las concentraciones totales de PCBs y el índice composicional 153/31-28+74 según el sitio de nacimiento de las donantes...	114
Figura 52. Contribución al total de PBDEs según el grado de bromación y sitio de procedencia de las donantes (*pooles).	115
Figura 53. Contribución al total de PBDEs de los congéneres individuales más representativos.	117
Figura 54. Vías metabólicas de PBDEs en <i>Gallus gallus domesticus</i> (Pirard y Pauw, 2007).	119
Figura 55. Relación entre las contribuciones al total de PBDEs de los congéneres tetraBDE-47y hexaBDE-153 (círculos=pooles, rombos=muestras individuales).....	120
Figura 56. Relación entre las concentraciones totales de PBDEs y el índice composicional 47/18 (círculos = pooles, rombos = muestras individuales)....	120
Figura 57. Ingesta diaria estimada para DDTs según sitio de nacimiento (notar escala logarítmica). Las rectas punteadas corresponden a las distintas IDTs.....	123
Figura 58. Ingesta diaria estimada para HCHs según sitio de nacimiento.	123
Figura 59. Ingesta diaria estimada para Heptacloro (arriba) y resto de CHLDs (abajo) según sitio de nacimiento.....	124
Figura 60. Ingesta diaria estimada para PCBs según sitio de nacimiento.	125
Figura 61. Ingesta diaria estimada para PBDEs según sitio de nacimiento.	126

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de selección de COPs establecidos en el Convenio de Estocolmo...	16
Tabla 2. Propiedades químicas de DDT y sus metabolitos de degradación.....	20
Tabla 3. Propiedades químicas de los isómeros de HCH.	22
Tabla 4. Propiedades químicas de Clordano, heptacloro y su epóxido.....	23
Tabla 5. Propiedades químicas de PCBs según grado de cloración.....	25
Tabla 6. Número de identificación IUPAC y patrón de sustitución de todos los congéneres posibles de PCBs y PBDEs.....	26
Tabla 7. Composición de mezclas técnicas de éteres de bifenilos polibromados.	28
Tabla 8. Propiedades químicas de PBDEs según grado de bromación.	28
Tabla 9. Ingesta diaria tolerable para los COPs.....	38
Tabla 10. Centros de salud donde se obtuvieron las muestras de leche materna, número de muestras obtenidas (N) y año.....	41
Tabla 11. Condiciones cromatográficas para análisis de PCBs, pesticidas organoclorados (DDTs, HCHs y CHLDs) y PBDEs.....	44
Tabla 12. Datos biológicos, socio-económicos de las donantes y recién nacidos según sitio donde se obtuvo la muestra.	52
Tabla 13. Dieta de las donantes por sitio de muestreo.	60
Tabla 14. Niveles de DDTs, HCHs y CHLDs (ng/g lípido) en leche materna de Argentina y otros países.....	62
Tabla 15. Niveles totales de PCBs y PBDEs (ng/g lípido) en leche materna de Argentina y otros países.....	64
Tabla 16. Concentraciones de DDTs en leche materna (en ppm y ng/ml) reportadas en estudios previos realizados en Argentina y esta tesis.....	66
Tabla 17. Concentraciones de HCHs en leche materna (en ppm y ng/ml) reportadas en estudios previos realizados en Argentina y esta tesis.....	69
Tabla 18. Coeficiente de determinación (R^2) y pendiente (a) de la relación entre los niveles de COPs y el número de hijos según grupo etario de las donantes argentinas (*Spearman $p < 0,05$).....	88
Tabla 19. Prueba de Mann-Whitney (bilateral): diferencias en las concentraciones de COPs en leche materna entre madres primerizas y multíparas (* $p < 0,05$).	88
Tabla 20. Concentraciones de COPs (ng/g lípido) según sitio de nacimiento.	93
Tabla 21. Variabilidad de COPs respecto de los tres factores más influyentes: lugar de nacimiento, edad y número de hijos.	99
Tabla 22. Número de casos sobre el total y porcentaje de IDEs que superan las IDTs de cada COP según país de procedencia de las donantes.	127

RESUMEN

En esta tesis se estudia la distribución y composición de los contaminantes orgánicos persistentes incluidos en el Convenio de Estocolmo (DDT: diclorodifeniltricloroetano y sus metabolitos DDE y TDE); α -, β - y γ -HCH: hexaclorociclohexanos; CHLDs: heptacloro y su epóxido, trans- y cis- clordanos y nonaclors; PCBs: bifenilos policlorados y PBDEs: éteres de bifenilos polibromados) en leche materna (n=189) obtenida en distintos centros de salud de la provincia de Buenos Aires (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, La Plata, Ensenada, Punta Lara, Florencio Varela, Saladillo) y Entre Ríos (Gualeguaychú) correspondiente a donantes nacidas en distintos sitios de Argentina (prov. Buenos Aires, Salta, Jujuy, Tucumán, Chaco, Misiones, Santa Fe, Formosa, Entre Ríos) y países limítrofes (Paraguay, Perú, Bolivia, Chile y Uruguay). Paralelamente, se confeccionó una base de datos biológicos, socio-demográficos y económicos, y de hábitos de las donantes mediante encuestas realizadas en el momento del muestreo.

Se evaluaron las concentraciones en función de la procedencia de las donantes comparada con datos de la literatura internacional, se estudió la relación de los niveles de COPs con variables biológicas, socio-económico-demográficas y dieta de las donantes, se caracterizó la composición de COPs en la leche y se estimó la ingesta diaria de COPs a través de la lactancia para evaluar el riesgo de efectos adversos en la salud de los neonatos.

El procesamiento de las muestras incluyó la centrifugación para separar la crema que fue liofilizada y extraída con éter de petróleo y ultrasonido, la digestión parcial de los lípidos mediante tratamiento ácido, la purificación por cromatografía en gel de sílice y la cuantificación mediante cromatografía gaseosa con detectores de captura electrónica y espectrometría de masas.

La población estudiada no presentó diferencias significativas de las variables biológicas y socio-demográficas entre los distintos sitios donde se obtuvieron las muestras. La edad de las donantes osciló entre 14 y 42 años ($25 \pm 6,6$) y el número de hijos entre 1 y 8 ($2 \pm 1,4$), predominaron las madres primerizas (45%). La mayoría de las donantes presentó un peso normal respecto a su tamaño físico (58%) y se encontraba dentro de las 10 primeras semanas del período de lactancia (70%). Los lípidos en la leche materna oscilaron entre 0,2 y 15% ($2,6 \pm 1,9$). Las donantes presentaron bajo nivel de instrucción (72% sin estudios secundarios) y ninguna presentó exposición ocupacional a COPs. La dieta resultó relativamente homogénea con mayor frecuencia de consumo de carne, lácteos y verduras y menor consumo de queso, huevo y pescado. El consumo de tabaco no fue un hábito relevante y la fumigación domiciliaria no incluyó productos con COPs en sus formulaciones.

Las concentraciones de COPs en leche materna decrecieron en el orden DDTs> PCBs> HCHs> CHLDs> PBDEs y se encuentran dentro del rango muy bajo y bajo respecto a lo reportado para otros países, exceptuando los DDTs en las donantes de Paraguay y los CHLDs que se encuentran dentro del rango medio. El análisis multivariado realizado con los COPs totales de esta tesis y datos reportados para otros países evidenció la influencia del perfil económico predominante (industrial-agrícola) en la abundancia de PCBs-DDTs, respectivamente en la leche materna.

Los DDTs presentaron mayor variabilidad respecto al resto de los COPs reflejando diferencias de exposición en el lugar de nacimiento. Las donantes nacidas en Paraguay, Perú-Bolivia, noreste y noroeste argentino presentaron valores 1-2 órdenes de magnitud más elevados respecto al resto reflejando la influencia determinante del uso antipalúdico de este pesticida en las áreas subtropicales. En el resto de los COPs no se observaron diferencias significativas respecto al sitio de nacimiento, indicando una exposición más homogénea de la población.

Las concentraciones de todos los COPs analizados en esta tesis son afectadas principalmente por dos variables biológicas: la edad de las donantes y el número de hijos. Para ambas variables los COPs clorados (DDTs, HCHs, CHLDs y PCBs) y los PBDEs presentan tendencias contrastantes. Los compuestos clorados aumentan con la edad reflejando la persistencia de estos compuestos y su bioacumulación continua; mientras que los PBDEs no siguen esta tendencia evidenciando una exposición más reciente. En cuanto al número de hijos, los COPs clorados presentan una tendencia decreciente que refleja la importancia de la lactancia como vía de excreción de estos compuestos; mientras que los PBDEs insinúan una tendencia creciente consistente con un incremento por exposición más reciente a estos compuestos.

En contraste con el lugar de nacimiento, el sitio de residencia no resultó determinante de las concentraciones de COPs en la leche, a pesar de presentar diferencias notorias de calidad ambiental (Riachuelo vs rural y urbano). La dieta de las donantes, que resultó más homogénea, sería la principal vía de exposición. El resto de las variables analizadas (condición nutricional, período de lactancia, consumo de cigarrillo, ocupación, fumigación domiciliaria) tampoco afectaron las concentraciones de COPs en la leche.

La composición de los COPs en la leche presentó una clara predominancia de los productos de degradación (DDE, epóxido de Heptacloro, t-nonaclordano), isómeros (β -HCH) y congéneres más persistentes (PCBs: hexaCB153, hexaCB138, heptaCB180, pentaCB118; PBDEs: tetraBDE-47 y hexaBDE-153) consistente con una señal degradada resultante de una exposición histórica a través de la dieta. Los índices composicionales, calculados como cocientes entre los compuestos más persistentes

sobre los metabolizables (DDE/DDT, β/γ -HCH, tNona/tCld, 153/31-28+74-CBs, 47/183-BDEs) presentaron, en la mayoría de los casos, valores elevados que confirman la exposición predominantemente histórica.

El riesgo de efectos adversos para los neonatos se evaluó comparando la ingesta diaria estimada (IDE) de cada COP con la ingesta diaria tolerable (IDT). Para todos los COPs, entre el 70-100% de las IDEs calculadas fueron inferiores a las IDTs indicando un bajo riesgo de efectos adversos.

ABSTRACT

This manuscript presents the results of the study of persistent organic pollutants included in the Stockholm Convention (DDT: diclorodiphenyltricloroethane and its metabolites DDE, TDE; α -, β - and γ -HCH: hexachlorociclohexanes; CHLDs: heptachlor and heptachlor epoxide, trans- and cis-chlordane and nonachlors; PCBs: polychlorinated biphenyls; PBDEs: polybrominated diphenyl ethers) in breast milk (n=189) collected from different locations from Buenos Aires (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, La Plata, Ensenada, Punta Lara, Florencio Varela, Saladillo) and Entre Ríos (Gualedguaychú) provinces. Donors were born at different areas from Argentina (Buenos Aires, Salta, Jujuy, Tucumán, Chaco, Misiones, Santa Fe, Formosa, Entre Ríos) and adjacent countries (Paraguay, Perú, Bolivia, Chile y Uruguay). Concurrently, a database of biological and socio-demographics variables and habits was created by direct interviews with the donors.

Concentrations of POPs in breast milk were evaluated according to donors birthplace and compared to data from international literature. The relationship between POPs levels in milk and biological and socio-demographics variables and diet was also studied. The residue pattern of POPs in milk was characterized, and daily intake of POPs through lactation was estimated in order to assess the risk of adverse effects on newborn's health.

Human breast milk was collected with manual breast pumps and centrifuged to separate the cream that was freeze-dried and ultrasonically extracted with petroleum ether. The extracts, previously treated with sulfuric acid to eliminate lipids, were cleaned up by silica gel chromatography and analyzed by gas chromatography with electron capture and mass spectrometry detectors.

No significant differences were found in terms of biological and socio-demographics characteristics of the donors from the different locations where milk was collected. Donors age ranged from 14 to 42 years (average: 25 ± 6.6 years), 45% were nursing their first child and 70% were within the first 10 weeks of lactation. Most donors had a normal nutritional status (58%) and were non-smokers. The lipid content in milk ranged between 0.2 and 15% (2.6 ± 1.9). The interviews revealed similar diets with high frequency of meat, milk and vegetables consumption and low frequency of fish, egg and cheese consumption. Most of donors had not finished secondary school (72%). There were no cases of occupational exposure.

The residue pattern of POPs in human breast milk followed the decreasing order of DDTs > PCBs > HCHs > CHLDs > PBDEs. The concentrations reported in this thesis were within the very low- and low-range compared to those reported for other countries;

except DDTs from mothers from Paraguay and CHLDs that lie within the mid-range. Multivariate analysis performed with total POPs from this work and data reported for other countries evidenced the influence of the prevailing economic profile (industrial-agricultural) in the abundance of PCBs-DDTs, respectively, in breast milk.

DDTs showed higher variability compared to other POPs, reflecting exposure differences related to birthplace. DDT concentrations from donors born in Paraguay, Peru, Bolivia, northeastern and northwestern Argentina were 1-2 orders of magnitude higher than the rest of donors, reflecting the use of this pesticide to control paludism/malaria vectors in subtropical areas. No significant differences related to the birthplace were found for the other POPs, indicating a more homogeneous exposure of the population.

The levels of all POPs analyzed in this thesis were mainly influenced by two biological variables: age and child number. For both variables, contrasting trends were observed between chlorinated POPs (DDTs, HCHs, CHLDs and PCBs) and PBDEs. An increasing trend with age was observed for chlorinated POPs, reflecting the persistence of these compounds and their continuous bioaccumulation whereas PBDEs decreased indicating a more recent exposure. With regard to the number of children, chlorinated POPs showed a decreasing trend that reflects the importance of breastfeeding as a route of excretion. In contrast, PBDEs showed an increasing trend consistent with a more recent exposure to these compounds.

Despite the contrasting environmental conditions related to pollution intensity and sources between residence sites (Riachuelo vs rural and urban), no significant differences were observed in POPs levels of milk. The diet of donors, which is more homogeneous than environmental conditions, is probably the main route of POPs exposure. Other variables such as nutritional status, breastfeeding time, smoking, occupation, home fumigation did not affect POPs levels either.

The detailed compositional pattern of POPs in milk showed a clear predominance of the most persistent degradation products (DDE, heptachlor epoxide, t-nonaclordano), isomers (β -HCH) and congeners (PCBs: hexaCB153, hexaCB138, heptaCB180, pentaCB118; PBDEs: Tetra- and hexa-47-153), which is consistent with a historical exposure to POPs through diet. This interpretation is supported by the high ratios of DDE/DDT, β/γ -HCH, tNona/tCld, 153/31-28+74-PCBs and 47/183-PBDEs in most samples.

The risk of adverse effects in neonates was assessed by comparing the estimated daily intake (EDI) with the tolerable daily intakes (TDI) of each POP. Between the 70-100% of the EDIs calculated for all POPs were lower than the corresponding TDI, indicating a low risk of adverse effects.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Contaminantes orgánicos persistentes

La producción de energía a partir de fuentes fósiles, la intensa actividad industrial, la emisión de combustibles por el transporte, la mala disposición de los residuos y efluentes tanto industriales como domiciliarios y el uso intenso de plaguicidas en agricultura son algunas de las actividades humanas que liberan sustancias (metales pesados, hidrocarburos poliaromáticos, PCBs, plaguicidas organoclorados, fosforados, etc.) al ambiente. Estos compuestos, no sólo alteran la calidad del ambiente sino que además afectan la salud de los organismos incluyendo las poblaciones humanas (Langer, 2010; van Oostdam et al., 1999).

Los contaminantes orgánicos persistentes (COPs) son un grupo de compuestos xenobióticos desarrollados por el ser humano con algún propósito de uso específico (pesticidas, aditivos ignífugos, etc) o generados como subproductos en la incineración de desechos (dioxinas y furanos). Debido a su volatilidad intermedia, la principal vía de dispersión global de COPs es el transporte atmosférico. Se dispersan en la atmósfera en zonas urbanas, industriales y agrícolas, y condensan en sitios alejados de sus fuentes de emisión. Los COPs son compuestos ubicuos y se han detectado en todos los compartimentos ambientales: agua, material particulado, sedimentos, suelos, biota (Colombo et al., 2005 y 2007; Darko et al., 2008; Kuranchie-Mensah et al., 2012; Tasdemir et al. 2004; Wang et al., 2011).

Los COPs presentan larga vida media en el ambiente debido a su alta resistencia a la degradación química y biológica. Además, poseen alta afinidad por los lípidos y baja solubilidad en agua que resultan en un alto potencial de bioacumulación y biomagnificación (Borga et al., 2001; Goërke et al., 2004).

Numerosos estudios *in vitro* y con animales han reportado que los COPs presentan un significativo efecto en varios procesos bioquímicos y funciones de distintos sistemas de órganos. La similitud estructural de estos compuestos con las hormonas esteroideas causan desequilibrios en los procesos fisiológicos normales principalmente en aquellas funciones mediadas por receptor (p.ej.: el receptor arilhidrocarburo o Ah presenta afinidad por bifenilos policlorados, dioxinas, furanos; Mitra et al., 2012). En estudios realizados con ratas se reportan efectos adversos en el sistema neurológico (convulsiones, prolongación de la corriente de sodio en los axones), en el sistema reproductivo (menor implantación de óvulos fecundados, disminución de la calidad del esperma), en el desarrollo (disminución del peso al nacer, retraso en la pubertad),

cáncer (principalmente de hígado, mama, páncreas; ATSDR, 2000 y 2002; Costa et al., 2007).

La dispersión global de los COPs, la alta persistencia y toxicidad despertaron en la comunidad internacional un creciente interés por reducir la emisión de estos compuestos al ambiente. En mayo de 1995, la Comisión de Medioambiente de las Naciones Unidas establece un programa para evaluar las propiedades químicas, las fuentes, la toxicidad, el transporte y disposición en el ambiente, el impacto socioeconómico y la posibilidad de sustitución de 12 compuestos organoclorados (UNEP, 1995). Finalmente, en mayo de 2004, se celebró el Convenio Internacional de Estocolmo que regula la producción, el uso y la disposición final de COPs y promueve la reducción de la emisión de COPs no intencionales a través del uso de tecnologías más limpias (www.pops.int; www.chem.unep.ch/pops). Además, el Convenio establece los criterios respecto de la persistencia, bioacumulación, potencial de transporte a largas distancias y efectos adversos para la salud humana y del ambiente a ser evaluados para la incorporación de nuevos compuestos al mismo (Tabla 1; UNEP, 1997). En un principio, se incluyeron 12 contaminantes prioritarios, que se pueden clasificar, según su origen y/o aplicación, en tres grupos: plaguicidas organoclorados (aldrin, diclorodifeniltricloroetano, dieldrin, endrin, heptacloro, clordanos, mirex y toxafeno), sustancias químicas industriales (bifenilos policlorados, hexaclorociclohexano) y subproductos no intencionales (dioxinas y furanos). En 2009 se incorporaron nueve productos más, entre los cuales se encuentran los éteres de bifenilos polibromados y hexaclorociclohexanos (UNEP, 2010).

Argentina ratifica el Convenio de Estocolmo por medio de la ley N° 26011, sancionada el 16 de diciembre de 2004 y publicada en el Boletín Oficial del Poder Ejecutivo Nacional el 17 de enero de 2005. Actualmente, asociado al Convenio de Estocolmo, se encuentra en fase preparatoria un proyecto de monitoreo global de COPs en aire y leche materna para evaluar la efectividad del convenio (www.chem.unep.ch/gmn).

Tabla 1. Criterios de selección de COPs establecidos en el Convenio de Estocolmo.

PROPIEDAD	CRITERIOS
Persistencia	Vida media en agua > 2 meses sedimentos > 6 meses suelos >6 meses
Bioacumulación	BAF ¹ o BCF ² >1000-5000 log KOW ³ > 5
Potencial de transporte a largas distancias	Reportes de niveles en sitios distantes de la fuente PV ⁴ > 1000 Pa ⁵ Vida media en aire > 2 días
Efectos adversos	Perfil de riesgo salud humana y medio ambiente Datos de toxicidad y bioensayos

¹BAF: Factor de bioacumulación; ²BCF: Factor de bioconcentración;
³KOW: Coeficiente de reparto octanol-agua; ⁴PV: presión de vapor; ⁵Pascales

1.1.1 Propiedades de los COPs

El transporte, destino final, persistencia en el ambiente, potencial de bioacumulación, toxicidad de un compuesto dependen de las propiedades químicas del mismo.

PERSISTENCIA

Los COPs presentan alta resistencia a la transformación y degradación debido a ciertas características moleculares que le confieren estabilidad y baja reactividad: la existencia de estructuras aromáticas simples, baja polaridad molecular y la elevada estabilidad de los enlaces carbono-halógeno, especialmente carbono-cloro (Connel, 1997).

POTENCIAL DE TRANSPORTE A LARGAS DISTANCIAS

Los COPs son compuestos semivolátiles y la atmósfera constituye la principal vía de dispersión a largas distancias (Montone et al., 2003). El transporte de COPs desde áreas cálidas de evaporación (bajas latitudes) hacia áreas frías de condensación (altas latitudes) ocurre en repetidos ciclos de evaporación-condensación de acuerdo a los cambios estacionales de temperatura en las latitudes medias y es conocido como el “efecto saltamontes” (Fernandez y Grimalt, 2003; Gouin et al., 2004). Evidencia de su dispersión global es su detección en zonas tan remotas como picos montañosos, el océano abierto y las regiones polares (Halsall et al., 1998; Iwata et al., 1993; Finizio et al., 2006; Pozo et al., 2007).

BIOACUMULACION Y BIOMAGNIFICACIÓN

Los COPs presentan baja solubilidad en agua y alta solubilidad en solventes no polares (p.ej. la materia orgánica y los lípidos de la biota; Connel, 1997). Estos compuestos son incorporados por los organismos en los distintos compartimentos (aire, suelo, sedimentos, agua) a través de diferentes vías: superficies respiratorias (branquias, pulmones), vía dérmica y oral. Una vez incorporados, los COPs se distribuyen en los distintos tejidos y órganos dependiendo tanto de factores propios de los distintos compartimentos del organismo (irrigación sanguínea, pH tisular, contenido de agua y lípidos tisular) como de las propiedades del compuesto (liposolubilidad, carácter ácido o básico, capacidad de interacción con compuestos tisulares; Haddad et al., 2000; Iida et al., 2007). La absorción se encuentra favorecida debido al carácter lipofílico de estos compuestos que favorece el transporte a través de las membranas.

Los COPs son metabolizados, en algunos procariontes y todos los eucariotes, por el sistema enzimático CYP (superfamilia de hemoproteínas con más de 150 isoformas diferentes; Lewis et al., 1998). Debido a la alta resistencia a la degradación, el metabolismo de los COPs es lento y las tasas de absorción y asimilación resultan superiores a las tasas de eliminación (metabolismo y excreción). Como resultado, los COPs asimilados son retenidos por los organismos (Sijm et al., 2007).

Una vez que los COPs ingresan a las redes tróficas ocurre un proceso de biomagnificación, en el cual las concentraciones de COPs en los organismos se incrementan junto con el nivel trófico (Borga et al., 2001; Burreau et al., 2006; Goërke et al., 2004).

EFFECTOS ADVERSOS

Tal como ha sido mencionado previamente, los efectos adversos asociados a los COPs incluyen neurotoxicidad, hepatotoxicidad, alteraciones en el sistema reproductivo y cáncer. Entre los mecanismos tóxicos de los COPs se encuentran las interrupciones en el sistema endócrino, el estrés oxidativo y modificaciones epigenéticas (Mrema et al., 2012).

Como consecuencia de la similitud estructural de los COPs y las hormonas esteroides, estos xenobióticos producen alteraciones en distintas fases de su regulación mediante diversos mecanismos: la reducción en la capacidad de unión de las hormonas a proteínas de transporte en el torrente sanguíneo, la alteración del metabolismo hepático en la regulación de glucuronosiltransferasas o sulfotransferasas que descomponen estas hormonas en el hígado, actuando como agonistas o antagonistas de los receptores celulares (Olea Serrano et al., 2008; De Gregorio et al., 2011). Las hormonas esteroides están implicadas en el desarrollo celular, el metabolismo, la

síntesis de proteínas, y las alteraciones en su regulación pueden resultar en efectos adversos en el comportamiento, la reproducción y el desarrollo (Toft et al., 2004).

Otro posible mecanismo de toxicidad de los COPs, es la capacidad de desencadenar la apoptosis celular mediante alteraciones en la homeostasis redox por acumulación de especies reactivas del oxígeno (ROS; Pérez-Maldonado et al., 2004). Una producción excesiva de ROS conduce a procesos tales como modificaciones oxidativas de las proteínas de señalización redox, daño oxidativo del ADN, estrés del retículo endoplásmico, alteraciones en la función mitocondrial y en la activación de cascadas de señalización específicas. Estas alteraciones están relacionadas a patologías tales como inmunodeficiencia, cáncer y anomalías reproductivas (Cogliano, 1998; Nagayama et al., 2007a). Los mecanismos de toxicidad a nivel molecular no han sido completamente elucidados (Mrema et al., 2012).

Estudios realizados *in vitro* y con animales sugieren que la exposición a xenobióticos disruptores endócrinos, como los COPs, puede afectar negativamente a los patrones de metilación del ADN (Anway y Skinner, 2006). Uno de los principales mecanismos epigenéticos en la modulación de la expresión génica es la metilación de citosinas en secuencias repetidas de citosina-guanina que suprime la expresión de secuencias de ADN adyacentes (Bestor et al., 2000). La alteración del patrón de metilación del ADN puede resultar en la supresión específica de genes o la reactivación de genes silenciados afectando la quiescencia o la proliferación de las células individuales (Mrema et al., 2012). En dos estudios epidemiológicos con poblaciones humanas, uno en Groenlandia con poblaciones Inuit y otro en Korea, se reporta una relación lineal inversa significativa entre la metilación del ADN y las concentraciones plasmáticas de DDT, DDE, β -HCH, oxiclordano y mirex (Rusiecki et al., 2008, Kim et al., 2010).

Los resultados obtenidos en estudios sobre carcinogénesis en poblaciones humanas no son concluyentes (Alavanja et al., 2004). Sin embargo, debido a los resultados obtenidos en animales, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha clasificado a los COPs dentro de las categorías: “carcinógenos” (dioxinas, furanos, PCBs tipo dioxinas), “probablemente carcinógenos” (PCBs, PBDEs), “posiblemente carcinógenos” (DDTs, HCHs, CHLDs) y “no clasificables en cuanto a carcinogénesis” (aldrin, endrin y dieldrin) para el ser humano.

1.1.3 Pesticidas organoclorados

DDT: Diclorodifeniltricloroetano

El DDT (1,1,1-tricloro-2,2-di(4-clorofenil)etano) es un insecticida de amplio espectro utilizado extensivamente a partir de la Segunda Guerra Mundial para el control de vectores transmisores de paludismo, tifus y dengue y de distintas plagas en cultivos (p. ej: algodón, cítricos). En nuestro país, en 1959 se creó el Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria/Paludismo, dentro del Programa de Erradicación de la Malaria de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), que utilizó 43 toneladas de DDT puro aplicándose como una emulsión al 5%, pulverizando las paredes internas y cielos rasos de las casas y excusados en las zonas endémicas y epidémicas de los vectores de paludismo/malaria (Figura 1). El Programa también se implementó en Bolivia, Paraguay y Brasil (Curto et al, 2003).

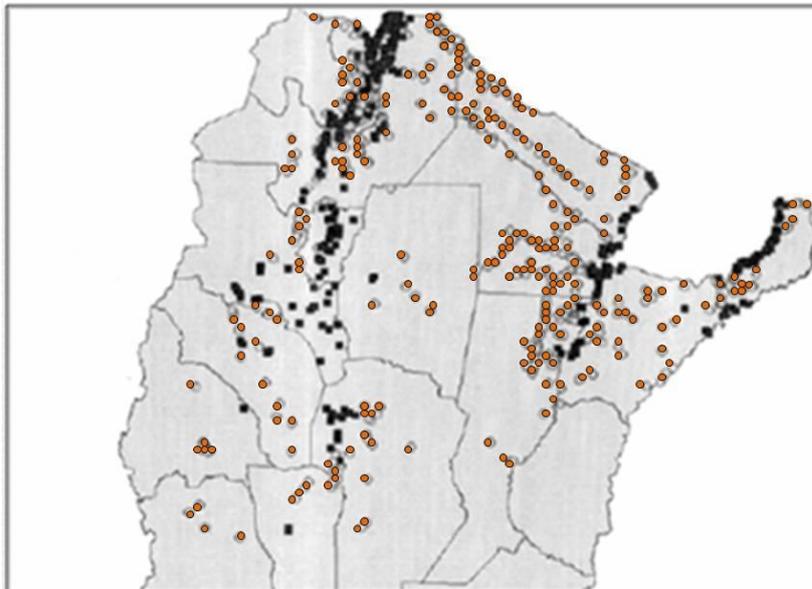


Figura1. Distribución geográfica del área malarica histórica (localidades positivas 1902-2001; negro: localidades endémicas, naranja: localidades epidémicas)

El producto comercial es una mezcla de tres formas en proporciones de 85% p,p´DDT, 15% o,p´DDT y trazas de o, o´DDT que además puede contener DDE (1,1-dicloro-2,2-bis-p-clorofeniletieno) y TDE (1,1-dicloro-2,2-bis-p-clorofeniletano) como contaminantes (Figura 2).

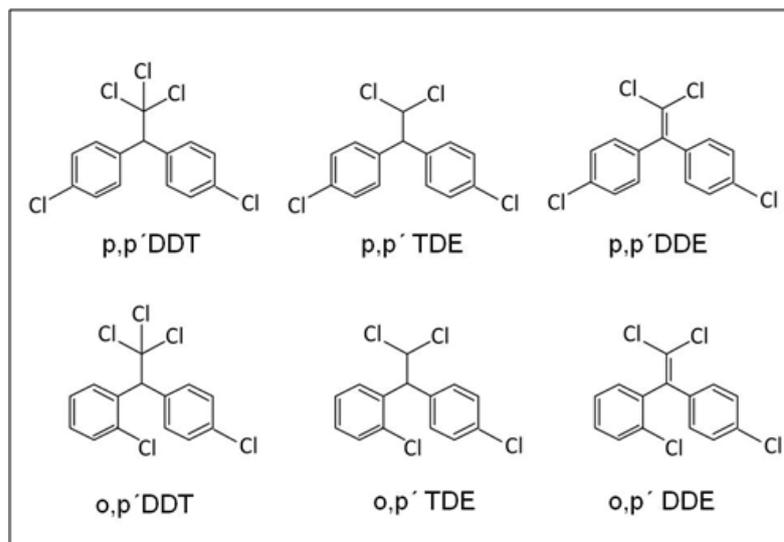


Figura 2. Estructura química de DDT, TDE y DDE (isómeros p,p' y o,p').

En el ambiente, el DDT es lentamente transformado por fotodegradación y biodegradación a diclorodifenildicloroetano (TDE) y diclorodifenildicloroetileno (DDE). La biodegradación en suelos puede ocurrir tanto en condiciones aeróbicas como anaeróbicas por distintos organismos incluyendo bacterias, hongos y algas (Bidlan y Manonmani, 2002; Purnomo et al. 2008). La degradación metabólica ha sido estudiada en gran variedad de mamíferos. Los productos de degradación del metabolismo del DDT encontrados en el ser humano son los mismos que para otros animales, por lo tanto se infiere que la ruta metabólica es similar (Morgan y Roan 1973; ATSDR, 2000). Debido a diferencias en la estabilidad química de las moléculas y la diferencial eficiencia en los mecanismos de excreción, la vida media en mamíferos decrece en el orden DDE>DDT>TDE (ATSDR, 2002).

En la Tabla 2 se resumen las propiedades químicas del DDT y sus metabolitos.

Tabla 2. Propiedades químicas de DDT y sus metabolitos de degradación.

	p'-p'-DDT	p'-p'-DDE	p'-p'-TDE
Peso molecular	355	318	320
Temperatura de fusión	109 °C	89 °C	109-110 °C
Temperatura de ebullición	descomposición	336 °C	350 °C
Solubilidad en agua (a 25 °C)	0,025 mg/L	0,12 mg/L	0,09 mg/L
Log Kow	6,9	6,5	6,1
Presión de Vapor	$1,6 \times 10^{-7}$ torr a 20 °C	6×10^{-6} torr a 25 °C	$1,3 \times 10^{-6}$ torr a 25 °C
Constante de Henry	$8,3 \times 10^{-6}$ atm·m ³ /mol	$2,1 \times 10^{-5}$ atm·m ³ /mol	4×10^{-6} atm·m ³ /mol

En Argentina, Salud Pública estableció la prohibición total del uso de DDT para salud humana en 1991 (resolución 133/91) y en insecticidas domisanitarios en 1998 (ANMAT disposición 7292/98), Sanidad Animal prohibió su uso en bovinos y porcinos en 1968 (decreto 2143/68) y Sanidad Vegetal establece la prohibición total en 1990 (decreto 2121/90).

HCHs: Hexaclorociclohexanos

El producto técnico comercial denominado HCH se produce por cloración fotoquímica de benceno, el resultado es una mezcla de cinco isómeros estables: α -HCH (55-80%), β -HCH (5-14%), γ -HCH (8-15%), δ -HCH (6-10%) y ϵ -HCH (1-5%; ATSDR, 2005). Debido a la mayor eficiencia en el control de insectos del isómero γ -HCH, éste es purificado de la mezcla técnica y comercializado como Lindano (99% γ -HCH, 1% residuos de α -, β - y δ -HCH; ATSDR, 2005).

El Lindano se aplicó como insecticida en el control de plagas en cultivos (p.ej: caña de azúcar, algodón, papa, tomate), para tratamientos de semillas, madera, cuero, lana. Además se aplicó en el ganado bovino y animales domésticos para combatir garrapatas y otros parásitos. En el área de salud pública, existen registros de su uso en varias formulaciones, la mayoría de las cuales son productos farmacéuticos de aplicación directa en humanos tales como lociones y champús para el control de pediculosis y la escabiosis (sarna humana; ATSDR, 2005).

En Argentina, el Lindano ha sido prohibido en 1998 como producto domisanitario (Disposición 7292/98, ANMAT, Salud Pública) y prohibido totalmente por Sanidad Vegetal (Resolución 523/98). Su uso en medicina humana, principalmente para el tratamiento de la escabiosis y pediculosis, fue permitido hasta 2011 (ANMAT Disposición N° 617/11).

En la Figura 3 se muestran las estructuras químicas de los principales isómeros de HCH. Debido a las diferencias en la orientación de los átomos de cloro en la molécula, los isómeros presentan algunas divergencias respecto a la solubilidad en agua, Kow, volatilidad que resultan en procesos de transporte y destino en el ambiente divergentes (Tabla 3; Li y Macdonald, 2005; ATSDR, 1999). La orientación de todos los átomos de cloro en el plano ecuatorial le confiere al β -HCH gran estabilidad química y resulta el isómero de mayor persistencia. Los isómeros α -, γ - y ϵ -HCH son degradados con mayor facilidad debido a que los átomos de cloro en posición axial son más accesibles para la actividad enzimática (Phillips et al., 2005). En efecto, bajo diversas condiciones ambientales y en la biota se observa que la tasa de degradación decrece en el orden $\alpha \approx \gamma \gg \beta$ (UNEP, 2007).

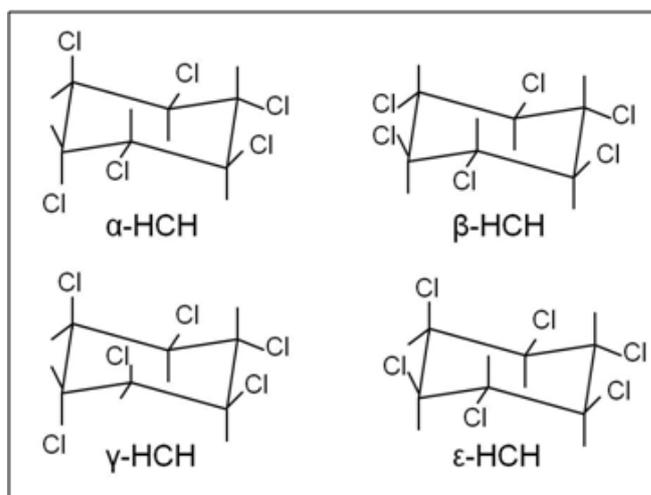


Figura 3. Estructura química de los isómeros de HCH.

Tabla 3. Propiedades químicas de los isómeros de HCH.

	γ -HCH	α -HCH	β -HCH	ϵ -HCH
Peso molecular	291	291	291	291
Temperatura de fusión	112,5 °C	159-160 °C	314-315 °C	141-142 °C
Temperatura de ebullición	323,4 °C a 760 mmHg	288 °C a 760 mmHg	60 °C a 0,5 mmHg	60 °C a 0,36 mmHg
Solubilidad en agua (a 25 °C)	17 ppm	10 ppm	5 ppm	10 ppm
Log Kow	3,72	3,8	3,78	4,14
Presión de Vapor	$4,2 \times 10^{-5}$ mmHg a 20 °C	$4,5 \times 10^{-5}$ mmHg a 25 °C	$3,6 \times 10^{-7}$ mmHg a 20 °C	$3,5 \times 10^{-5}$ mmHg a 25 °C
Constante de Henry	$3,5 \times 10^{-6}$	$6,86 \times 10^{-7}$	$4,5 \times 10^{-7}$	$2,1 \times 10^{-7}$

CHLDS: Clordanos

El producto comercial denominado Clordano es una mezcla de aproximadamente 140 compuestos con predominancia de los esteroisómeros cis- y trans-clordano (60-85%), heptacloro (10%), cis- y trans-nonaclor, el resto de los componentes presenta niveles traza (Figura 4). Además, el heptacloro también fue comercializado en mezclas técnicas cuya composición, formada mayoritariamente por heptacloro (82%), contenía trans-, cis-clordano y nonaclor como impurezas (28%). Ambos se utilizaron en nuestro país como insecticidas domiciliarios para el control de termitas y para el control de plagas en cultivos de maíz y cítricos hasta su prohibición total a fines de la década de 1970 por Sanidad Animal (Decreto 2143/68, Ley 18073/69, Decreto 26778/69) y en 1998 por Sanidad Vegetal (Resolución 513/98) y Salud Pública (ANMAT: Disposición 7292/98).

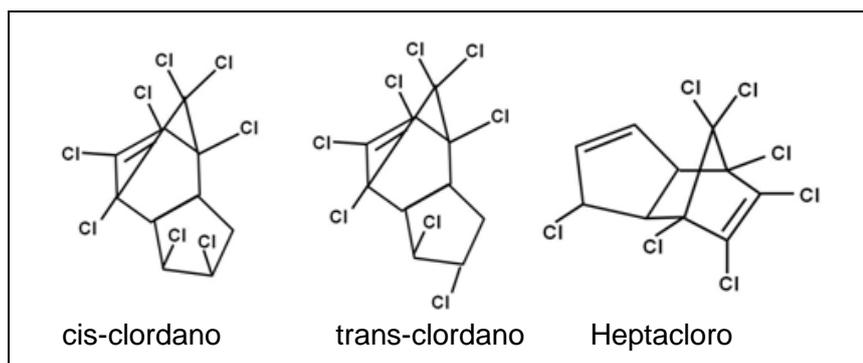


Figura 4. Estructura química de cis- y trans-clordano y heptacloro.

En el ambiente, la degradación de clordano ocurre por fotólisis y oxidación. La tasa de degradación decrece en el orden heptacloro>trans-clordano>cis-clordano (ATSDR, 1994; Yamada et al., 2008). Hay escasa información sobre microorganismos capaces de degradar clordano (Cuozzo et al., 2012). En humanos y animales los metabolitos de mayor persistencia son el oxi-clordano, trans-nonaclor y el epóxido de heptacloro (EPA, 1997). El epóxido de heptacloro presenta mayor toxicidad y persistencia en el ambiente que el heptacloro (ATSDR, 2007).

En la tabla 4 se resumen las propiedades químicas de la mezcla técnica de clordano, del heptacloro y su epóxido.

Tabla 4. Propiedades químicas de Clordano, heptacloro y su epóxido.

	Clordano	Heptacloro	Epóxido de heptacloro
Peso molecular	410	373	389
Temperatura de fusión	104-107 °C	46-74 °C	161 °C
Temperatura de ebullición	175 a 2 mmHg	145 °C	no data
Solubilidad en agua (a 25 °C)	1,85 mg/L a 25 °C	0,05 mg/L	0,275 mg/L
Log Kow	5,5	6,1	5,4
Presión de Vapor (a 20°C)	3×10^{-6} (cis), $3,9 \times 10^{-6}$ (trans) mmHg	3×10^{-4} mmHg	$1,9 \times 10^{-5}$ mmHg
Constante de Henry	$4,8 \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$	$2,9 \times 10^{-4} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$	$3,2 \times 10^{-5} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$

1.1.4 Bifenilos Policlorados

Las mezclas técnicas de bifenilos policlorados (PCBs) son líquidas a temperatura ambiente, presentan baja conductividad eléctrica, alta conductividad térmica y alta resistencia a la degradación térmica. Debido a esto han sido ampliamente utilizadas en condensadores eléctricos, transformadores, capacitores, aislantes térmicos y como aditivos en pinturas, tintas, adhesivos, plaguicidas, lubricantes. Comercialmente recibieron distintos nombres según el fabricante p.ej.: Clophen (Bayer, Alemania), Aroclor (Monsanto, Estados Unidos), Kanechlor (Kanegafuchi, Japon).

La estructura química básica de los PCBs consiste en dos anillos bencénicos sustituidos con 1-10 átomos de Cloro (Figura5). En total son posibles 209 congéneres de los cuales sólo entre 50-70 se hallan en las mezclas técnicas comerciales (ATSDR, 1999). Los diferentes congéneres son identificados mediante un número (1-209) propuesto por Ballschmiter y Zell (1980) y adoptado por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC; Tabla 6).

Las propiedades de los distintos congéneres dependen del número de cloros presentes y de su posición (orto, meta y para) en la molécula. En la tabla 5 se presentan los valores de algunas propiedades químicas según el grado de cloración (Connel, 1997). Esta variabilidad determina diferencias en el transporte y destino en el ambiente, persistencia, bioconcentración y degradación de los distintos congéneres de PCBs (Connel, 1997).

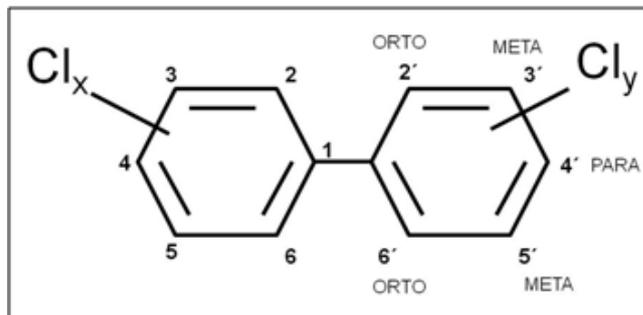


Figura 5. Estructura química básica de PCBs.

Los congéneres no-orto y mono-orto sustituidos conforman el grupo de los PCBs coplanares (IUPAC 77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 189). La ausencia de sustituyentes en las posiciones 2, 2', 6 y 6' de la molécula (Figura 5) permite la libre rotación del enlace fenil-fenil posibilitando una conformación plana. Este grupo de PCBs es también denominado "PCBs similares a dioxinas" (dl-PCBs, en

inglés) debido a que presentan similitudes estructurales y efectos tóxicos semejantes a la 2, 3, 7, 8 tetraclorodibenzo-dioxina (van denBerg et al, 2006).

Tabla 5. Propiedades químicas de PCBs según grado de cloración.

GRUPO DE CONGÉNERES	ISÓMEROS POSIBLES	PESO MOLECULAR gr/mol	PRESIÓN DE VAPOR Pa a 25 °C	SOLUBILIDAD EN AGUA g/m ³ a 25°C	COEF. PARTICIÓN Log Kow	TASA DE EVAPORACIÓN g/(m ² h) a 25 °C
MONOCLORO	2	188,7	1,1	4	4,7	0,25
DICLORO	12	223,1	0,24	1,6	5,1	0,065
TRICLORO	24	275,5	0,054	0,65	5,5	0,017
TETRACLORO	42	292,1	0,012	0,26	5,9	4,2 x 10 ⁻³
PENTACLORO	46	326,4	2,6 x 10 ⁻³	0,099	6,3	1,0 x 10 ⁻³
HEXACLORO	42	360,9	5,8 x 10 ⁻⁴	0,038	6,7	2,5 x 10 ⁻⁴
HEPTACLORO	24	395,3	1,3 x 10 ⁻⁴	0,014	7,1	6,2 x 10 ⁻⁵
OCTACLORO	12	429,8	2,8 x 10 ⁻⁵	5,5 x 10 ⁻³	7,5	1,5 x 10 ⁻⁵
NONACLORO	3	464,2	6,3 x 10 ⁻⁶	2,0 x 10 ⁻³	7,9	3,5 x 10 ⁻⁶
DECACLORO	1	498,7	1,4 x 10 ⁻⁶	7,6 x 10 ⁻⁴	8,3	8,5 x 10 ⁻⁷

En Argentina a través de una resolución conjunta del Ministerio de Salud Pública (Res. 437/01) y el Ministerio de Trabajo (Res. 209/01) se prohibió, en 2001, la producción, importación y comercialización de Bifenilos Policlorados y productos y/o equipos que los contengan.

Tabla 6. Número de identificación IUPAC y patrón de sustitución de todos los congéneres posibles de PCBs y PBDEs.

	IUPAC	Sustitución	42	2,2',3,4'	84	2,2',3,3',6	126	3,3',4,4',5	168	2,3',4,4',5',6
1		2	43	2,2',3,5	85	2,2',3,4,4'	127	3,3',4,5,5'	169	3,3',4,4',5,5'
2		3	44	2,2',4,5'	86	2,2',3,4,5	128	2,2',3,3',4,4'	170	2,2',3,3',4,4',5
3		4	45	2,2',3,6	87	2,2',3,4,5'	129	2,2',3,3',4,5	171	2,2',3,3',4,4',6
4		2,2'	46	2,2',3,6'	88	2,2',3,4,6	130	2,2',3,3',4,5'	172	2,2',3,3',4,5,5'
5		2,3	47	2,2',4,4'	89	2,2',3,4,6'	131	2,2',3,3',4,6	173	2,2',3,3',4,5,6
6		2,3'	48	2,2',4,5	90	2,2',3,4',5	132	2,2',3,3',4,6'	174	2,2',3,3',4,5,6'
7		2,4	49	2,2',4,5'	91	2,2',3,4',6	133	2,2',3,3',5,5'	175	2,2',3,3',4,5',6
8		2,4'	50	2,2',4,6	92	2,2',3,5,5'	134	2,2',3,3',5,6	176	2,2',3,3',4,6,6'
9		2,5	51	2,2',4,6'	93	2,2',3,5,6	135	2,2',3,3',5,6'	177	2,2',3,3',4',5,6
10		2,6	52	2,2',5,5'	94	2,2',3,5,6'	136	2,2',3,3',6,6'	178	2,2',3,3',5,5',6
11		3,3'	53	2,2',5,6'	95	2,2',3,5',6	137	2,2',3,4,4',5	179	2,2',3,3',5,6,6'
12		3,4	54	2,2',6,6'	96	2,2',3,6,6'	138	2,2',3,4,4',5'	180	2,2',3,4,4',5,5'
13		3,4'	55	2,3,3',4	97	2,2',3',4,5	139	2,2',3,4,4',6	181	2,2',3,4,4',5,6
14		3,5	56	2,3,3',4'	98	2,2',3',4,6	140	2,2',3,4,4',6'	182	2,2',3,4,4',5,6'
15		4,4'	57	2,3,3',5	99	2,2',4,4',5	141	2,2',3,4,5,5'	183	2,2',3,4,4',5',6
16		2,2',3	58	2,3,3',5'	100	2,2',4,4',6	142	2,2',3,4,5,6	184	2,2',3,4,4',6,6'
17		2,2',4	59	2,3,3',6	101	2,2',4,5,5'	143	2,2',3,4,5,6'	185	2,2',3,4,5,5',6
18		2,2',5	60	2,3,4,4'	102	2,2',4,5,6'	144	2,2',3,4,5',6	186	2,2',3,4,5,6,6'
19		2,2',6	61	2,3,4,5	103	2,2',4,5',6	145	2,2',3,4,6,6'	187	2,2',3,4',5,5',6
20		2,3,3'	62	2,3,4,6	104	2,2',4,6,6'	146	2,2',3,4',5,5'	188	2,2',3,4',5,6,6'
21		2,3,4	63	2,3,4',5	105	2,3,3',4,4'	147	2,2',3,4',5,6	189	2,3,3',4,4',5,5'
22		2,3,4'	64	2,3,4',6	106	2,3,3',4,5	148	2,2',3,4',5,6'	190	2,3,3',4,4',5,6
23		2,3,5	65	2,3,5,6	107	2,3,3',4',5	149	2,2',3,4',5',6	191	2,3,3',4,4',5',6
24		2,3,6	66	2,3',4,4'	108	2,3,3',4,5'	150	2,2',3,4',5,6'	192	2,3,3',4,5,5',6
25		2,3',4	67	2,3',4,5	109	2,3,3',4,6	151	2,2',3,5,5',6	193	2,3,3',4',5,5',6
26		2,3',5	68	2,3',4,5'	110	2,3,3',4',6	152	2,2',3,5,6,6'	194	2,2',3,3',4,4',5,5'
27		2,3',6	69	2,3',4,6	111	2,3,3',5,5'	153	2,2',4,4',5,5'	195	2,2',3,3',4,4',5,6
28		2,4,4'	70	2,3',4',5	112	2,3,3',5,6	154	2,2',4,4',5,6'	196	2,2',3,3',4,4',5',6
29		2,4,5	71	2,3',4',6	113	2,3,3',5',6	155	2,2',4,4',6,6'	197	2,2',3,3',4,4',6,6'
30		2,4,6	72	2,3',5,5'	114	2,3,4,4',5	156	2,3,3',4,4',5	198	2,2',3,3',4,5,5',6
31		2,4',5	73	2,3',5',6	115	2,3,4,4',6	157	2,3,3',4,4',5'	199	2,2',3,3',4,5,6,6'
32		2,4',6	74	2,4,4',5	116	2,3,4,5,6	158	2,3,3',4,4',6	200	2,2',3,3',4,5,6,6'
33		2',3,4	75	2,4,4',6	117	2,3,4',5,6	159	2,3,3',4,5,5'	201	2,2',3,3',4,5',6,6'
35		3,3',4	76	2',3,4,5	118	2,3',4,4',5	160	2,3,3',4,5,6	201	2,2',3,3',4,5',6,6'
34		2',3,5	77	3,3',4,4'	119	2,3',4,4',6	161	2,3,3',4,5,6	202	2,2',3,3',5,5',6,6'
36		3,3',5	78	3,3',4,5	120	2,3',4,5,5'	162	2,3,3',4',5,5'	203	2,2',3,4,4',5,5',6
37		3,4,4'	79	3,3',4,5'	121	2,3',4,5',6	163	2,3,3',4',5,6	206	2,2',3,3',4,4',5,5',6
38		3,4,5	80	3,3',5,5'	122	2',3,3',4,5	164	2,3,3',4',5',6	207	2,2',3,3',4,4',5,6,6'
39		3,4',5	81	3,4,4',5	123	2',3,4,4',5	165	2,3,3',5,5',6	208	2,2',3,3',4,5,5',6,6'
40		2,2',3,3'	82	2,2',3,3',4	124	2',3,4,5,5'	166	2,3,4,4',5,6	209	2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'
41		2,2',3,4	83	2,2',3,3',5	125	2',3,4,5,6'	167	2,3',4,4',5,5'		

1.1.5 Éteres de difenilos polibromados

Los éteres de difenilos polibromados (PBDEs) se comenzaron a utilizar a partir de 1970 como aditivos ignífugos en una gran variedad de productos tales como espumas de poliuretano (muebles, colchones, alfombras), plásticos de estireno (aislamiento de cables, materiales de construcción), poliestirenos de alto impacto (automóviles, equipos eléctricos), productos textiles. Los átomos de Br, eficaces en la captación de radicales libres, son liberados a altas temperaturas deteniendo así las reacciones químicas que producen el fuego. Los PBDEs son mezclas adicionadas a los polímeros sin formación de enlaces químicos, lo cual facilita su liberación al medio ambiente (La Guardia et al., 2006).

Los PBDEs son producidos por bromación de un éter de bifenilo en presencia de un catalizador. La sustitución de Br en la molécula es relativamente específica debido a la presencia de oxígeno e impedimentos estéricos, en consecuencia, sólo algunos de los 209 congéneres posibles se encuentran presentes en las mezclas técnicas (Alaee et al., 2003). Los congéneres individuales de PBDEs son identificados mediante la nomenclatura utilizada para PCBs en función del patrón de sustitución debido a la semejanza en la estructura química (Figura 6, Tabla 6).

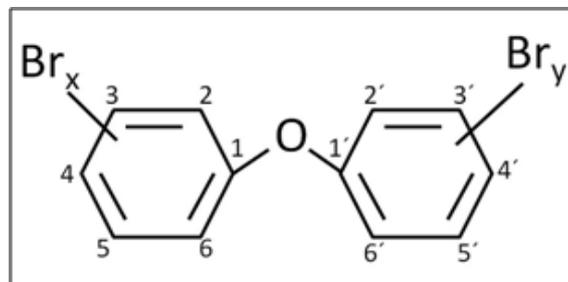


Figura 6. Estructura química básica de PBDEs

Existen tres tipos de formulaciones comerciales según el grado de bromación de los congéneres que la componen: penta-, octa- y decabromadas (Tabla 7; Groshart et al., 2000). Las mezclas pentabromadas se utilizan principalmente en espuma de poliuretano y productos textiles. La formulación de estas mezclas consiste en 41-42% tetra-BDEs (principalmente BDE-47), 44-45% penta-BDEs (BDE-99 y menor proporción de BDE-100), y 6-7% hexa-BDEs (BDE-153 y -154). Las mezclas octabromadas son producidas en menor cantidad y se utilizan principalmente en resinas ABS (polímeros mixtos formados por acrilonitrilo, butadieno y estireno). Los mayores constituyentes de estas mezclas son los hepta-BDEs (<40%, principalmente BDE-183) y octa-BDEs (>30%). Las mezclas decabromadas se utilizan prácticamente en cualquier tipo de polímero

incluyendo: policarbonatos, resinas de poliéster, ABS, cloruro de polivinilo y el caucho. Además, se utilizan en combinación con óxido de antimonio en polímeros que requieren procesamiento a alta temperatura, tales como el poliestireno de alto impacto utilizado en equipos de televisión y computación. La formulación de estas mezclas consisten principalmente en BDE-209 (78–98%), con proporciones inferiores de nona-BDEs (0,3-20%) y octa-BDEs (<0,8%; Alae et al, 2003).

Tabla 7. Composición de mezclas técnicas de éteres de bifenilos polibromados.

Nombre Comercial	Mezcla técnica	Composición (%)						
		TetraBDE	PentaBDE	HexaBDE	HeptaBDE	OctaBDE	NonaBDE	DecaBDE
Bromkal 70-5DE	PeBDE	24-38	50-62					
Bromkal 70	PeBDE	25-44	45-70	<13,3	<0,3	<0,2	<0,2	<0,8
Saytex 111	OctaBDE				43-44	31-35		0-1
FR-1208	OctaBDE		<1,1	<8,6	45-62	31-36	<13	<1,6
HFO 101	DecaBDE*					<0,8	0,3-3	97-98
Adine 0102	DecaBDE**						<11	88-99
Decabromobiphenyl	DecaBDE**					0,85	21,8	77,4

*en producción actualmente **escasa producción

La Tabla 8 muestra algunas de las propiedades físico-químicas de los PBDEs según su grado de bromación. Al igual que los PCBs, son altamente hidrofóbicos y el log Kow, que oscila entre 5 y 10, se incrementa con el número de átomos de bromo de la molécula (Darnerud et al., 2001).

Tabla 8. Propiedades químicas de PBDEs según grado de bromación.

CONGÉNERES	Formula química	Peso Molecular	Presión de Vapor (Pa)	Punto de fusión (°C)	Punto de ebullición (°C)	Solubilidad en agua (µg/L)	Log Kow
Tetrabromados	C ₁₂ H ₆ OBr ₄	485,8	2,7–3,3 x 10 ⁻⁴ (20°C)	79–82 (BDE-47)	—	—	5,9–6,2
Pentabromados	C ₁₂ H ₅ OBr ₅	564,8	2,9–7,3 x 10 ⁻⁵ (20°C)	92(BDE-99) 97-98 (BDE-100)	>300 °C (descomposición)	0,0009 (20°C)	6,5–7,0
Octabromados	C ₁₂ H ₂ OBr ₈	801,5	1,2–2,7 x 10 ⁻⁷ (20°C)	~200	—	—	8,4–8,9
Decabromados	C ₁₂ OBr ₁₀	959,2	<1 x 10 ⁻⁴ (25°C)	290–306	descomposición	20–30	10

— sin datos

La debromación de productos deca-BDE a nona y tetra-BDE puede ocurrir en el ambiente por fotólisis o a través del metabolismo de los organismos (Söderström et al.,

2004; Deng et al., 2011). La debromación reductiva del BDE-209 puede ocurrir también en condiciones anaeróbicas mediada por microorganismos (Gerecke et al., 2006).

Estos compuestos fueron incorporados en el Convenio de Estocolmo en 2011. En Argentina no existe legislación que regule su aplicación.

1.2 Exposición humana a COPs

1.2.1 Vías de exposición

Los COPs pueden ingresar al cuerpo humano a través de la vía inhalatoria, dérmica u oral. Las dos primeras se consideran importantes rutas de ingreso al organismo en grupos expuestos ocupacionalmente o poblaciones cercanas a áreas altamente contaminadas (Wingfors et al., 2006; Rosenberg et al., 1991 y 1995). Debido a la bioacumulación y biomagnificación de estos compuestos en las cadenas tróficas acuáticas y terrestres, la dieta es la principal ruta de exposición de la población general (Fraser et al., 2009; Marin et al., 2011). El consumo de pescado, mariscos y productos ricos en grasas animales como carne y lácteos ha sido reportado como vía preferencial de exposición humana (Leng et al., 2009; van Oostdam et al., 1999; McGraw et al., 2009). En el caso de los PBDES, debido a su aplicación como aditivos ignífugos en plásticos de artefactos eléctricos y electrónicos de uso domiciliario, otra vía de exposición importante es la respiración de polvo doméstico (Johnson-Restrepo et al., 2009; Ma et al., 2012). Además, se ha comprobado la transferencia de COPs al feto durante el embarazo a través de la placenta y al recién nacido a través de la leche materna (Shen et al., 2007; Wang et al., 2004; Nickerson, 2006).

1.2.2 Toxicocinética de COPs

Absorción y distribución

Debido a su alta lipofiliidad, los COPs que ingresan vía oral al cuerpo humano pueden ser co-absorbidos con los lípidos de la dieta, difunden a través de las células epiteliales del intestino delgado disueltos en micelas formadas por los lípidos y los ácidos biliares (Gobas et al., 1993). Algunos de los parámetros que influyen en la biodisponibilidad de los COPs para la absorción intestinal son el pH del intestino, la presencia de enzimas, sales biliares, los constituyentes del alimento ingerido y el tiempo de residencia en el tracto digestivo (Sergent et al., 2008; Yu et al., 2011). Los COPs presentan altas eficiencias de absorción. Morgan y Roan (1973) midieron los niveles de DDT en sangre de un voluntario que ingirió 20 mg de DDT técnico, luego de 24 hs el compuesto estaba completamente asimilado. En el caso de los PCBs, Andreas Moser y McLachlan (2001) reportan eficiencias de absorción en humanos superiores al 90%

(congéneres tri a heptacloroados). Tanto en PCBs como PBDEs se observa que la eficiencia de absorción es inversamente proporcional al número de átomos de cloro y bromo en la molécula; posiblemente debido a una menor biodisponibilidad y permeabilidad de compuestos de mayor tamaño molecular para difundir a través de las membranas celulares (Wen et, 2012).

Debido a que la absorción ocurre principalmente por difusión simple, otro factor determinante de la eficiencia de absorción es el gradiente de concentración de COPs entre el contenido estomacal y la sangre (Schlummer et al., 1998). En efecto, al aumentar la concentración de COPs en el alimento se observa una mayor absorción debido al incremento del gradiente de difusión contenido estomacal-sangre (Andreas Moser y McLachlan, 2001).

La correlación entre la absorción de COPs y el contenido de lípidos en sangre es evidencia de que los COPs son transportados a través del sistema circulatorio y linfático principalmente por lipoproteínas (Schlummer et al., 1998). Los eritrocitos y la albúmina constituyen otras vías de transporte de menor importancia (Norén et al., 1999; ATSDR, 2000).

Los COPs han sido detectados en numerosos tejidos humanos incluyendo hígado, sangre, riñón, tejido adiposo abdominal y subcutáneo entre otros (Iida et al, 2007; Schecter et al, 1998). La distribución en los distintos tejidos depende del gradiente de concentración de COPs entre la sangre y el tejido, el contenido lipídico y grado de irrigación sanguínea del tejido y la lipofiliidad del compuesto (Yu et al, 2011).

Metabolismo y excreción

Las enzimas P450 catalizan un gran número de reacciones y se encuentran presentes en la mayoría de los tejidos, asociadas a las membranas citoplasmática, mitocondrial y del retículo endoplásmico. A pesar de que algunas enzimas P450 que participan en las reacciones de biotransformación sólo se expresan en tejidos extrahepáticos (p. e. CYP1A1, CYP2F1; Hakkola et al., 1994), el hígado se considera como el principal órgano de metabolización de xenobióticos. El papel clave del hígado en la eliminación de estos compuestos deriva de su mayor contenido de enzimas implicadas en las reacciones de metabolización y de su ubicación anatómica que le permite el contacto directo con todos los compuestos que acceden al organismo por vía oral. Alrededor del 70% de las enzimas P450 hepáticas en humanos corresponde a las familias CYP1 a 3, que son las que catalizan la mayor parte de las reacciones de biotransformación de substratos exógenos. No obstante, algunas enzimas de estas tres primeras familias también metabolizan substratos endógenos (Capdevila et al., 2000) y para algunas de las enzimas incluidas en la familia 2 (p. e. CYP2J2, CYP2T, CYP2V,

CYP2W) no se ha podido demostrar su papel en el metabolismo de xenobióticos. La expresión hepática de los P450 varía extraordinariamente entre diferentes individuos como consecuencia de factores genéticos, fisiopatológicos y ambientales (Mugford y Kedderis, 1998; Ma et al., 2002).

Los metabolitos generados en la biotransformación de COPs, dependiendo de su naturaleza química, serán eliminados vía orina, heces o bioacumulados en distintos tejidos. La acumulación neta de COPs en el organismo dependerá de la relación entre absorción y excreción.

El DDT ingerido es transformado por dechloración reductiva a TDE que es rápidamente degradado por una serie de reacciones que incluyen deshidrocloración, reducción, hidroxilación y oxidación a 2,2-bis(p-clorofenil) ácido acético (DDA), principal metabolito de excreción urinaria. Estudios realizados con voluntarios determinaron que la principal ruta metabólica del DDT en el ser humano es la transformación por deshidrodechloración a DDE, el metabolismo de este producto de degradación es más lento que el del TDE y tiende a bioacumularse en los tejidos grasos (Morgan y Roan, 1973; ATSDR, 2002).

Estudios *in vitro* sobre el metabolismo de HCHs indican que el hígado humano transforma al γ -HCH por deshidrogenación, deshidrocloración e hidroxilación a 5 metabolitos principales 3,6/4,5-hexaclorocicloheano, pentaclorociclohexano, 2,4,6-triclorofenol, 2,3,4,6-tetraclorofenol, y pentaclorobenceno que son eliminados principalmente vía orina en forma libre o conjugados con ácido glucurónico. Tal como se mencionó previamente, debido a la disposición de los átomos de cloro en la molécula, el β -HCH es el isómero de mayor persistencia y por lo tanto el predominante en distintos tejidos humanos (ATSDR, 2005).

En el caso de los clordanos, existe escasa información sobre su metabolismo en humanos. Estudios realizados en ratas concluyen que los isómeros cis- y trans-clordano son metabolizados con mayor velocidad que los isómeros cis- y trans-nonaclor (Tashiro y Matsumura, 1978). El oxi-clordano, metabolito intermediario de ambos isómeros, es metabolizado lentamente y presenta mayor persistencia (ATSDR, 1994). El heptacloro es rápidamente metabolizado a epóxido de heptacloro que presenta mayor persistencia y toxicidad (EHC 38, 1984).

En el caso de los PCBs, la tasa de metabolismo es inversamente proporcional al número de cloros y además es afectada por el patrón de sustitución. Los PCBs con mayor peso molecular y cloración que no poseen protones adyacentes en las posiciones meta-para presentan mayor persistencia metabólica (p.ej: PCB 28, 74, 99, 105, 118, 138,153, 156, 170, 180, 187; She et al., 1998). Los metabolitos hidroxilados son conjugados con ácido glucurónico, y excretados en las heces u orina; algunos pueden

ser retenidos en el organismo debido a su alta lipofilicidad o reversibilidad en la unión a proteínas (ATSDR, 2000).

El metabolismo de los PBDEs, al igual que los PCBs, es inversamente proporcional al número de átomos de bromo en la molécula y es afectado por el patrón de sustitución. La debromación de los congéneres con mayor número de átomos de bromo y acumulación de los congéneres menos bromados resulta un proceso significativo en el metabolismo de los PBDEs en varios organismos (Stapleton et al., 2004; Darnerud et al., 2011).

En humanos, y mamíferos en general, los COPs y sus metabolitos más lipofílicos pueden ser excretados con la leche materna debido principalmente al alto contenido lipídico de esta matriz en comparación con el resto de los fluidos de excreción (heces y orina).

1.3 Leche materna

1.3.1 Producción de leche materna

La leche materna es producida por la glándula mamaria, de origen ectodérmico, que consiste en un parénquima lobular compuesto de ductos y alvéolos en un estroma de tejido conectivo altamente vascularizado (McManaman y Neville, 2003; Figura 7). Los alvéolos, formados por células secretoras, están rodeados de células mioepiteliales formando una unidad contráctil.

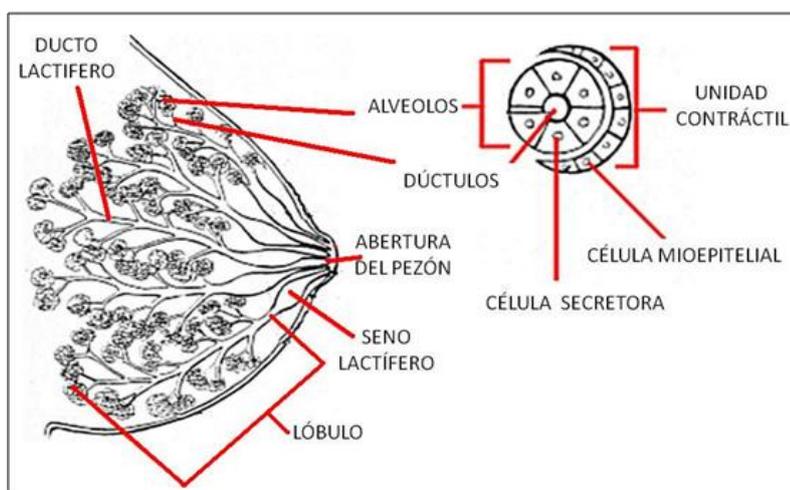


Figura 7. Anatomía de la glándula mamaria.

Cada célula secretora de los alvéolos produce leche completa, sintetizando y transportando desde el plasma sanguíneo los distintos componentes mediante 5 mecanismos celulares diferentes (Shennan y Peaker, 2000):

- **DIFUSIÓN:** transporte a favor de un gradiente electroquímico (Na^+ , K^+ y Cl^-) u osmótico (agua, urea, algunas proteínas y oligosacáridos).
- **EXOCITOSIS:** proteínas sintetizadas en el citoplasma de la célula secretora, modificadas en el aparato de Golgi y secretadas por exocitosis en el lumen alveolar (lactosa, proteínas del suero micelas de caseína ligadas a Ca, Zn, Fe y Cu).
- **TRANSCITOSIS:** algunas proteínas (inmunoglobulinas, albúmina, transferrina), lipoproteínas, hormonas endócrinas (insulina, prolactina, estrógenos) y macromoléculas.
- **TRANSPORTE PARACELULAR:** pasaje directo (entre las células secretoras) de sustancias desde el fluido intersticial hacia la leche, este mecanismo se observa durante el embarazo, pero no está presente durante la lactancia.
- **SÍNTESIS Y SECRECIÓN APÓCRINA DE LÍPIDOS:** los lípidos son sintetizados principalmente a partir de ácidos grasos de cadena larga (≥ 16 C) provenientes de la dieta y la movilización de grasas del tejido adiposo. Los ácidos grasos de cadena media (10-14 C) son sintetizados de novo por las células secretoras a partir de glucosa. Los lípidos son secretados por exocitosis a los ductos laticíferos como glóbulos de grasa que consisten principalmente en triglicéridos (98%) rodeados de una doble membrana anfipática (Koletzko et al., 2001). Junto con los lípidos se incorporan a la leche distintos compuestos liposolubles (hormonas, factores de crecimiento).

La leche materna varía en composición y volumen en el transcurso de la lactancia. La leche producida en los primeros 5 días post parto se denomina “calostro” y posee mayores proporciones de proteínas, vitamina A, B12 e inmunoglobulinas y bajo contenido de lípidos (<2%). A partir de la segunda semana post-parto ocurren cambios lentos en diversos componentes de la leche y a partir del día 15 se considera “leche madura” que presenta mayor contenido de lípidos (3-5 %; Neville et al., 2001). La concentración y composición de los lípidos son muy variables siendo afectadas por el estadio de la lactancia, la duración de gestación, el tipo de dieta y la hora del día (Jensen, 1996). Por ejemplo, respecto al estadio de lactancia, durante las primeras 4 semanas se observa un incremento tanto el contenido lipídico como del tamaño de los glóbulos de grasa disminuyendo la proporción de fosfolípidos y colesterol a favor de los triglicéridos (Koletzko et al., 2001). En el transcurso de un mismo amamantamiento el contenido de lípidos se incrementa hasta 3 veces y en el transcurso del día hasta 2,5 veces, sin cambios significativos en la composición de ácidos grasos (Hall, 1979; Emmett y Rogers, 1997).

En cuanto a la duración de la gestación, se reportan mayores concentraciones de lípidos en leche de madres con hijos prematuros (<37 semanas de gestación) respecto de aquellas con hijos nacidos en término (Anderson et al., 1981); no sólo en la leche madura, sino también en las otras dos etapas de la lactancia (Moltó-Puigmartí et al., 2011). También se reportan diferencias en la composición de lípidos que son consistentes con los requerimientos nutricionales de los neonatos nacidos prematuramente y en término (Bitman et al., 1983).

La dieta de la madre afecta tanto el contenido total como la composición de lípidos en la leche (Jensen, 1996). El patrón de ácidos grasos es notablemente conservativo en mujeres con dietas equilibradas (Koletsko et al., 1992). Por ejemplo, en estudios realizados en Europa y Africa, a pesar de las marcadas diferencias en las condiciones de vida, se observa un patrón notablemente consistente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (>20 átomos de carbono; Koletzko, 1992). Cuando la dieta incluye una mayor ingesta de carbohidratos y significativamente menor ingesta de grasas, la proporción de ácidos grasos de cadena media (10-14 átomos de carbono) en la leche puede incrementarse debido a una mayor síntesis de lípidos a partir de glucosa en la glándula mamaria (Aranda Batalla y Del Prado, 2003).

1.3.2 Transferencia de COPs

El establecimiento de la lactancia implica diversos cambios metabólicos en el cuerpo materno desde el primer día del embarazo, como por ejemplo la acumulación de reservas energéticas, principalmente grasa, en el tejido adiposo. Estos cambios tienen como objetivo proporcionar los sustratos necesarios a la glándula mamaria para la producción de leche. Al comienzo del período de lactancia se observa una hipertrofia del hígado debido a una mayor actividad del mismo. Gran proporción de los lípidos de cadena larga incorporados con la dieta son esterificados en el hígado a la vez que disminuye la producción de cuerpos cetónicos debido a cambios en la actividad de las enzimas del metabolismo de carbohidratos y lípidos (Aranda Batalla y Del Prado, 2003). De esta manera, la glándula se provee de lípidos rápidamente luego de su absorción intestinal. Además, ocurre un aumento en la capacidad de absorción del intestino delgado debido a una hipertrofia del intestino e hiperplasia de su mucosa. Con respecto al tejido adiposo, la movilización de los lípidos acumulados y la disminución en la captación y síntesis de lípidos en este tejido tiene como resultado una mayor circulación sanguínea de ácidos grasos y glicerol disponibles para ser captados por la glándula mamaria (Neville, 1999).

La fisiología de la lactancia influye en la cinética de los COPs en el organismo. Los COPs acumulados en el tejido adiposo son removidos y transferidos a la leche materna

junto con los lípidos. Se estima que el 75% de los lípidos de la leche materna procede de las reservas de grasa corporales y el 25% restante procede de la dieta (Waliszewski et al., 2009). La incorporación de estos contaminantes a la leche materna estaría mediada de la misma manera que los demás solutos de la leche (McManaman y Neville, 2003) y es afectada por factores tales como el peso molecular del compuesto, la lipofilicidad y la capacidad de unión a proteínas (Waliszewski et al., 1999). De esta manera, la leche materna resulta una efectiva vía de excreción de COPs del cuerpo materno y, al mismo tiempo, una importante vía de transferencia a los neonatos. La correlación entre los niveles de COPs en leche materna y el tejido adiposo evidencia que la leche es un buen indicador de la carga corporal de estos compuestos (Dorea et al., 1997; Antignac et al., 2009). Por otro lado, su fácil y no invasiva extracción, alto contenido lipídico respecto de otros fluidos del cuerpo humano y la posibilidad de estimar el riesgo asociado a la lactancia han favorecido su utilización como bioindicador. Es por ello que en el Convenio de Estocolmo se ha priorizado la leche materna como matriz para evaluar la exposición a estos contaminantes en las poblaciones humanas y ha establecido un proyecto de monitoreo global de COPs para evaluar la efectividad del convenio. Debido a que la carga corporal materna de COPs varía según el metabolismo individual y otros factores tales como edad, períodos de lactancia previos, dieta, lugar de residencia (cercanía o no a fuentes de contaminación), consumo de cigarrillo, ocupación (Ennaceur et al., 2008; Glyn et al. 2010; Harris, 2001; Manaca et al., 2011; Polder et al., 2009), el Convenio de Estocolmo establece algunos criterios para la selección de las donantes:

- Madres primerizas
- Edad inferior a 30 años
- Madre e hijos sanos
- Madre sólo amamantando a un hijo (no gemelos/mellizos) entre la tercer y octava semana de lactancia
- Más de 10 años de residencia en el lugar, sin fuentes de COPs cercanas ni exposición ocupacional

El objetivo de estos criterios es reducir la variabilidad de las muestras para la conformación de pools representativos de la línea de base de COPs de la población de un sitio determinado (WHO, 2007).

1.3.3 Riesgo de los neonatos

Se hallaron evidencias de exposición prenatal por transferencia de COPs vía placenta (Shen et al., 2007). Sin embargo, la exposición postnatal a través de la lactancia parece ser el principal determinante de la carga corporal de estos compuestos en el organismo durante los primeros años de vida (Karmaus et al., 2001). La dosis a la que se encuentra expuesto el neonato vía consumo de leche materna depende tanto de la carga corporal materna de COPs como de la duración de la lactancia (Nickerson, 2006). La absorción gastrointestinal de COPs en los neonatos se encuentra favorecida por la eficiente digestibilidad de la leche materna y el gradiente de difusión: los neonatos presentan bajos niveles tisulares de estos contaminantes en comparación con los niveles en la leche materna (McLachlan, 1993; Schlummer et al., 1998). Por ejemplo, para PCBs se reporta una absorción neta superior al 95% para los congéneres de tri a octaclorados (McLachlan, 1993; Dahl et al., 1995). Los modelos fármaco-cinéticos propuestos en la literatura con el objeto de estimar la exposición a COPs a través de la lactancia tienen en cuenta factores tales como los niveles de COPs en el cuerpo materno, la composición lipídica de la leche, duración de la lactancia, cinética de transferencia y el metabolismo de los compuestos (Trapp et al., 2008).

La presencia de compuestos tóxicos en la leche materna, único alimento durante los primeros meses de vida en los cuales la mayoría de los tejidos y sistemas del organismo se encuentran en desarrollo, implicaría un riesgo para la salud de los recién nacidos. Las investigaciones en el campo de la salud infantil asociada a COPs se ha centrado en los sistemas endócrino, reproductivo, inmune y neurológico. Cabe destacar la dificultad de distinguir entre los efectos que pueden estar asociados con la exposición prenatal (en útero) de los relacionados con la lactancia materna. En el útero, las concentraciones a las que se encuentra expuesto el feto son menores; sin embargo, debido a una mayor vulnerabilidad durante el desarrollo fetal, el impacto de la exposición puede ser mayor respecto al riesgo asociado a la transferencia de COPs a través de la lactancia (Nickerson, 2006; Gascon et al., 2012). Los estudios sobre los efectos en la salud de la exposición a través de la lactancia materna no suelen controlar la posibilidad de exposición durante la gestación. Algunos de los efectos adversos asociados a la exposición prenatal y a través de la lactancia reportados en la literatura son: bajo peso al nacer (Rylander et al., 1998; Dewailly et al., 1993), cambios en la composición de la población de linfocitos (Nagayama et al., 2007a), disrupción endócrina del sistema tiroideo (Nagayama et al., 2005, 2007b), disrupción del sistema nervioso central (Eskenazi et al., 2006), disminución de la función cognitiva (Patandin et al., 1999), alteración del desarrollo mental y psico-motor (Walkowiak et al., 2001; Ribas-Fitó et al., 2003).

1.4 Evaluación de riesgo para salud humana y concentraciones referencia.

La evaluación de riesgo implica tanto la identificación de sustancias que produzcan efectos adversos en la salud humana y la estimación del riesgo en las poblaciones con el objeto de llevar a cabo acciones para reducir la exposición y los efectos.

El primer paso es la identificación de la sustancia y la evaluación de los efectos adversos que produce. Para ello, se incluyen tanto estudios en poblaciones humanas como ensayos con animales bajo condiciones controladas de laboratorio (van Oostdam, 1999). En los estudios epidemiológicos en poblaciones humanas y en los casos de intoxicación aguda se presenta cierta dificultad en la determinación de los niveles a los que han estado expuestos los individuos y por lo tanto la determinación de la relación dosis-respuesta (Speijers, 1999). Los bioensayos con animales presentan algunas ventajas: control de la vía y el tiempo de exposición, exactitud en la cuantificación de las dosis y las respuestas tóxicas, en caso de ser un producto que aún no se ha comercializado, permiten evaluar la toxicidad del compuesto antes de que la población humana sea expuesta (Barlow et al., 2002). Las pruebas de toxicidad están diseñadas para abarcar todas las circunstancias de la exposición humana; por lo tanto incluyen estudios de toxicidad aguda y crónica, de exposición en el útero, en la fase reproductiva de los organismos evaluando los efectos en los progenitores y la descendencia, y también la fase de crecimiento rápido desde el destete a la maduración (Walker et al., 1998). Los resultados de estos ensayos dependen del diseño experimental, las especies animales utilizadas, las dosis administradas (Speijers et al., 1999). La principal desventaja de estos ensayos es que los resultados obtenidos han de aplicarse a los seres humanos que difieren de los animales experimentales en términos de superficie y tamaño corporal, tiempo de vida, toxicocinética, metabolismo, etc. Por ello, con el objetivo de compensar estas diferencias y extrapolar los resultados obtenidos en animales al ser humano, para el cálculo de los índices de riesgo de toxicidad se aplican factores de incertidumbre (Petters-Volleberg et al., 1994).

En el caso de exposiciones crónicas a compuestos que se incorporan principalmente con la dieta, como es el caso de los COPs, el índice más utilizado es la ingesta diaria tolerable (IDT). Este índice indica la dosis diaria que una persona puede ingerir, en base a su peso corporal, a lo largo de su vida sin que ello cause algún efecto adverso de salud (Health Canada, 1996). Se calcula dividiendo la dosis máxima en la que no se observa efecto adverso (NOAEL) por factores de incertidumbre. La IDT se calcula a partir del NOAEL más bajo de la prueba de toxicidad más sensible en las especies más sensibles (Walker et al., 1998). Aunque los factores de incertidumbre aplicados varían dependiendo de, por ejemplo, el tipo de efectos adversos del compuesto, 100 es el más

utilizado. Este valor considera las variaciones interespecífica (animal-ser humano) e intraespecífica (variabilidad dentro de las poblaciones humanas) de los efectos adversos observados (van Oostdam, 1999). De esta manera se asegura que el consumo de los compuestos a nivel de la IDT no signifique un riesgo significativo para las poblaciones (Herrman y Younes, 1999). Los valores límites sugeridos son reevaluados constantemente debido a nuevas evidencias de efectos tóxicos de los compuestos. En la Tabla 9 se presentan los valores de IDT para los COPs analizados en esta tesis. Se observan diferencias de hasta dos órdenes de magnitud para la IDT de DDTs según el organismo que lo establezca.

Tabla 9. Ingesta diaria tolerable para los COPs.

	IDT ($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$)					Referencia
	PCBs	DDTs ^A	HCHs ^B	CHLDs ^C	HEPTACLORO ^D	
JMRP ¹		20				Baars et al., 2001
FAO/WHO ²	1	10	0,3	0,05	0,1	FAO/WHO, 2005
US EPA ³		0,5				US EPA, 2007

^ADDT+DDE+TDE ^B todos los isómeros ^C clordano, trans-clordano, cis-nonaclor, trans-nonaclor ^D Heptacloro y epóxido de heptacloro

¹Junta sobre Residuos Peligrosos ²Organización Mundial de la Salud y Organización de Agricultura y Alimentos ³ Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos

1.5 Antecedentes en Argentina

Los primeros estudios de residuos de COPs en poblaciones humanas de Argentina se realizaron en los '60s-'70s. Los autores reportan concentraciones de DDTs y HCHs en grasa humana de la población general (16-80 años) relativamente superiores (13,17 y 2,43 ppm; n=59) a las halladas en grasa de niños (4,29±2,92 y 1,17±0,79 ppm, respectivamente; n=52; García Fernández, 1974). En 2006, Muñoz de Toro et al. reportaron en tejido adiposo de mujeres de Santa Fe (n=76), concentraciones de DDE y β -HCH inferiores (0,91±0,93 y 0,36±0,47 ppm; respectivamente) a las reportadas por García Fernández (1974), sugiriendo una disminución de los niveles de estos pesticidas en la población de Argentina a lo largo del tiempo.

Para el mismo período, los estudios realizados en leche materna (n=23) reportan concentraciones promedio de DDTs y HCHs de 0,14 ppm (0,021-0,378 ppm) y 0,06 ppm (0,012-0,167 ppm), respectivamente (García Fernández, 1974). En estudios posteriores, Astolfi et al. (1982) reportaron, en madres residentes de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y alrededores (n=20), valores menores (DDTs: 0,061 ppm, rango: 0,011-0,259; HCHs: 0,037 ppm, rango: 0,037-0,113) indicando un decrecimiento de los niveles a lo largo del tiempo. Esta tendencia decreciente no es corroborada por los estudios

realizados en Santa Fe (n=52) que hallaron concentraciones promedio de DDTs (DDE: 0,098 ppm, rango 0,007-0,066; DDT: 0,048 ppm, rango 0,003-0,88) y HCHs (α -HCH: 0,038 ppm, rango 0,005-0,82; γ -HCH: 0,072 ppm, rango 0,003-0,87) comparables a las de los años '60s-'70s (Lenardón et al., 2000).

Los estudios sobre residuos de COPs en leche materna y leche maternizada (de fórmula) realizados en Argentina básicamente se encuentran orientados a la exposición por el uso de plaguicidas (Maitre et al., 1994b; Lenardón et al., 2000; Ridolfi et al., 2002; Villaamil Lepori et al., 2006; Der Parsehian, 2008). En el caso de las leches maternizadas, se reportan concentraciones de pesticidas inferiores a los límites máximos de residuos que establece el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA; Villaamil Lepori et al., 2006; Ridolfi et al., 2002). Las concentraciones medias de pesticidas reportados en leche materna de Argentina son inferiores a las reportadas para otros países de América Latina (Der Parsehian, 2008). En algunos estudios también se evalúan las concentraciones de PCBs en tejido adiposo (Muñoz de Toro et al., 2006) y PCBs (Rodríguez Girault et al., 2011) y PBDEs en sangre de niños (Álvarez et al., 2011). En esta tesis se realiza la primer evaluación sobre las concentraciones y composición de PCBs y PBDEs en leche materna de nuestro país.

1.6 Hipótesis y objetivos

En la presente tesis se estudian los niveles y la composición de COPs en la leche materna de madres residentes de Provincia de Buenos Aires y Gualeguaychú, procedentes de áreas ribereñas (Gualeguaychú, Punta Lara), rurales (Saladillo), urbanas (La Plata, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y conurbano bonaerense), del norte argentino (Salta, Jujuy, Chaco, Misiones) e inmigrantes de otros países (Paraguay, Uruguay, Chile, Bolivia y Perú).

Objetivo principal

Evaluar los niveles de COPs en leche materna en relación a la dieta y factores socio-demográficos y estimar el riesgo para los neonatos asociado a la lactancia como vía de transferencia.

Objetivos particulares

- Establecer una línea de base de COPs en leche materna de la población general.
- Comparar la línea de base en leche materna de Argentina con otras áreas del mundo.
- Estudiar la variabilidad de COPs en leche materna en distintas poblaciones: ribereñas, rurales, urbanas.
- Caracterizar la composición de COPs en la leche materna.

Hipótesis de trabajo:

- 1- El consumo de alimentos ricos en grasas animales es una vía preferencial de exposición humana a COPs.
- 2- La leche materna es una matriz acumulativa que refleja la asimilación dietaria de COPs y una vía predominante de transferencia al recién nacido.
- 3- Distintos factores biológicos (edad, número de hijos, consumo cigarrillos) y socio demográficos (ocupación, procedencia) inciden en los niveles de COPs en la leche materna.

CAPÍTULO 2: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Obtención de las muestras

La obtención de las muestras de leche materna se centró principalmente en la provincia de Buenos Aires y la ciudad de Gualeguaychú en Entre Ríos, mayoritariamente en centros municipales de asistencia primaria de la salud (CAPS). Los CAPS son centros que brindan servicios básicos de atención en salud (pediatría, ginecología, asistencia social) a los cuales asisten personas con problemas de salud de baja complejidad que residen en las cercanías de los mismos. En La Plata y Ciudad Autónoma de Buenos Aires las muestras obtenidas corresponden a hospitales públicos, el Hospital General de Agudos San Martín y el Hospital Dr. Cosme Argerich, respectivamente. En éste último, ubicado en el barrio de La Boca, se obtuvo el mayor número de muestras. Los hospitales públicos poseen mayores servicios y de mayor complejidad, a ellos asisten personas que residen en las cercanías y de barrios y ciudades aledañas. La colección de las muestras se realizó durante el período 2009-2011 con la colaboración de los profesionales de la salud de dichos centros (Tabla 10). Respecto a la hora del día en que se obtuvieron las muestras, exceptuando dos muestras de Ensenada obtenidas entre las 14 y 16 horas, todas las muestras fueron colectadas entre las 10 y 13 horas.

Tabla 10. Centros de salud donde se obtuvieron las muestras de leche materna, número de muestras obtenidas (N) y año.

Provincia	Ciudad	Centros de Asistencia	N	Año
Entre Ríos	Gualeguaychú	CAPS: CIC, Medanos, Munilla, San Francisco, Villa María	31	2009
		La Plata	Hospital Policlínico San Martín	7
	Ensenada	CAPS Villa Tranquila	5	2010
Buenos Aires	Punta Lara	CAPS 184	20	2010
Aires	Florencio Varela	CAPS Villa del Plata	22	2010
	CABA*	Hospital Dr. Cosme Argerich	93	2010-2011
	Saladillo	CAPS: El Carrillo, Falucho, San Roque	11	2011

* Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Previo a la obtención de la muestra se informó oralmente a las donantes sobre los objetivos de la investigación firmando un consentimiento (Anexo 1).

De los sacaleches disponibles en el mercado se eligió para la recolección de las muestras el modelo Allattasicura, de la marca Chicco, que posee accesorios de silicona y permite volcar la leche directamente en recipientes de vidrio minimizando el contacto de la leche con material plástico que podría resultar contaminante. Con el objetivo de evitar la contaminación cruzada de las muestras, los sacaleches fueron lavados con agua y detergente y enjuagados con agua destilada y metanol entre una donante y la siguiente.

Paralelamente, se completó una encuesta con información socio-demográfica, biológica, de dieta y hábitos de las donantes (Anexo 2).

Las muestras fueron trasladadas al laboratorio refrigeradas en heladera portátil y fueron conservadas a $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su procesamiento. El tiempo transcurrido entre la obtención de la muestra y su procesamiento osciló entre 5 y 120 días.

Se colectaron en total 189 muestras de leche materna de 4-82 gramos cada una (media \pm desvío estándar: $30\pm 16\text{ g}$).

2.2 Análisis químicos

2.2.1 Procesamiento inicial y extracción de lípidos

Las muestras de leche materna se descongelaron, se adicionaron los estándares internos PCB103 y PCB198 ($^{37}\text{Cl}_4$, 96%; AbsolutStandard), y se centrifugaron durante 25 minutos a 3000 rpm (Newsome et al., 1995) para separar la leche en una fase acuosa (inferior) que se descartó y una fase cremosa lipídica (superior) que se congeló previo a su liofilización (MicroModulyo Thermo Savant).

La extracción de los lípidos de la crema liofilizada se realizó por tratamiento ultrasónico con éter de petróleo (3 ciclos de 15 minutos con 6, 4 y 2 ml). Los extractos combinados se llevaron a 5 ml mediante evaporación bajo nitrógeno y se separó una alícuota de 200 μl para la determinación gravimétrica del contenido lipídico (balanza analítica Sartorius BP-211D, 0.0001-210 g).

2.2.2 Purificación y fraccionamiento

Con el objetivo de aumentar el límite de detección maximizando la relación señal/ruido, la purificación inicial se realizó sobre dos alícuotas en paralelo de $\approx 200\text{ mg}$ de lípidos cada una (a y b), tratadas con ácido sulfúrico y luego concentradas a 0,5 ml para su fraccionamiento.

El fraccionamiento se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (J.T Baker, 60-200 μm) eluída con 5 ml de éter de petróleo (F1: bifenilos policlorados) y 5 ml de éter de petróleo-cloruro de metileno (2:1; F2: pesticidas organoclorados y éteres de bifenilos policlorados).

Posteriormente, se combinaron las alícuotas a y b de las F1 y F2 de cada muestra y se concentraron a 500 µl bajo nitrógeno para el análisis de PCBs y pesticidas organoclorados.

Para el análisis de PBDEs se combinaron las F2 en pools teniendo en cuenta el lugar de nacimiento y residencia de las donantes. Las muestras de leche obtenidas en el Hospital Argerich fueron analizadas individualmente debido a la alta variabilidad en la procedencia de las donantes. Las muestras (pools o individuales) se concentraron a 100 µl para su análisis.

2.2.3 Identificación y cuantificación de pesticidas organoclorados

El análisis de pesticidas organoclorados se realizó por cromatografía gaseosa utilizando un detector de captura electrónica (ECD, Agilent 7890A) y una columna capilar de 30 m x 320 µm x 0,25 µm (Agilent 19091J-413). Las condiciones del equipo bajo las cuales se realizó el análisis se detallan en la Tabla 11.

Se identificaron diclorodifeniltricloroetano (DDT) y sus metabolitos (DDE, TDE), hexaclorociclohexanos (α -HCH, β -HCH, γ -HCH y δ -HCH) y clordanos (heptacloro y su epóxido, trans y cis clordanos y nonaclors) mediante la comparación de los tiempos de retención con los obtenidos de estándares auténticos (M-680P Pesticide Mix AccuStandar Inc.). La cuantificación se efectuó mediante factores de respuesta calculados para cada congéner en soluciones estándares cubriendo un rango de 2 órdenes de magnitud (2, 10, 50, 250 y 500 pg).

2.2.4 Identificación y cuantificación de PCBs

El análisis de los PCBs se realizó por cromatografía gaseosa utilizando un detector de captura de electrones (ECD; Agilent 6890N) y una columna capilar de 30 m x 250 µm x 0,25 µm (HP-5MS). Las condiciones del equipo bajo las cuales se realizó el análisis se detallan en la Tabla 11.

Se determinaron 42 congéneres (Tabla 6; IUPAC 17, 18, 28, 31, 33, 44, 49, 52, 70, 74, 82, 87, 95, 99, 101, 105, 110, 118, 128, 132, 138, 149, 151, 153, 156, 158, 169, 170, 171, 177, 180, 183, 187, 191, 194, 195, 199, 201, 205, 206, 208, 209) identificados mediante la comparación de los tiempos de retención con los obtenidos de estándares auténticos (C-QME-01 Accustandard Inc.). La cuantificación se efectuó mediante factores de respuesta calculados para cada congéner en soluciones estándares cubriendo un rango de 2 órdenes de magnitud (2, 10, 50, 250 pg).

2.2.5 Identificación y cuantificación de PBDEs

El análisis de los PBDEs se realizó por cromatografía gaseosa acoplada a un espectrómetro de masas (HRGC/MS; GCMS Perkin Elmer Clarus 500), se utilizó una columna capilar de 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm (HP-5). Las condiciones del equipo bajo las cuales se realizó el análisis se detallan en la Tabla 11.

El detector de masas se operó en el modo ionización química, la interfase a 280°C, la fuente de iones a 150°C y el cuadrupolo a 230°C. Se utilizó CH₄ como gas de reacción. Se identificaron 39 congéneres (Tabla 6; IUPAC 1, 2, 3, 7, 10, 8-11, 12, 13, 15, 17, 25, 28-33, 30, 32, 35, 37, 47, 49, 66, 71, 75, 77, 85, 99, 100, 116, 118, 119, 126, 138, 153, 154, 155, 166, 181, 183, 190) mediante el monitoreo de los iones M/z 79 y 81 y la comparación de los tiempos de retención con los obtenidos de estándares auténticos (Accustandard; BDE-AAP-A). La cuantificación se efectuó mediante factores de respuesta calculados para cada congéner en soluciones estándares cubriendo un rango de 2 órdenes de magnitud (1, 5, 50, 100 pg).

Tabla 11. Condiciones cromatográficas para análisis de PCBs, pesticidas organoclorados (DDTs, HCHs y CHLDs) y PBDEs.

	ECD/Agilent 6890	ECD/Agilent 7890	HRGC-MS/Perkin Elmer
Compuestos analizados	PCBs	DDTs, HCHs, CHLDs	PBDEs
Gas Portador	Hidrogeno	Hidrogeno	Helio
Flujo gas portador	1,5 ml/min	1 ml/min	1 ml/min
Columna	HP-5 MS	Agilent 19091J-413	HP-5 MS
Temperatura Inyector	250°C	250°C	250 °C
Temperatura Detector	330°C	330°C	280 °C
Temperatura Inicial	65°C	65°C	65°C
Temperatura Final	300°C	300°C	280 °C
Rampa 1 a 130°C	10 °C/min	10 °C/min	10 °C/min
Rampa 2 a 300°C	5 °C/min	5 °C/min	5 °C/min

2.2.6 Control de la calidad

El control de calidad interno se llevó a cabo a través del análisis de blancos (uno cada ocho muestras aproximadamente) y duplicados de muestras en cada una de las tandas analíticas.

El límite de detección (LD) fue calculado a partir de determinaciones de distintos analitos en los blancos: LD=media + 3ds. El límite de detección fluctuó en los PCBs entre 10-20 (tri y tetraclorados), 10-55 (pentaclorados) y 50-200 (hexa y heptaclorados)

pg/g lípido; en los PBDEs fluctuó entre 2-6 (di y tribromados), 20-40 (tetrabromados), 1-8 (pentabromados) y 2-6 (hexa y heptabromados) pg/g lípido; para los pesticidas organoclorados osciló entre 0,12-3 ng/g lípido.

2.3 Análisis de los datos

Los resultados obtenidos se normalizaron por el contenido lipídico de las muestras y se expresan en nanogramos por gramo de lípidos (ng/g lípido).

Para el análisis estadístico se utilizó el software XLstat (Addinsoft SRL, Paris 2007). Las comparaciones múltiples entre distintos sitios de muestreo para las variables categóricas (consumo de cigarrillo, uso domiciliario de plaguicidas, condición nutricional, dieta) entre los distintos sitios de muestreo fueron analizadas mediante el Test de Chi-cuadrado. Los datos cuantitativos se presentan como *promedio±desvío estándar*. Las comparaciones múltiples entre muestras fueron analizadas mediante ANOVA y el test de Tukey, sobre datos con transformación logarítmica (en base 10). Para evaluar las diferencias entre pares de medias se utilizó el test de *t* de Student y la significancia de las correlaciones mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Los análisis de correlación parcial se realizaron con el software SPSS (versión 19, IBM). El intervalo de confianza utilizado fue del 95% (nivel de significancia: $p < 0,05$) en todos los análisis, salvo indicación contraria. Los valores extremos se calcularon según: Límite inferior (Li) = $Q_1 - 1,5 * (Q_3 - Q_1)$ y Límite superior (Ls) = $Q_3 + 1,5 * (Q_3 - Q_1)$, donde Q_1 es el valor del primer cuartil y Q_3 el valor del tercer cuartil. Los valores inferiores al Li y superiores al Ls se consideran valores extremos.

CAPÍTULO 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Caracterización de la población estudiada

En esta sección se presentan los datos obtenidos en las encuestas a las donantes de leche materna colectadas en centros de salud públicos de ciudades ribereñas (Gualeguaychú, Ensenada, Punta Lara), rurales (Saladillo) y predominantemente urbanas (La Plata, Ciudad de Buenos Aires) de Argentina. Se describe la población en estudio a través de distintas variables biológicas (edad, número de hijos, condición nutricional, lípidos totales en leche materna, entre otras), socio-demográficas (lugar de nacimiento y residencia, nivel de estudio alcanzado) y económicas (ocupación, ingreso mensual del grupo familiar). Además se caracterizan algunos hábitos de las donantes (consumo de cigarrillo, fumigación en el domicilio y dieta).

Los resultados obtenidos de las encuestas indican que en la población estudiada no existen grandes diferencias respecto de las variables biológicas analizadas. La mayor proporción de donantes presentó una edad menor a 26 años (60%), entre 1 y 2 hijos (69%) y se encontraba dentro de las 10 primeras semanas del período de lactancia (70%). Tampoco se observan grandes diferencias en la condición nutricional (58% peso normal). El contenido lipídico de las muestras de leche osciló entre 0,2 y 15% ($2,6 \pm 1,9\%$; gramos de lípido/gramos de leche fresca).

La alta proporción de donantes con bajo nivel de instrucción (72% sin estudios secundarios completos), bajo porcentaje de ocupación (32%) y escasos ingresos mensuales del grupo familiar está relacionado con el hecho de haber obtenido las muestras en centros de salud pública municipales, los cuales implementan programas de salud nacionales (por ejemplo: Programa Nacional Materno Infantil y Programa Nacional de Salud Sexual y Reproductiva) permitiendo el acceso a servicios básicos de enfermería, pediatría, ginecología, asistencia social y otros de manera gratuita.

Respecto del lugar de nacimiento de las donantes, la mayoría nacieron en Argentina (78%). El resto de las muestras obtenidas corresponde a donantes inmigrantes de países vecinos (por ejemplo: Paraguay 14%, Perú 5%) que se obtuvieron principalmente en el Hospital Dr. Cosme Argerich de la Ciudad de Buenos Aires.

Las madres que donaron leche en los centros de asistencia primaria de la salud residían en el mismo barrio en el cual se halla el centro. Las donantes que donaron en el Hospital Argerich residían en barrios cercanos al hospital (La Boca, Dock Sud, Barracas, San Telmo) y en otros municipios (Avellaneda, Quilmes, Bernal, entre otros).

La inmigración desde otras provincias también se consideró en este estudio, registrando donantes provenientes de 13 de las 24 provincias argentinas.

La dieta de las donantes, sin grandes diferencias entre los diferentes sitios de muestreo, presentó mayor frecuencia de consumo de carne (47% de las donantes consume todos los días), lácteos (57%-todos los días) y verduras (54%-todos los días) y bajo consumo de queso (47% sólo 1-2 veces por semana), huevo (42% sólo 1-2 veces por semana) y pescado (71% no consume).

Sólo el 31% de las donantes cumplía con los criterios de selección de donantes de la OMS (primerizas, <30 años, 3-8 semanas de lactancia, >10 años de residencia en un mismo sitio) que tienen como objetivo reducir la variabilidad en las muestras compuestas (pooles) que en esta tesis sólo se hicieron para los PBDEs.

A continuación se detallan los resultados obtenidos de las encuestas que se resumen en las tablas 12 y 13.

3.1.1 Datos biológicos

EDAD

La edad de las donantes osciló entre 14 y 42 años ($25 \pm 6,6$; $n=189$). La Figura 8 muestra el número de muestras obtenidas por edad, se observa que una mayor proporción de donantes (60%) presenta una edad menor o igual a 26 años. No existen diferencias significativas entre los distintos sitios donde se obtuvieron las muestras ($p>0,05$; Tabla 12).

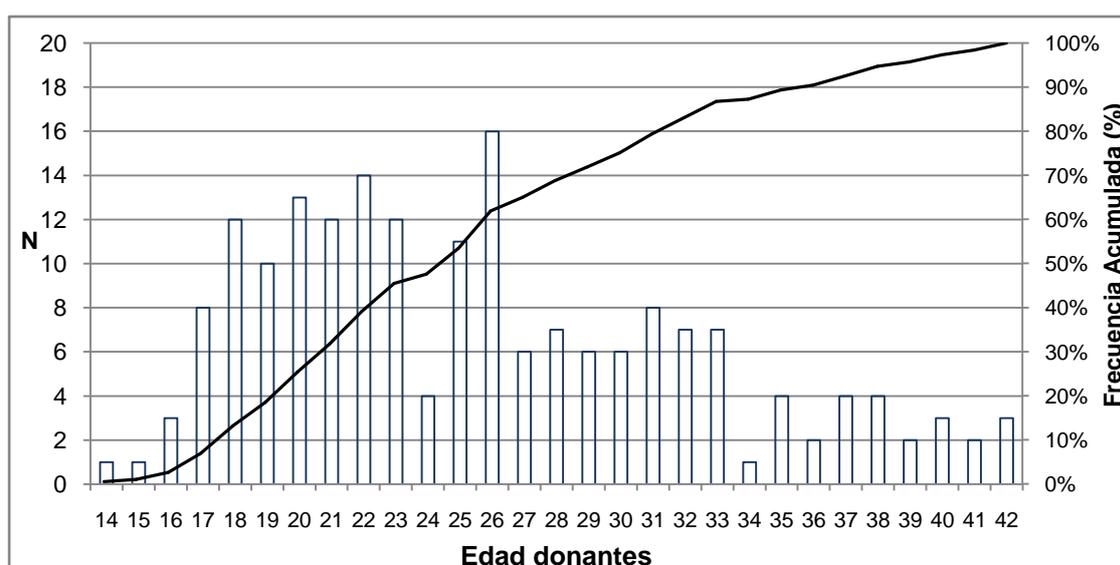


Figura 8. Número de muestras obtenidas (N, barras) y frecuencia acumulada (línea) según la edad de las donantes.

NÚMERO DE HIJOS

El número de hijos osciló entre 1 y 8 ($2 \pm 1,4$; $n=189$), sin diferencias significativas entre los distintos sitios donde se obtuvieron las muestras ($p > 0,05$; Tabla 12). La Figura 9 muestra la proporción del total de donantes según el número de hijos. Predominaron las madres primerizas (45%) seguidas de las madres con dos hijos (24%).

Las mayoría de las donantes primerizas (85%) tenía una edad menor o igual a 25 años. Como es de esperar, con la edad de las donantes aumenta el número de hijos ($p < 0,05$; Figura 10).

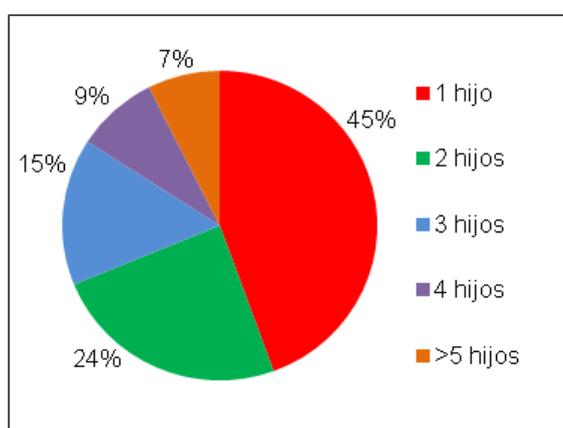


Figura 9. Proporción de donantes según número de hijos.

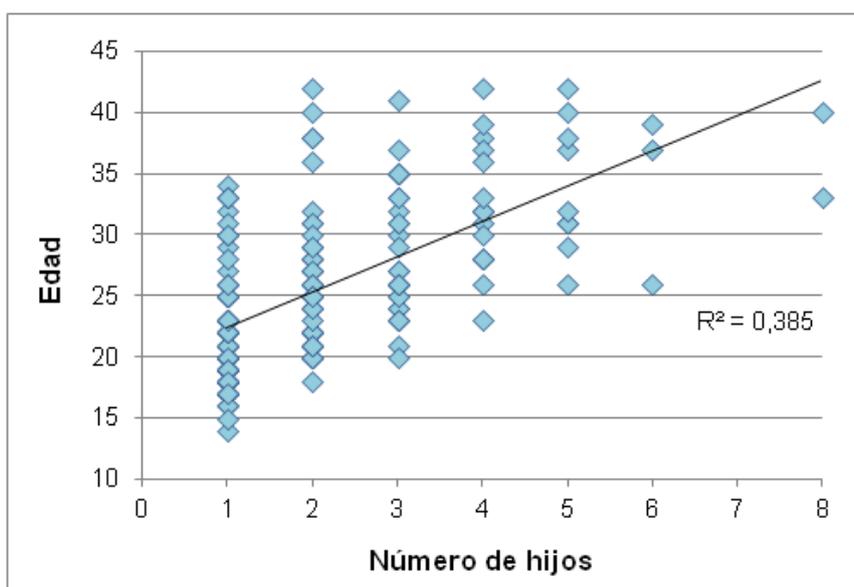


Figura 10. Relación entre edad y número de hijos de las donantes.

CONDICIÓN NUTRICIONAL

El índice de masa corporal (BMI: siglas en inglés para body mass index) indica el estado nutricional de una persona considerando dos factores elementales: peso y altura (WHO, 1995). Es la relación entre el peso (kg) y la altura al cuadrado (m^2), su valor indica si la persona se encuentra por debajo, dentro o excedida del peso establecido como normal para su tamaño físico.

El BMI se calculó con el peso de la donante al momento de la obtención de la muestra y no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los distintos sitios de muestreo ($p>0,05$). En la Figura 11 se observa que la mayoría de las donantes presentó un peso normal para su tamaño físico (58%), y menores proporciones de donantes presentaron bajo peso (15%), sobrepeso (16%), y obesidad (11%).

La Figura 12 muestra la proporción de lípidos en las muestras de leche materna respecto de la condición nutricional de las donantes. Se observa un leve aumento en el contenido lipídico en las muestras de leche de donantes con sobrepeso y obesidad que no resultó estadísticamente significativo ($p>0,05$).

Categoría	BMI (kg/m^2)
Bajo peso	<18,5
Normal	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidad	>30

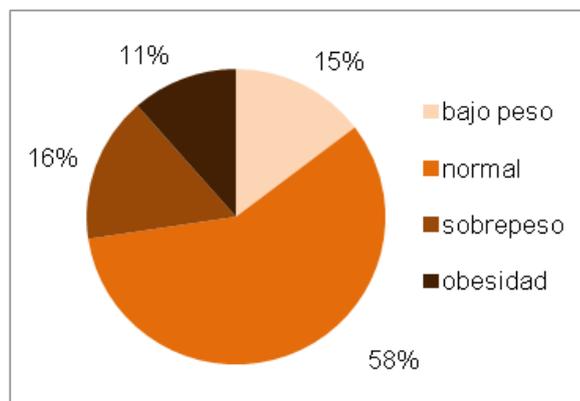


Figura 11. Principales categorías de clasificación internacional del estado nutricional de adultos según el BMI propuestas por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1995; izquierda) y porcentaje de donantes según su estado nutricional (derecha).

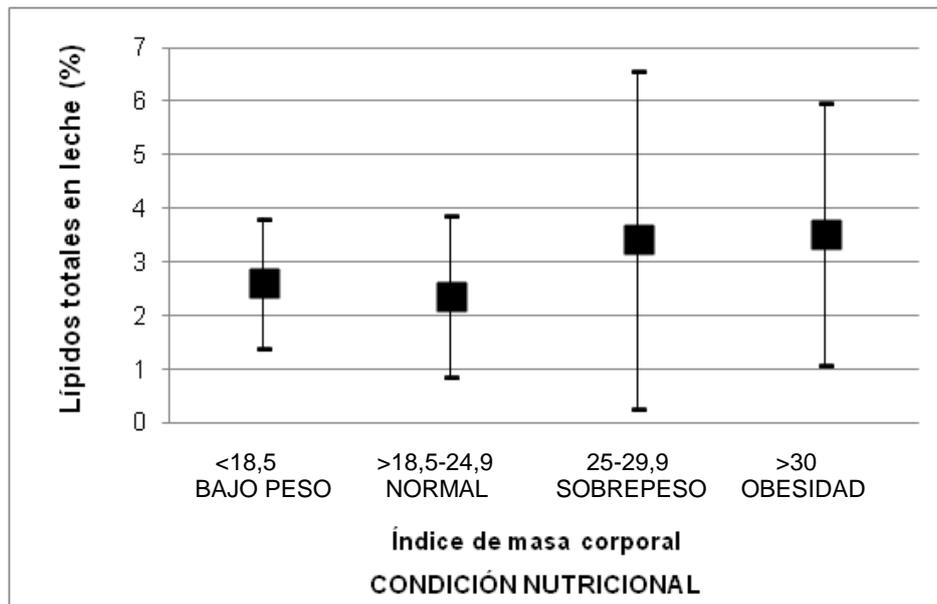


Figura 12. Proporción de lípidos (%; media±ds) en leche materna según el índice de masa corporal/condición nutricional de la donante.

PERÍODO DE LACTANCIA

El período de lactancia (calostro-leche de transición-leche madura), osciló entre 0,4 (3 días) y 74 semanas (12 ± 13 , $n=189$). El 19% de las donantes se encontraba dentro de las dos primeras semanas de lactancia (calostro-leche de transición), y el 63% entre las 2 y 18 semanas del período de amamantamiento (leche madura; Figura 13). Las donantes de Ciudad Autónoma de Buenos Aires y de La Plata presentan valores significativamente inferiores en el tiempo de lactancia con respecto a Punta Lara, Ensenada, Gualeguaychú y Florencio Varela ($p < 0,05$).

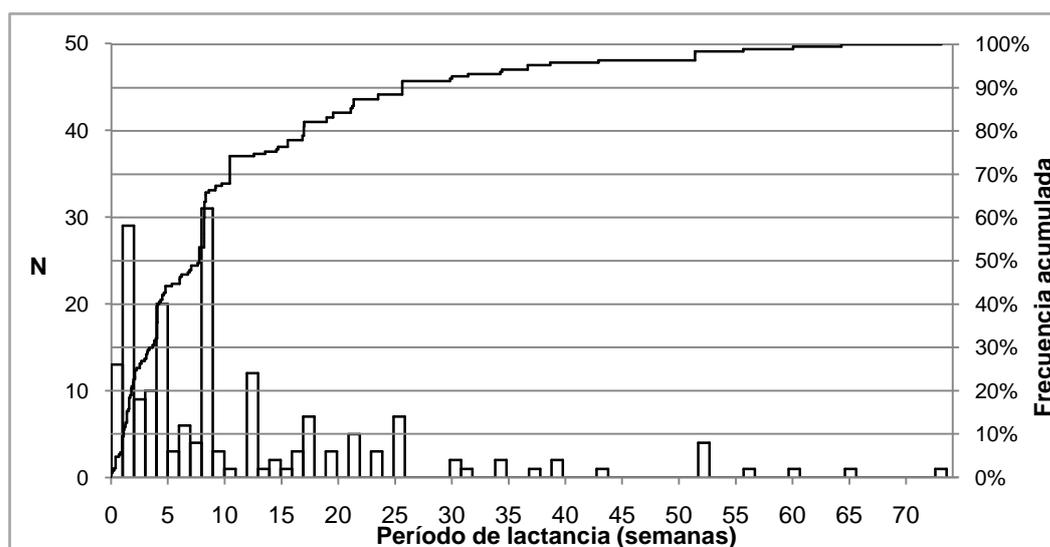


Figura 13. Número de muestras obtenidas (N, barras) y frecuencia acumulada (línea) según el período de lactancia de las donantes.

LÍPIDOS TOTALES EN LECHE MATERNA

El contenido de lípidos en las muestras de leche materna osciló entre 0,2 y 15% ($2,6 \pm 1,9$; $n=189$). No se encontraron diferencias significativas entre los distintos sitios de muestreo ($p > 0,05$; Tabla 12). Cuatro muestras presentaron valores excepcionalmente elevados: 7,2% (La Plata), 9,8 y 10% (Gualedguaychú) y 15% (Florencio Varela). Los lípidos son el componente más variable de la leche materna, las diferencias entre donantes pueden deberse a factores tales como el tipo de dieta, la duración de gestación, el período de la lactancia, la hora del día en que se obtuvo la muestra. Las donantes eran clínicamente sanas, no presentaban enfermedades crónicas, tales como diabetes, que pudieran afectar el contenido de lípidos en la leche.

En este estudio no se observó un incremento o disminución del contenido de lípidos en las muestras respecto del período de lactancia (Figura 14) ni diferencias significativas ($p > 0,05$) entre las muestras tipo calostro-leche de transición (≤ 2 semanas, $n=36$) y las muestras de leche madura (> 2 semanas, $n=157$).

PESO DE LOS NEONATOS

El peso de los neonatos osciló entre 1,300 y 4,500 kg ($3,272 \pm 0,53$; $n=189$), sólo el 7,4% de ellos presentó bajo peso al nacer ($< 2,500$ kg). No se observan diferencias significativas con respecto al peso de nacimiento entre los distintos sitios donde se obtuvieron las muestras ($p > 0,05$; Tabla 12).

Tabla 12. Datos biológicos, socio-económicos de las donantes y recién nacidos según sitio donde se obtuvo la muestra.

	Gualeguaychú	Florencio Varela	Saladillo	La Plata	Punta Lara	Ensenada	CABA ^A
N	31	22	11	7	20	5	93
DONANTE							
Lugar de nacimiento							
	Gualeguaychú (29) Misiones (1) Santa Fe (1)	Fcio.Varela (19) Jujuy (1) Chaco (1) Paraguay (1)	Saladillo (11)	La Plata (5) Paraguay (1) Perú (1)	La Plata (8) San Vicente (1) Romero (1) San Nicolás (1) Zárate (1) Ensenada (4) Ezpeleta(1) Chile (1) Uruguay (1) ns/nc (1)	Ensenada (5)	AMBA (35) ^B NOA (9) ^C NEA (10) ^D Cordoba (1) San Juan (1) Rio Negro (2) Paraguay (24) Peru (8) Bolivia (2) Chile (1)
Edad							
media+ds	26 ±6	25 ±7	26 ±7,8	26 ±8,3	25 ±5,7	29 ±9,1	26 ±7
(rango)	(16-40)	(25-38)	(15-37)	(18-39)	(17-40)	(20-42)	(14-42)
Número de hijos							
media+ds	2 ±1,7	2 ±1,6	3 ±2,1	2 ±1,7	2 ±1,5	2 ±0,4	2 ±1,2
(rango)	(1-8)	(1-6)	(1-8)	(1-6)	(1-6)	(2-3)	(1-5)
Primerizas	13/31	9/22	5/11	3/7	8/20	0/5	46/93
(n/N)							
BMI							
(media+ds)	22 ±6,5	23 ±12	23 ±3,7	24 ±5,0	22 ±5,8	22 ±1,7	24 ±3,9
Obesidad	13%	18%	9%	14%	16%	0%	5%
Lípidos en muestra de leche (%)							
(media+ds)	2,9 ±2,4	2,8 ±2,9	2,8 ±1,3	2,7 ±2,4	2,5 ±1,3	2,7 ±1,1	2,5 ±1,4
Estudios completos							
Sólo primaria	81%	55%	100%	71%	58%	80%	60%
Secundario	6%	32%	0%	14%	37%	20%	34%
Ocupación							
Ama de casa	81%	77%	100%	100%	82%	60%	34%
Ingresos (grupo familiar)							
<\$400	19%			14%		20%	2%
\$400-900	64%	27%		43%	36%	20%	7%
> \$900	17%	73%	100%	43%	64%	60%	91%
Consumo de cigarrillo							
No consume	71%	73%	91%	86%	47%	100%	95%
<10 cig/día	13%	18%	9%	14%	32%		5%
≥10 cig/día	16%	9%			21%		
Uso doméstico de plaguicidas							
	68%	82%	82%	57%	95%	100%	83%
aerosoles		aerosoles	aerosoles	espiral	aerosoles	aerosoles	Aerosoles
tabletas		tabletas	tabletas	tabletas	espiral	tabletas	Tabletas
repelentes					tabletas	fumigación municipal	fumigación municipal
							espiral
NEONATO							
Edad(semanas)							
media+ds	21 ±21	18 ±13	16 ±19	4,5 ±3,7	24 ±17	24 ±9,4	6 ±5,6
(rango)	(1-89)	(4-52)	(2-65)	(1-7) días	(4-61)	(15-29)	(4d-37sem)
Peso al nacer (kg)							
media+ds	3,104 ±0,53	3,484 ±2,65	3,115 ±0,63	3,007 ±0,69	3,282 ±0,43	3,021 ±0,50	3,320 ±0,52
(rango)	(1,300-4,180)	(2,650 - 4500)	(2,240- 4,200)	(1,650-3,800)	(2,500-3,980)	(2,500-3,650)	(1,800-4,500)
bajo peso al nacer	n=2	n=0	n=3	n=1	n=0	n=0	n=8

^ACiudad Autónoma de Buenos Aires ^BArea metropolitana de Buenos Aires ^CNoroeste argentino ^D Noreste argentino

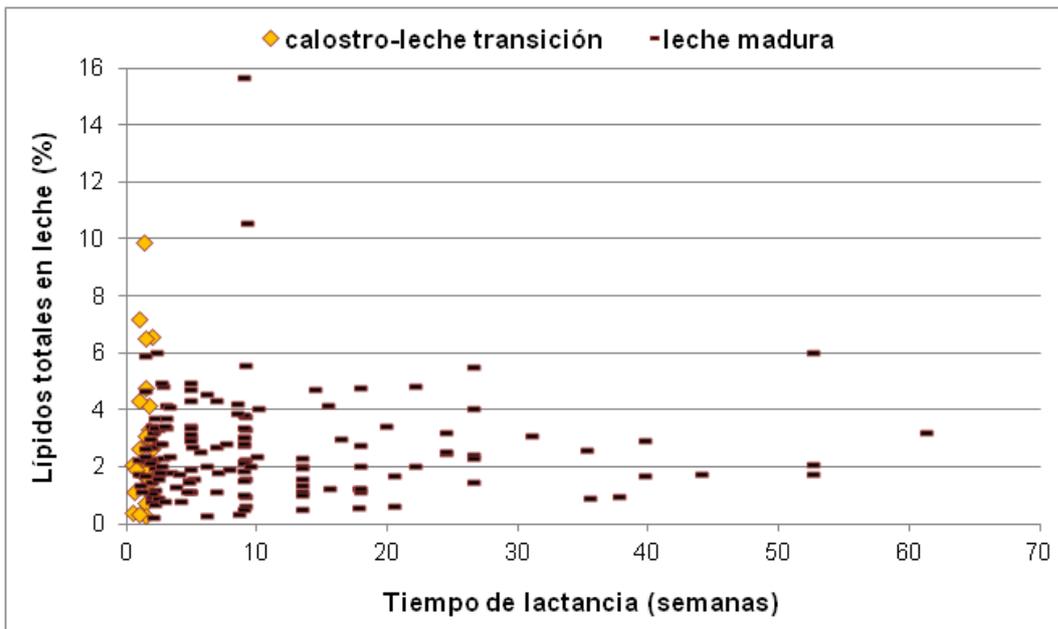


Figura 14. Lípidos totales en leche materna (%) según el tiempo de lactancia (semanas).

3.1.2 Datos socio-demográficos

LUGAR DE NACIMIENTO DE LAS DONANTES

La Figura 15 muestra el país de nacimiento de las donantes. Tal como era esperable, se observa una amplia proporción de donantes nacidas en Argentina (78%), el resto de las muestras obtenidas corresponde a madres nacidas Paraguay (14%), Perú (5%), Bolivia (1%), Chile (1%) y Uruguay (1%). El 92% de las muestras de las donantes nacidas en Paraguay y el 91% de las donantes nacidas en Perú-Bolivia se obtuvieron en el Hospital Dr. Cosme Argerich de la Ciudad de Buenos Aires (Tabla 12).

La Figura 16 muestra la provincia de nacimiento de las donantes argentinas que refleja el esquema de muestreo planteado (sección 2.1). Se observa mayor representatividad de donantes pertenecientes a la provincia de Buenos Aires (65%), en azul, lo cual es esperable teniendo en cuenta que la mayoría de los CAPs y Hospitales en los que se programó el muestreo pertenecían a esta provincia. De este grupo de donantes, el 58 % nació en el Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA), La Plata y alrededores (Ensenada, Punta Lara) y el 7% la ciudad de Saladillo. El sitio que le sigue en representatividad a la provincia de Buenos Aires es Gualeguaychú (16%) debido a que allí también se programaron muestreos sucesivos de leche materna en distintos CAPs. Las muestras de las donantes nacidas en el resto de las provincias del noreste y noroeste argentino, en verde y marrón respectivamente, se tomaron en los distintos

CAPs de provincia de Buenos Aires a los que asistieron, por ello presentan una baja representatividad (<5%). Un porcentaje aún menor de las donantes nació en la zona centro y sur del país (3%: Córdoba, San Juan, Río Negro). El 90% de donantes nacidas en el noroeste argentino (NOA: Jujuy, Salta, Tucumán) y el 78% de las muestras de donantes nacidas en el noreste argentino (NEA: Santa Fe, Chaco, Misiones, Corrientes) se obtuvieron en el Hospital Dr. Cosme Argerich (Tabla 12).

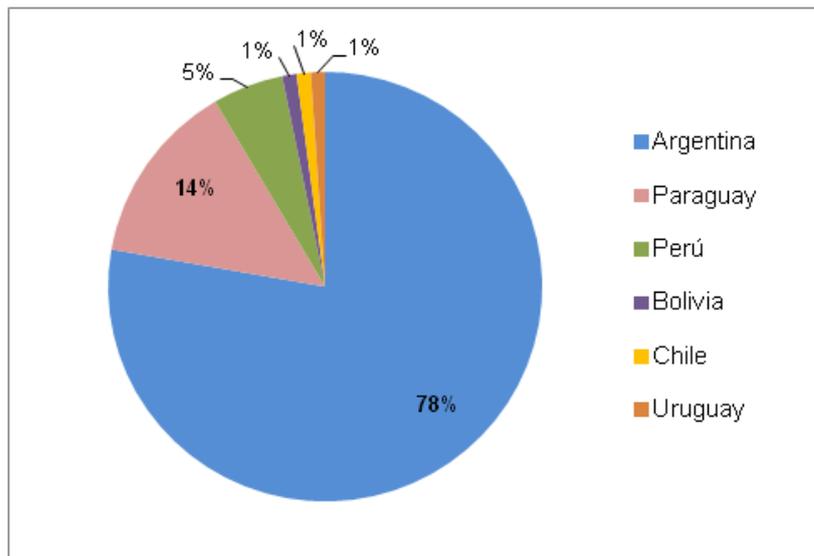


Figura 15. País de nacimiento de las donantes.

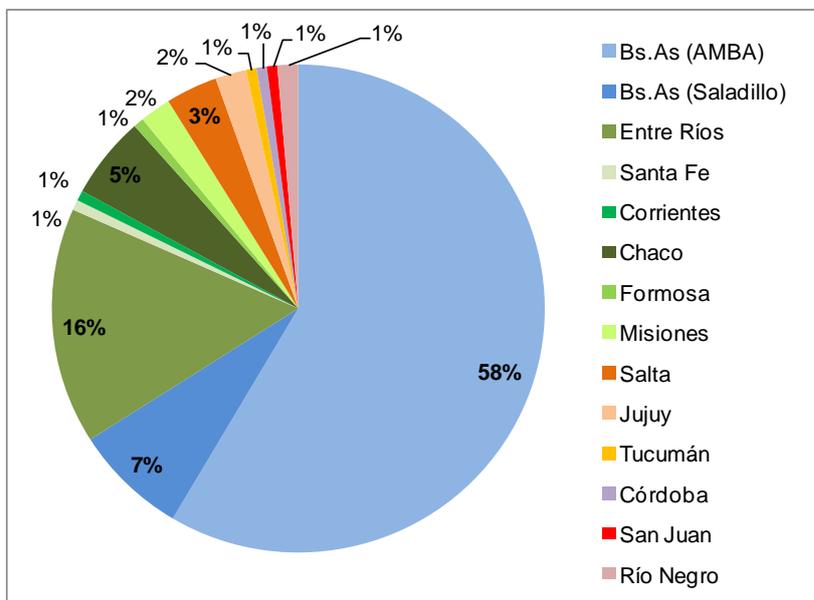


Figura 16. Provincia de nacimiento de las donantes nacidas en Argentina.

RESIDENCIA

Las madres que donaron la leche en los centros de salud municipales (Ensenada, Punta Lara, Florencio Varela, Saladillo y Gualeguaychú) residían en el mismo barrio donde se hallaba el centro de salud. En cambio, las donantes que asistieron al Hospital Argerich residían en distintos barrios de la ciudad de Buenos Aires, cercanos al Hospital (La Boca, San Telmo, Dock Sud, Isla Maciel) o más alejados (Caballito, Congreso, Palermo), y en el área metropolitana (Avellaneda, Quilmes, Temperley, Lanús, Burzaco, etc.).

Los barrios Villa Tranquila (Ensenada), Villa del Plata (Florencio Varela), Falucho y San Roque (Saladillo) y CIC, Médanos, Villa María (Gualeguaychú) presentan características similares. Las casas son de material, algunas construidas mediante programas habitacionales y se encuentran en buenas condiciones de habitabilidad. Las calles son de pavimento en su mayoría, poseen red de agua potable, luz y recolección de residuos. Estas condiciones también son semejantes a las descritas por las donantes que residían en el área metropolitana de Buenos Aires.

En los barrios Munilla (Gualeguaychú) y la zona aledaña al CAPS 184 de Punta Lara las construcciones de las viviendas se caracterizan por ser de material pero con cierta precariedad (sin revoque, pisos de cemento). Las calles son de tierra y poseen servicios de luz, agua potable y recolección de residuos. En el barrio San Francisco (Gualeguaychú), las condiciones eran aún más precarias, las viviendas son pequeñas, algunas son casillas de madera, con problemas sanitarios y de hacinamiento.

En las viviendas donde residían las donantes de La Boca, San Telmo, Dock Sud también se registraron problemas de hacinamiento y viviendas de material precarias. Con servicios deficientes de recolección de basura.

NIVEL DE EDUCACIÓN Y OCUPACIÓN

La Figura 17 muestra el nivel de educación alcanzado por las donantes, el 21% ha finalizado solamente la primaria, el 24% ha finalizado sus estudios secundarios y el 4% realizó algún estudio terciario. Una mínima proporción (6%) del total de donantes no completó sus estudios primarios. La mayoría de las donantes de Gualeguaychú, La Plata, Saladillo y Ensenada (70-100%) sólo presentan completos sus estudios primarios. Mientras que en Florencio Varela, Punta Lara y Hospital Argerich se observa mayor proporción de donantes con sus estudios secundarios completos ($\approx 35\%$).

Con respecto a la ocupación de las donantes, la mayoría es ama de casa (56%). Entre las donantes que presentan alguna ocupación, principalmente provenientes del Hospital Argerich, predominan las empleadas domésticas (19%) y atención al público (13%: quiosco, almacén, cooperativa). El 9% tiene ocupaciones varias tales como

peluquera, costurera, operadora de radio, docente, cocinera. El 3% de las donantes, todas nacidas en Paraguay, realizaron tareas de campo (siembra, cosecha) durante su infancia.

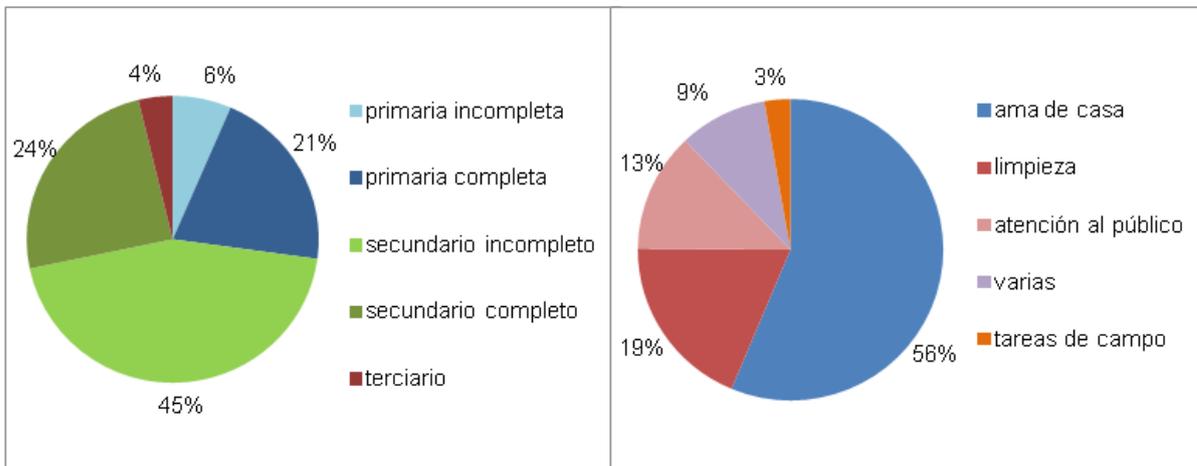


Figura 17. Nivel de educación alcanzado (izquierda) y ocupación (derecha) de las donantes.

INGRESO MENSUAL

En el ingreso familiar mensual de las donantes se registró un 71% de familias con ingresos superiores a \$900, una menor proporción de familias con ingresos inferiores a \$900 (24%) e inferiores a \$400 (5%; Figura 18). Las donantes de familias con bajos ingresos (<\$900), en su mayoría, pertenecían a Gualeguaychú y La Plata (Tabla 12).

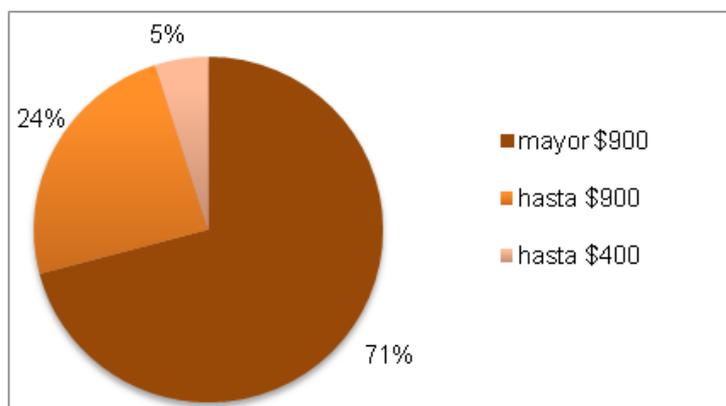


Figura 18. Ingreso familiar mensual de las donantes.

3.1.3 Hábitos

CONSUMO DE CIGARRILLO

El consumo de cigarrillo no es un hábito frecuente entre las donantes (Figura 19). La mayor proporción de donantes (73%) nunca fumó. El 6% se consideró fumadora pasiva (convivencia con fumador) y el 2% fumó en años previos al embarazo. Entre las donantes fumadoras, el 7% consume menos de 5 cigarrillos por día, y el 5% entre 5 y 10 cigarrillos por día. Sólo el 3 y 4% de las donantes consume de 10 a 20 y más de 20 cigarrillos por día, respectivamente.

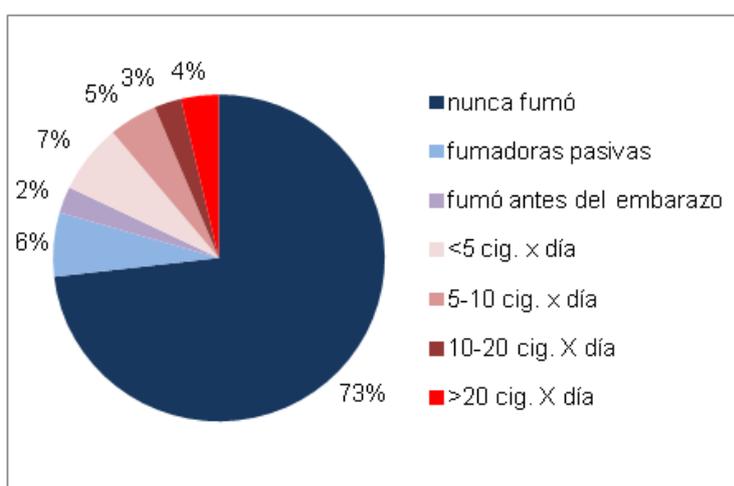


Figura 19. Consumo de cigarrillo de las donantes.

La proporción de donantes fumadoras presenta diferencias significativas respecto del sitio de muestreo ($p < 0,05$) y decrece en el orden Punta Lara (55%)>Gualeguaychú (29%) \approx Florencio Varela (27%)> resto de los sitios (0-14%; Tabla 12).

USO DOMÉSTICO DE PLAGUICIDAS

El porcentaje de donantes que aplica algún plaguicida en su hogar fue alto en todos los sitios de muestreo (57-100%; Tabla 12). Los productos más utilizados son los aerosoles (para combatir moscas, mosquitos, cucarachas y hormigas) y las tabletas anti-mosquitos (Figura 20). Sólo el 2% recibe un servicio de fumigación (municipal o a través del consorcio del edificio) con frecuencia aproximada de 2 veces al año. El 21% utiliza más de un método insecticida en el hogar. Los plaguicidas de uso frecuente por las donantes en su hogar no contienen COPs en sus formulaciones: aerosol Raid (0,5%

p/p piretroides, isobutano 7-13% p/p, propano 7-13% p/p, butano 7-13% p/p), tabletas tipo Fuyí (97,7% p/p esbiotrina), espirales (0,15% p/p aletrina).

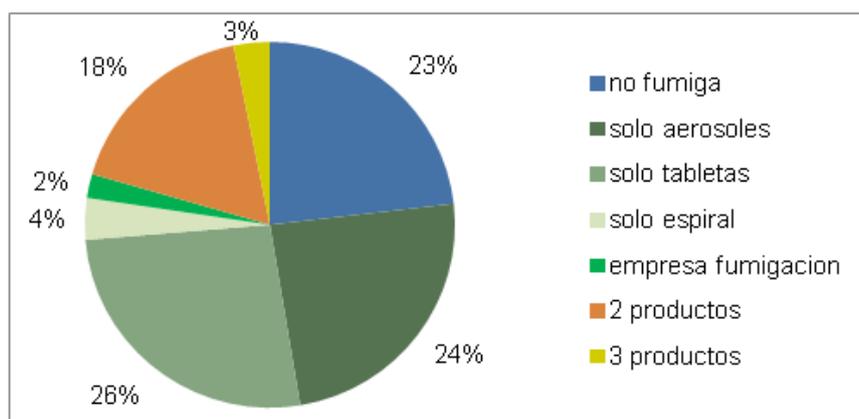


Figura 20. Uso domiciliario de plaguicidas en el hogar de las donantes.

DIETA

El análisis de la dieta de las donantes revela una mayor frecuencia de consumo de carne, lácteos y verduras con respecto a pescado, huevo y queso (Figuras 21 y 22); tendencia que se conserva en todos los sitios de muestreo (Tabla 13). Sólo se hallaron diferencias significativas en el consumo de carne vacuna entre los sitios de muestreo ($p < 0,05$). Se observa una mayor frecuencia de consumo de carne vacuna en las donantes de Gualeguaychú (70% todos los días, resto de los sitios: 30-40%; Tabla 13).

Con respecto a la dieta de pescado, se obtuvieron en total 55 muestras de leche de donantes consumidoras de pescado de río, en su mayoría obtenidas en el Hospital Argerich (45%) y Gualeguaychú (31%). No se registró consumo de pescado de río entre las donantes de Saladillo y en el resto de los sitios sólo un número reducido de donantes (2-5; Tabla 13). Entre las donantes consumidoras de pescado de río, la frecuencia de consumo fue baja: el 23% presentó un consumo de 3-4 veces por mes, el 53% un consumo de 1 a 2 veces por mes y el 24% hasta 3 veces por año (Figura 21, izquierda). Con respecto al pescado consumido por estas donantes, el 10% desconoce qué pescado consume, el 40% consume varios tipos de pescados (p.ej: pejerrey, boga; Tabla 13), el 35% sólo consume sábalo y el 15% combina sábalo con otros tipos de pescado (Figura 21, derecha). Sólo tres donantes, dos de Florencio Varela y una del Hospital Argerich, reportaron consumo de pescado de mar (merluza) aunque con baja frecuencia (2 veces por mes).

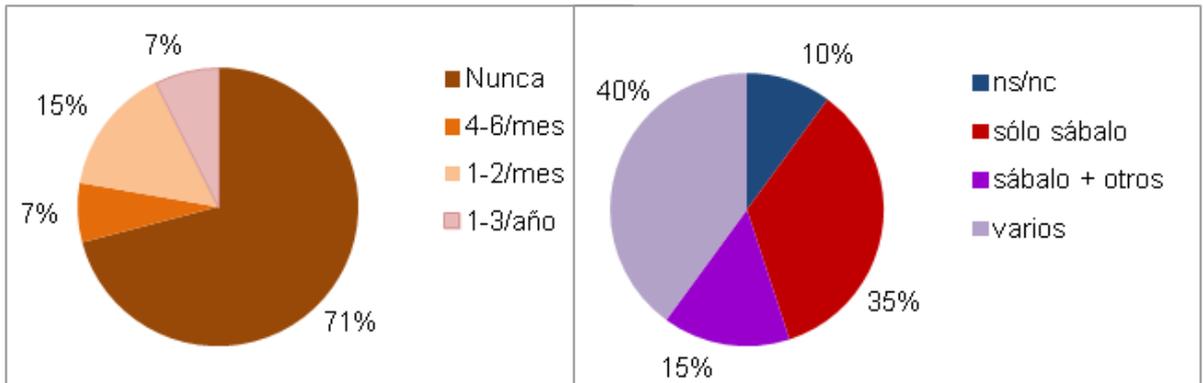


Figura 21. Dieta de pescado de río: frecuencia de consumo (izquierda) y preferencia de pescado (derecha) de las donantes.

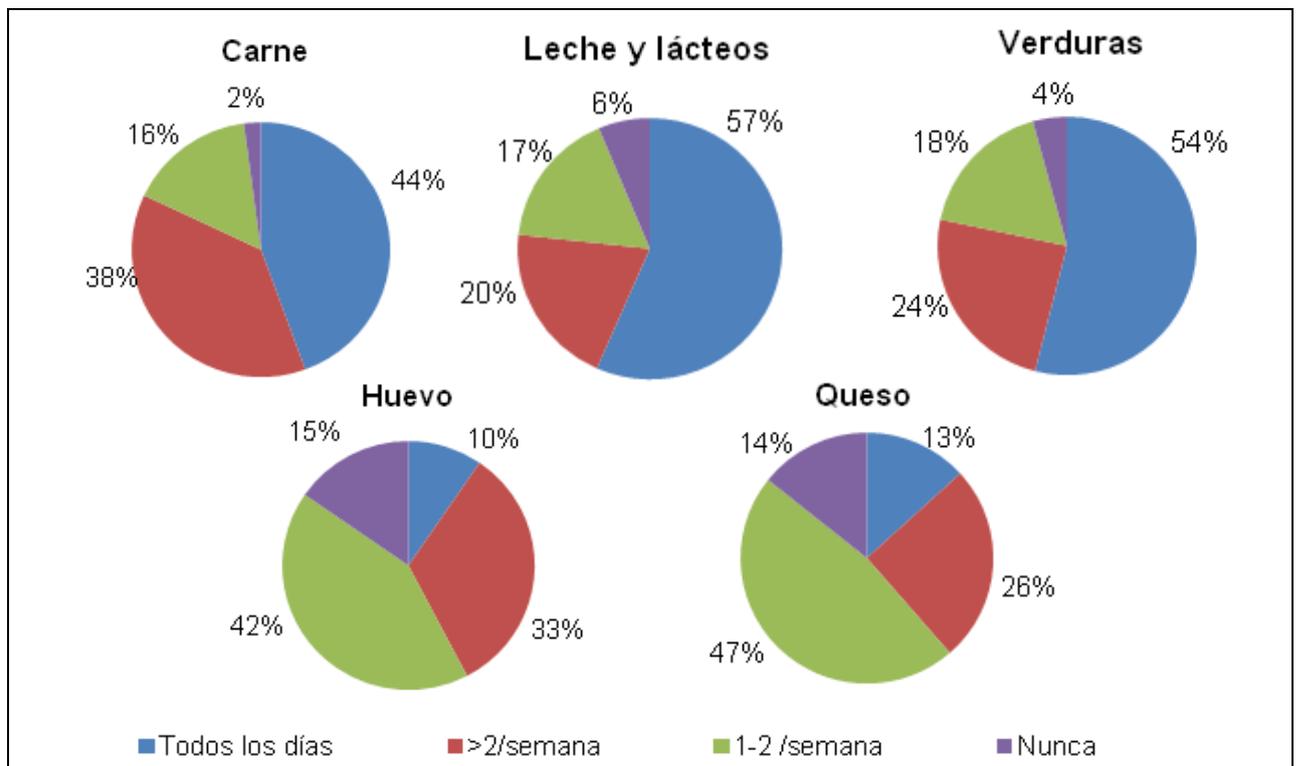


Figura 22. Dieta general: frecuencia en el consumo de carne, lácteos, queso, verduras y huevo.

Tabla 13. Dieta de las donantes por sitio de muestreo.

DIETA DE PESCADO							
	Gualeguaychú	Florencio Varela	Saladillo	La Plata	Punta Lara	Ensenada	CABA*
Total donantes (n)	32	22	11	7	19	5	93
Donantes consumidoras de pescado (n)	17	2	0	3	5	3	25
Pescado consumido	Sábalo, Bagre Tararira, Patí, Boga	Sábalo		Carpa, Lisa	Carpa, Pejerrey, Dorado	Sábalo Pejerrey	Sábalo, Pejerrey Bagre Dorado Boga Tararira
Frecuencia de consumo (N)							
≥ 3 veces/mes	5				2		5
1-2 veces/mes	12	2		1		2	12
hasta 3 veces/año				2	3	1	6
Proveedor	pescador/ pescadería	pescadería		pescador	pescador	pescador	pescador/ pescadería
DIETA GENERAL							
Donantes que consumen (%):							
Carne							
todos los días	68	55	36	29	37	40	39
> 2/sem	22	45	36	57	42	40	39
2/sem	10	0	18	14	16	20	21
Nunca	0	0	10	0	5	0	1
Lácteos							
todos los días	42	55	36	57	53	60	65
> 2/sem	26	23	28	29	16	20	17
2/sem	16	18	36	14	26	20	14
Nunca	16	5	0	0	5	0	4
Queso							
todos los días	13	5	0	0	11	40	17
> 2/sem	32	36	28	14	21	20	21
1-2/sem	32	55	72	57	47	40	50
Nunca	23	5	0	29	21	0	12
Verduras							
todos los días	48	32	45	57	42	40	66
> 2/sem	32	36	18	0	37	20	19
2/sem	13	27	28	29	16	40	15
Nunca	7	5	9	14	5	0	0
Huevo							
todos los días	16	14	9	0	10	20	6
> 2/sem	39	41	36	57	53	40	23
2/sem	29	36	46	43	26	40	52
Nunca	16	9	9	0	11	0	19

*Ciudad Autónoma de Buenos Aires

3.2. Evaluación de COPs según país de procedencia.

En esta sección se realiza el estudio comparativo de los COPs en leche materna según el país de nacimiento de las donantes: Argentina (N=148), Paraguay (N=26), Perú-Bolivia (N=11), incluyendo datos bibliográficos reportados para otros países que se presentan en las Tablas 14 y 15. Globalmente, los resultados muestran algunas diferencias respecto del país de origen de las donantes relacionadas a la actividad predominante en la región y el uso de estos compuestos en el pasado y la actualidad. Las concentraciones de pesticidas organoclorados halladas en esta tesis presentan valores entre el rango muy bajo-medio respecto de lo reportado para otros sitios, observándose algunas diferencias significativas según el país de nacimiento de las donantes. Las donantes procedentes de Paraguay y Perú-Bolivia presentan concentraciones de DDTs más elevadas respecto de las donantes argentinas, posiblemente debido al mayor uso de este pesticida para el control del paludismo. Esta interpretación es reforzada por lo observado en otras regiones que presentan diferencias de hasta un orden de magnitud en las concentraciones de DDTs en leche materna entre áreas maláricas y no maláricas. Por otro lado, en países con alto uso de este pesticida para agricultura y como plaguicida antipalúdico (China, India, México) las concentraciones de DDTs se encuentran aún más incrementadas, evidenciando que su aplicación en salud pública es un factor importante en los niveles de este pesticida en leche materna. En los HCHs, las concentraciones más elevadas también corresponden a los países de mayor actividad agrícola (China e India). En este caso las concentraciones halladas en esta tesis corresponden al rango bajo (Argentina y Perú-Bolivia) y muy bajo (Paraguay). Los valores de CHLDs hallados en las donantes de esta tesis se encuentran dentro del rango medio de los valores reportados en la literatura superando en 1 y 2 órdenes de magnitud las halladas en países asiáticos y europeos y son hasta 4 veces inferiores a las halladas en Japón que conforma el rango más alto. Al igual que los CHLDs, los PCBs y PBDEs tampoco presentan diferencias según el país de nacimiento de las donantes y los valores observados corresponden al rango bajo y muy bajo, respectivamente, en contraste con los países de mayor industrialización como Japón, Alemania, Reino Unido, Estados Unidos que presentan concentraciones más elevadas. Los resultados individuales de cada COPs se discuten a continuación.

Tabla 14. Niveles de DDTs, HCHs y CHLDs (ng/g lípido) en leche materna de Argentina y otros países.

AMÉRICA	NAño	Sitio	DDTs		HCHs		CHLDs		Referencia	
			media	rango	media	rango	media	rango		
ARGENTINA	149	2009-2011	106	7-1968	32	3-193	20	1-125	Esta tesis	
Paraguay	26	2010-2011	844	32-8754	20	2-68	17	2-108	Esta tesis	
Perú-Bolivia	11	2010-2011	302	20-1157	44	11-115	22	2-110	Esta tesis	
Brasil	69	2001-2002	Rio Madeira	493	118-1005	-	-	-	-	Azeredo et al., 2008
	40	1992	Rio de Janeiro	1700	-	270	*	-	-	Paumgartten et al., 2000
	62	2010	Rio Verde	3750	320-12030	-	-	-	-	Danielly, 2011
Canadá	497	1992		222	-	23*	-	17 [^]	-	Newsome y Doucet, 1995
Chile	1 ^c	2011		164	-	0,8	-	2,1	-	http://www.ccbasilea-crestocolmo.org.uy/
Estados Unidos	100	1993		217	14-2055	-	-	-	-	Kostyniak et al., 1999
México	10	1997-1998	Aguas Calientes	2053	8-10271	-	-	-	-	Terrones et al. 2000
	38	2005-2006	Chelem	3064	-	754	-	975	-	Rodas-Ortiz et al., 2008
	300	1996-1997	Urbano Rural	2578 7914	- -	- -	- -	- -	- -	Pardío et al., 1998
Perú	2 ^c	2011		347	-	22	-	1,5	-	http://www.ccbasilea-crestocolmo.org.uy/
Uruguay	1 ^c	2009		132	-	30	-	8,7	-	http://www.ccbasilea-crestocolmo.org.uy/
EUROPA										
Alemania	39	2005	Bavaria	180	27-1200	170*	4-330	-	-	Raab et al., 2008
	523	2006	Varios sitios	126	-	21*	-	-	-	Zietz et al., 2008
Noruega	377	2002-2006	Varios sitios	53	5-492	5,4*	0,8-37	3	0,5-16	Polder et al., 2009
Polonia	22	2004		868	330-2022	13*	1,5-34	-	-	Jaraczewska et al., 2006
	14	2000-2001		1195	553-2638	20	11-34	-	-	Szyrwinska y Lulek, 2007
Reino Unido	54	2001-2003	Londres	160	24-2300	16	2-1500	0,3	nd-1,4	Kalantzi et al. 2004
Rep. Checa	15		Praga	792	351-1210	36*	17-80	-	-	
	11	1999-2000	Kolín	636	105-1479	35,7	17-80	25,4	8,7-63	Cerná et al., 2010
	8		Telc	642	266-1704	-	-	-	-	
ASIA										
China	25	2007	Beijing	1300	430-3000	570*	7-3000	3,8	1,4-11	Haraguchi et al., 2009
	10	2001-2002	Hong Kong	-	-	940*	288-1380	6,1	2,4-9,4	Hedley et al., 2010
	20	2002	Shenyang	2100	780-5400	1400	140-7200	16	4,7-31	Kunise et al., 2004
	30	2004	Guangzhou	2115	329-6164	55	6-159	-	-	Qu et al., 2010
Corea	29	2007	Varios sitios	180	49-580	110*	17-830	14	6,4-41	Haraguchi et al., 2009
India	21	2004-2006	Nueva Delhi	1500	140-12000	340	6-1800	2,6	0,1-21	Devanathan et al., 2009
	26		Mumbai	450	47-1500	220	12-1200	3,4	0,5-14	
	205	-	Assam	3210	250-15640	2720	700-15970	-	-	Mishra y Sharma, 2011
	16	2004-2005	Kolkat	960	130-2500	350	81-650	7,6	3,6-19	Someya et al., 2010
	11		Urbano	1000	240-2400	710	74-1900	2,3	0,1-7	
	7	2002-2003	Chennai	1200	750-2900	5000	1700-8700	6,3	2,5-10	Subramanian et al., 2007

Indonesia	30	2001-2003	Varios sitios	990	18-1500	12	1-120	4,1	0,4-48	Sudaryanto et al., 2006
Japón	38	2001-2004	Fukuoka	340	34-1100	110	23-330	80	13-420	Kunisue et al., 2006
	60	2007	Sendai	170	23-970	140	9-1200	31	9-140	Haraguchi et al., 2009
Rusia	35	2003-2004	Buryatia	660	170-1800	810	100-3700	19	2,4-62	Tsydenova et al., 2007
	14	2000	Murmansk	900	480-1707	235	83-556	22	8-61	Polder et al., 2008
	23		Arkhangels	1037	274-3295	186	83-532	21	5-47	
Taiwán	36	2000-2001	Taichung	333	25-1415	3,4	nd-4	-	-	Chao et al., 2006
Turquía	47	2009	Mersin	338	17-1071	37	5-367	-	-	Cok et al., 2012
Vietnam	20	2007	Hanoi	1200	280-3300	140*	6-3000	0,75	0,3-1,7	Haraguchi et al., 2009

AFRICA

Mozambique	16	2006	Manhiça	930	140-5100	-	-	-	-	Manaca et. al, 2011
	32	2006		370	13-3800	-	-	-	-	
Sudáfrica	33	2002	Jozini	6328	267-22241	-	-	-	-	Bouwman et al. 2006
	16		Kwaliweni	728	138-2149	-	-	-	-	
	28	2004	Thohoyand	6320	162-20200	12	1,5-113	-	-	Darnerud et al., 2011
Túnez	36	2010	Bizerte	1164	125-4575	76	nd-248	-	-	Hassine et al., 2012
	237	2003-2005	Varios sitios	2968	8-7060	129	1-310	-	-	Ennaceur et al., 2008

OCEANIA

Australia	17	2002-2003	Varios sitios	310•	-	80*	-	11^	-	Mueller et al., 2008
------------------	----	-----------	---------------	------	---	-----	---	-----	---	----------------------

^c pool, nd (no detectado), •sólo DDE, * sólo β -HCH, ^ sólo trans-nonaclor

Tabla 15. Niveles totales de PCBs y PBDEs (ng/g lípido) en leche materna de Argentina y otros países.

AMERICA	N	Año	Sitio	PCBs		PBDEs		Referencia
				media	rango	media	rango	
ARGENTINA	149	2009-2011		60	4-256	0,57 ^A	0,05-3,4	Esta tesis
Paraguay	26	2010-2011		78	12-233	0,76 ^A	0,15-4,2	Esta tesis
Perú-Bolivia	11	2010-2011		82	10-234	0,44 ^A	0,13-1,2	Esta tesis
Brasil	40	1993	Río de Janeiro	150	-	-	-	Paumgartten et al., 2000
Canadá	497	1992		238	-	-	-	
Estados Unidos	82	2003-2005	California	73	22-423	53	9,6-1291	Park et al., 2011
	55	2002	Texas	-	-	74	6,1-419	Schechter et al., 2003
	100	1993	Nueva York	271	46-622			Kostyniak et al., 1999
México	38	2005-2006	Chelem	1541	-	-	-	Rodas-Ortiz et al., 2008
Pacífico Noroeste	40	2003	EEUU y Canadá	147	49-415	95,6	6,3-321	She et al., 2007
EUROPA								
Alemania	42	2005	Bavaria	230	60-600	1,9	0,6-6,5	Raab et al., 2008
	523			202	-	-	-	Zietz et al., 2008
España	9	2005	Madrid	125	52-291	5,5	2,1-11	Gómara et al., 2011
	15	2007	Catalunia	-	-	2,5	0,57-5,9	Schuhmacher et al., 2009
Grecia	8	2002-2004	Atenas	94	51-231			Costopoulou et al., 2006
Italia	1 ^B	2000-2001	Roma	240	-	4,1	-	Ingelido et al., 2007
Noruega	377	2002-2006	Varios sitios	112	34-450	-	-	Polder et al., 2009
	393	2003-2009	Varios sitios	-	-	5,6	0,48-82	Thomsen et al., 2010
Polonia	22	2004	Wielkopolska	153	63-413	2,5	0,8-8,4	Jaraczewska et al., 2006
	14	2000-2001	Wielkopolska	115	35-486	-	-	Szyrwinska y Lulek, 2007
Reino Unido	54	2001-2003	Londres y Lancaster	150	26-530	6,6	0,1-69	Kalantzi et al. 2004
República Checa	15		Praga	1091	455-2264	-	-	
	11	1999-2000	Kolín	1258	305-4824	-	-	Cerná et al., 2010
	8		Telc	488	293-731	-	-	
ASIA								
Corea	29	2007	Varios sitios	61	20-128	-	-	Haraguchi et al., 2009
	21	2008-2009	Seul	-	-	2,65	1,1-8,6	Kim et al., 2011
China	24	2007	Varios sitios	-	-	1,58	0,8-2,5	Zhang et al., 2011
	25	2007	Beijing	56	26-130	-	-	Haraguchi et al., 2009
	60	2007	Shenzhen	14	3,4-40	-	-	Deng et al., 2012
	10 ^B	2001-2002	Hong Kong	-	-	3,4	1,5-7,7	Hedley et al., 2010
	20	2002	Shenyang	42	11-91	-	-	Kunisue et al., 2004
	30	2004	Guangzhou	-	-	-	-	Qu et al., 2010
Filipinas	33	2004	Varios sitios	70	10-280	7,5	1,4-52	Ialarvannan et al, 2009
India	21	2004-2006	Nueva Delhi	23	0,6-77	-	-	Devanathan et al., 2009
	47	2009	Varios sitios	36	7,5-160	1,4	0,3-3,8	Devanathan et al., 2012
	8			1700	280-5400	3,6	2,2-7,4	
	16	2004-2005	Kolkata	310	43-890	-	-	Someya et al., 2010
	11			42	10-99	-	-	
7	2002-2003	Chennai	34	24-46	-	-	Subramanian et al., 2007	
Indonesia	30	2001-2003	Varios sitios	26	8,4-54	2,2	0,49-13	Sudaryanto et al., 2008

Japón	60	2007	Sendai	110	14-360	1,35	0,6-4,7	Haraguchi et al., 2009
	1 ^B	1999	Osaka	-	-	1,45	0,5-3,9	Akutsu et al., 2003
	514	2002-2005	Sapporo	73	12-252	-	-	Todaka et al., 2011
	240	1999-2000	Tokio	-	-	-	-	Guan et al., 2006
	38	2001-2004	Fukuoka	140	23-370	-	-	Kunisue et al., 2006
Rusia	35	2003-2004	Buryatia	240	69-680	0,96	0,5-1,7	Tsydenova et al., 2007
	14	2000	Murmansk	346	188-696	1,16	0,8-1,8	Polder et al., 2008
	23		Arkhangelsk	191	83-384	1,07	0,6-2,1	
Taiwán	20	2000-2001	Taichung	55	-	3,92	-	Wang et al., 2008
Turquía	47	2009	Mersin	8,1	1,9-18	-	-	Cok et al., 2012
Vietnam	20	2007	Hanoi	84	36-150	0,42	0,15-0,8	Haraguchi et al., 2009

AFRICA

Ghana	16	2009	Accra	82	37-160	4,8	0,03-3,2	Asante et al., 2011
	14		Kumasi	65	22-140	0,44	0,09-1,1	
	12		Tamale	30	15-84	0,29	0,01-0,6	
Sudafrica	14	2004	Thohoyandou	10	3,1-42	1,7	0,7-6,3	Darnerud et al., 2011
Túnez	36	2010	Bizerte	331	16-1360	10	2,5-23	Hassine et al., 2012
	237	2003-2005	Varios sitios	159	1-154	-	-	Ennaceur et al., 2008

OCEANIA

Australia	1 ^B	2009	Varios sitios	-	-	2,6	-	Toms et al., 2012
------------------	----------------	------	---------------	---	---	-----	---	-------------------

^Aanálisis de 54 muestras individuales y 5 pools, ^Bpool

3.2.1 DDTs

Las concentraciones de DDTs en leche materna decrecieron en el orden Paraguay> Perú-Bolivia> Argentina (844±1802, 302±330 y 106±220 ng/g lípido, respectivamente). Las diferencias no son estadísticamente significativas entre las donantes nacidas en Paraguay y Perú-Bolivia, pero si entre estos países y Argentina (p<0,05). Los valores hallados en esta tesis son comparables a los reportados en algunos de los estudios previos realizados en leche materna de la población general de Argentina (Tabla 16), pero relativamente inferiores a las reportadas en un estudio realizado en la maternidad Ramón Sardá con muestras obtenidas durante 2000-2001 y 2003-2004 (n=248; Tabla 16) de donantes argentinas y de países limítrofes. Este último estudio también reporta concentraciones más elevadas para donantes procedentes de Paraguay y Bolivia respecto a las nacidas en Argentina (Der Parsehian, 2008). Los datos de esta tesis han sido convertidos a las unidades utilizadas por los distintos autores para facilitar la comparación.

Tabla 16. Concentraciones de DDTs en leche materna (en ppm y ng/ml) reportadas en estudios previos realizados en Argentina y esta tesis.

	Unidad	DDE		DDT	
		Media	Rango	Media	Rango
García Fernández, 1974 (n =23)	ppm	0,092	0,017-0,261	0,046	0,007-0,103
Astolfi et al., 1982 (n=20)	ppm	0,049	0,01-0,193	0,012	0,001-0,066
Lenardón et al., 2000 (n=52)	ppm	0,098	0,007-0,667	0,048	0,003-0,88
Esta tesis (donantes argentinas, n=149)	ppm	0,101	0,0072-1,93	0,0073	0,001-0,045
Der Parsehian, 2008 (n=248)	ng/ml	8,9±15	0,5-200	4,6±4,2	1,3-16
Esta tesis (n=189)	ng/ml	4,4±11	0,04-84	0,19±0,25	0,005-1,19

La Figura 23 presenta los datos comparativos de DDTs en leche materna de 27 países. De acuerdo a la distribución de los valores se pueden diferenciar 5 rangos de concentraciones: muy bajo (<200 ng/g), bajo (200-500 ng/g lípido), medio (500-1000 ng/g lípido), alto (1000-2000 ng/g lípido) y muy alto (>2000 ng/g lípido). Las concentraciones de las donantes nacidas en Argentina corresponden al rango más bajo (incluyendo los valores extremos) de valores reportados en la literatura, comparables a las halladas en Alemania, Noruega, Reino Unido y Corea. La temprana restricción en la producción y uso de DDTs en la mayoría de los países europeos y algunos asiáticos (Alemania, Noruega, Suecia y Taiwán: 1970s; Corea, Turquía y Reino Unido: principios 1980s) produjo un rápido declive (50-60% en 5 años) a valores basales de las concentraciones de este pesticida en la leche materna (Konishi et al., 2001; Newsome et al., 1995; Norén y Meironyté, 2000; Schade et al., 1998).

Las concentraciones de DDTs en leche materna de Perú-Bolivia superan hasta 3 veces las halladas en las donantes argentinas. Estos valores se encuentran dentro del rango bajo y son comparables a las halladas en Australia, Japón y Turquía (Figura 23; Cok et al., 2012; Kunisue et al., 2006; Mueller et al., 2008). Perú y Bolivia cesaron el uso de DDT en 1993 (Arrebola et al., 2012).

Los niveles más elevados de DDTs en la leche materna de las donantes nacidas en Paraguay son comparables a las halladas en Polonia, Rusia y República Checa y comprenden el rango medio de los valores reportados en la literatura. La aplicación de restricciones más tardías en el uso de este pesticida en estos países (fines de los 1980s, Paraguay: 1993) podría contribuir a explicar estas mayores concentraciones en la leche materna (Jaraczewska et al., 2006; Szyrwinska y Lulek, 2007; Cerná et al., 2010).

Como se indica precedentemente, hacia fines de los 1980s las restricciones al uso de DDT en agricultura eran aplicadas en la mayoría de los países del mundo. Sin embargo, debido a la alta eficiencia en el combate contra insectos vectores de enfermedades (paludismo, dengue, leishmaniasis) y de acuerdo con lo establecido en el Anexo 4 del Convenio de Estocolmo, los países tropicales con endemismos de estos vectores, continúan su aplicación (p.ej. China, India, Mozambique, Sudáfrica, Etiopía, Botswana, Madagascar, Islas Marchal, Mauritania, Morocco, Mianma, Uganda, Republica de Yemen, Senegal, Brasil; WHO, 2008). Estos países, que han utilizado DDT en agricultura y además continúan su uso en Salud Pública, comprenden el rango más alto de DDTs en leche materna (>1000 ng/g lípido). La incidencia del uso antipalúdico del DDT sobre los niveles en leche materna queda evidenciado por datos obtenidos en Sudáfrica donde se observa una diferencia de un orden de magnitud en los niveles de DDT en leche materna de áreas sin paludismo (700 ng/g lípido) respecto de áreas con paludismo (6000 ng/g lípido; Bouwman et al., 2006; Figura 23). China e India son los principales productores de DDT en la actualidad y han reportado su uso en 2006 y 2005, respectivamente (UNEP, 2008). En América latina, México reportó el uso antipalúdico de DDT hasta el año 2000 (Pérez-Maldonado et al., 2010). En Brasil, a pesar de su prohibición en 1992, aún se aplica DDT principalmente en el área amazónica para el control tanto de paludismo como de leishmaniasis, ambos vectores endémicos de esa región (Azeredo et al., 2008; Danielly, 2011).

Los valores extremos de DDTs registrados en la base de datos de esta tesis corresponden a 4 donantes de Paraguay (3250, 1923, 1359, 8754 ng/g lípido), 1 de Perú-Bolivia (1157 ng/g lípido) y 3 de Argentina (Jujuy: 1968, Punta Lara: 1093, 1096 ng/g lípido). Con la excepción de las muestras de Punta Lara, todas corresponden a donantes procedentes de zonas subtropicales afectadas por paludismo. La consistencia de estos valores extremos con los reportados en la literatura para áreas con uso antipalúdico de DDT refuerza la interpretación de que esta práctica es el factor dominante para explicar los elevados residuos de DDT en zonas tropicales.

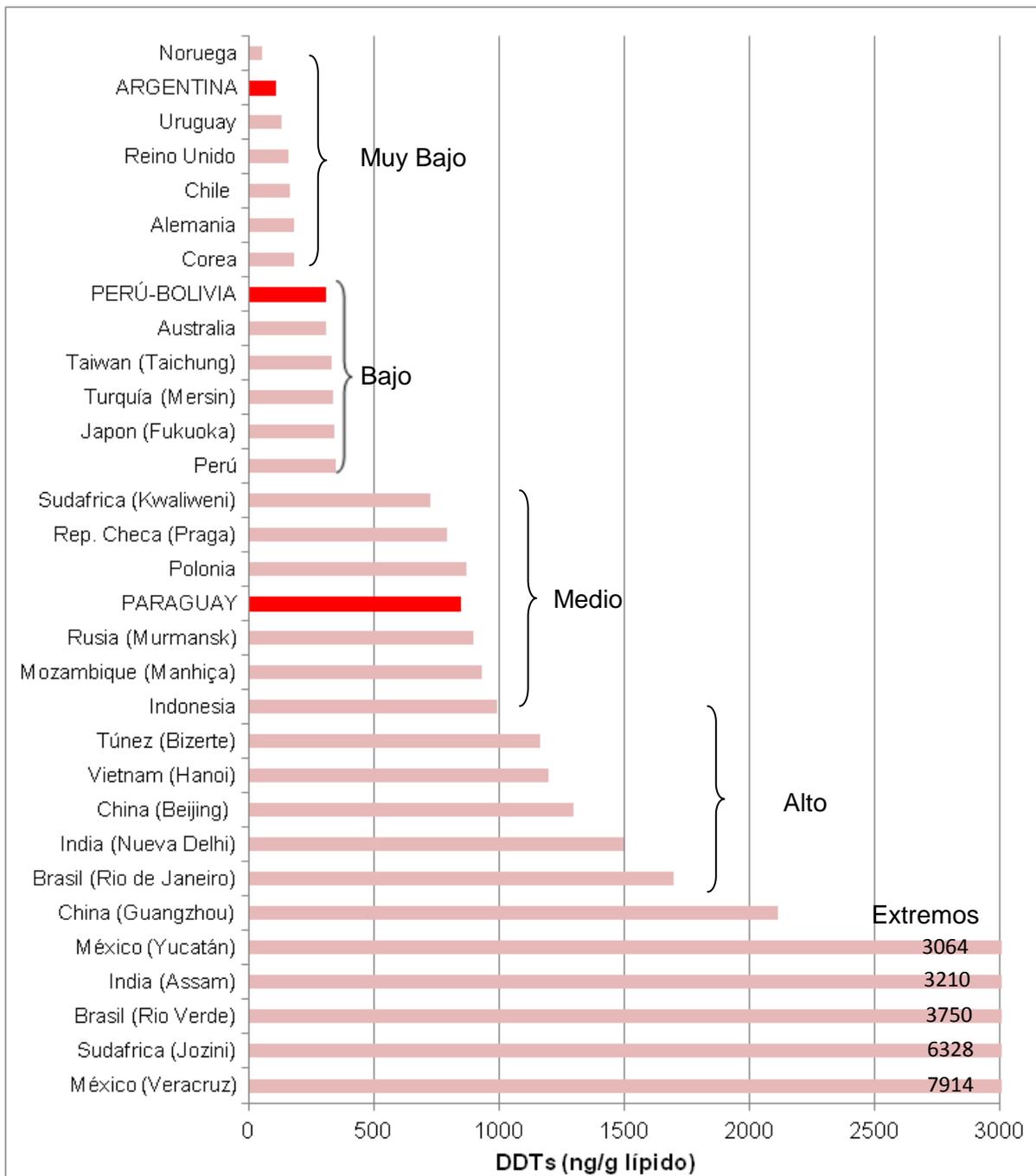


Figura 23. Comparación de concentraciones de DDTs (ng/g lípido) en leche materna de Argentina y otros países (ver referencias Tabla 14). Las barras más oscuras corresponden a la base de datos de esta tesis.

3.2.2 HCHs

Las concentraciones de HCHs en leche materna decrecieron según el país de nacimiento de las donantes en el orden Perú-Bolivia > Argentina > Paraguay (44 ± 53 , 32 ± 30 , 20 ± 16 ng/g lípido, respectivamente). Los valores hallados en esta tesis son relativamente más bajos que los reportados en estudios previos realizados en leche materna de la población general de Argentina (García Fernández, 1974; Lenardon et al, 2000) y en el estudio realizado en la Maternidad Ramón Sardá (Der Parsehian, 2008; Tabla 17).

Tabla 17. Concentraciones de HCHs en leche materna (en ppm y ng/ml) reportadas en estudios previos realizados en Argentina y esta tesis.

	Unidad	α -HCH		γ -HCH		β -HCH	
		Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango
García Fernández, 1974 (n =23)	ppm	0,012	0,002-0,028	0,006	0,001-0,014	0,042	0,006-0,126
Astolfi et al., 1982 (n=20)	ppm	0,009	0,001-0,032	0,005	0,001-0,018	0,022	0,001-0,064
Lenardon et al, 2000 (n=52)	ppm	0,038	0,005-0,819	0,072	0,003-0,873	-	-
Esta tesis (donantes argentinas, n=149)	ppm	0,0015	0,0001-0,017	0,0077	0,0008-0,057	0,024	0,001-0,183
Der Parsehian, 2008 (n=248)	ng/ml	-	-	1,1 \pm 0,3	1,0-3,8	4,3 \pm 0,5	1,3-15
Esta tesis (n=189)	ng/ml	-	-	0,17 \pm 0,19	0,01-0,3	0,64 \pm 1,08	0,01-8,87

La Figura 24 presenta los datos comparativos de HCHs en leche materna de 26 países. La distribución de los valores presenta una tendencia más continua que en el caso de los DDTs pudiéndose diferenciar 5 rangos de concentraciones: muy bajo (<20 ng/g lípido), bajo (20-100 ng/g lípido), medio (100-400 ng/g lípido), alto (400-800 ng/g lípido) y muy alto (>800 ng/g lípido).

Los niveles hallados en las donantes paraguayas son significativamente más bajos que los de las donantes nacidas en Argentina y Perú-Bolivia ($p < 0,05$) y son comparables a los hallados en leche materna de Polonia y Reino Unido (Szyrwinska y Lulek, 2007; Jaraczewska et al., 2006; Kalantzi et al. 2004). Estos valores corresponden al rango muy bajo de valores reportados en la literatura (Figura 24).

Los niveles hallados en leche materna de las donantes nacidas en Argentina y Perú-Bolivia son comparables a los reportados en República Checa y corresponden al rango bajo (ng/g lípido; Cerná et al. 2010). China e India presentan los valores más altos de HCHs en leche materna, superando los hallados en esta tesis en 1-2 órdenes de magnitud. Actualmente India y Rumania son los principales productores de HCHs, China

cesó su producción en 2003. Entre los países con concentraciones más elevadas de HCHs en leche materna también se encuentran Rusia y México, en éste último la importación de lindano (γ -HCH) para su uso en productos farmacéuticos, productos veterinarios, tratamiento de semillas continuó hasta 2005 (NARAP, 2006). En nuestro país este producto fue prohibido en 1998 para agricultura, pero hasta 2011 se permitió la comercialización de productos farmacéuticos de aplicación directa en humanos, principalmente para el tratamiento de pediculosis y sarna, que contenían lindano.

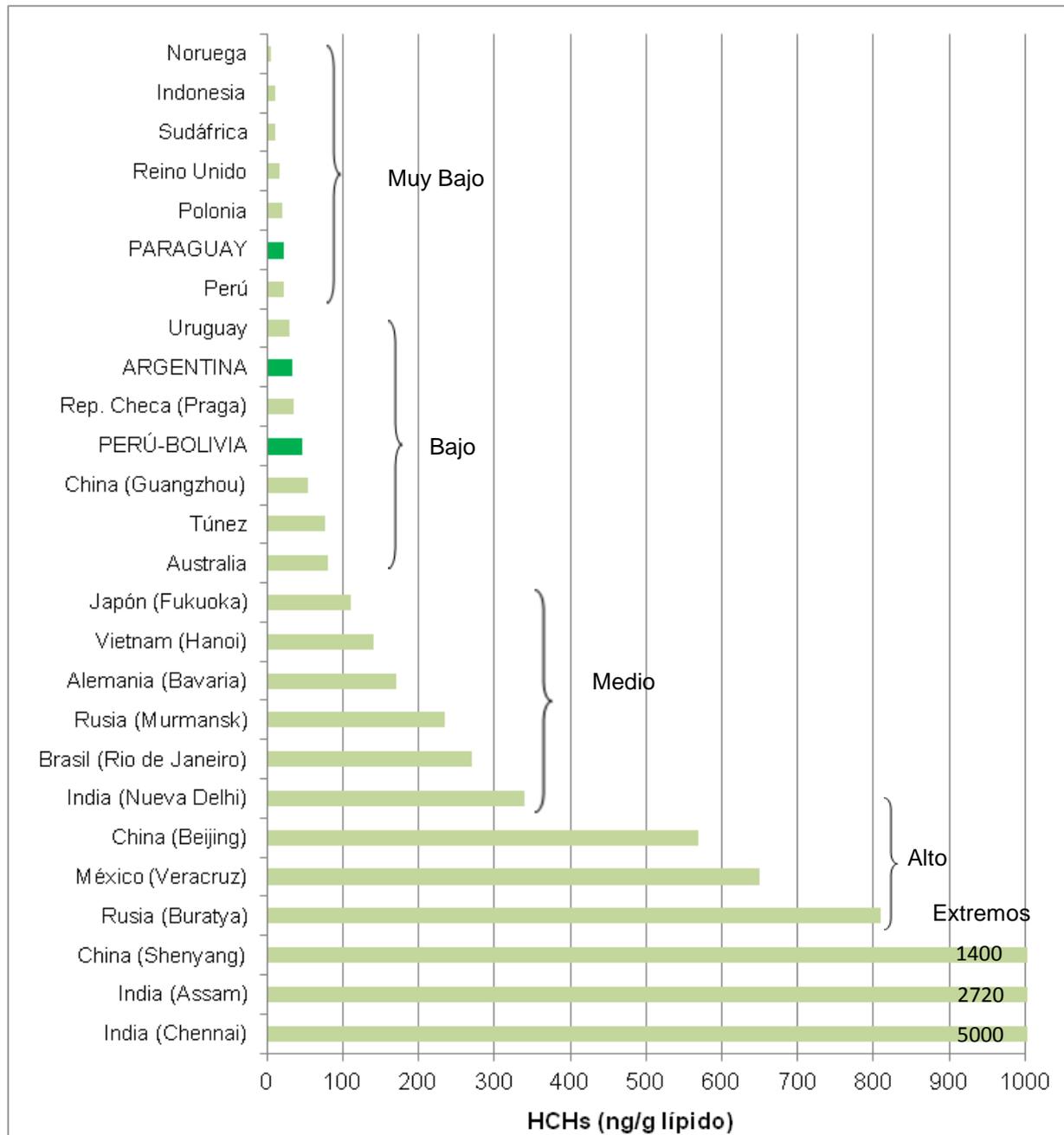


Figura 24. Comparación de concentraciones de HCHs (ng/g lípido) en leche materna de Argentina y otros países (ver referencias Tabla 14). Las barras más oscuras corresponden a la base de datos de esta tesis.

3.2.3 CHLDs

Las concentraciones de CHLDs decrecieron, al igual que los HCHs, en el orden Perú-Bolivia>Argentina> Paraguay (23 ± 38 , 21 ± 26 y 13 ± 14 ng/g lípido, respectivamente) pero sin diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

La Figura 25 presenta los datos comparativos de CHLDs en leche materna de 21 países. Al igual que en los HCHs, la distribución de los valores presenta una tendencia continua pudiéndose diferenciar 4 rangos: muy bajo (<5 ng/g lípido), bajo (5-15 ng/g lípido), medio (15-25 ng/g lípido), alto (>25 ng/g lípido).

Las concentraciones halladas en esta tesis corresponden al rango medio y superan en un orden de magnitud las concentraciones en leche materna halladas en Noruega, China e India y en dos órdenes de magnitud a las halladas en Vietnam y Reino Unido que comprenden al rango más bajo de los valores reportados en la literatura (Devanathan et al., 2009; Haraguchi et al., 2009; Kalantzi et al. 2004; Polder et al., 2009). En la mayoría de los países asiáticos y europeos el clordano ha sido prohibido a fines de los 1980s; la aplicación de restricciones más tardías en nuestra región (fines de los 1990s) puede explicar las concentraciones más elevadas de este pesticida en la leche materna de Argentina y países limítrofes. Los valores más altos superan hasta 3 veces los hallados en esta tesis y corresponden a leche materna de Japón, país con extensivo uso de este pesticida para el control de las termitas y cuya población presenta continua exposición a través de la ingesta de pescado contaminado (Haraguchi et al., 2009).

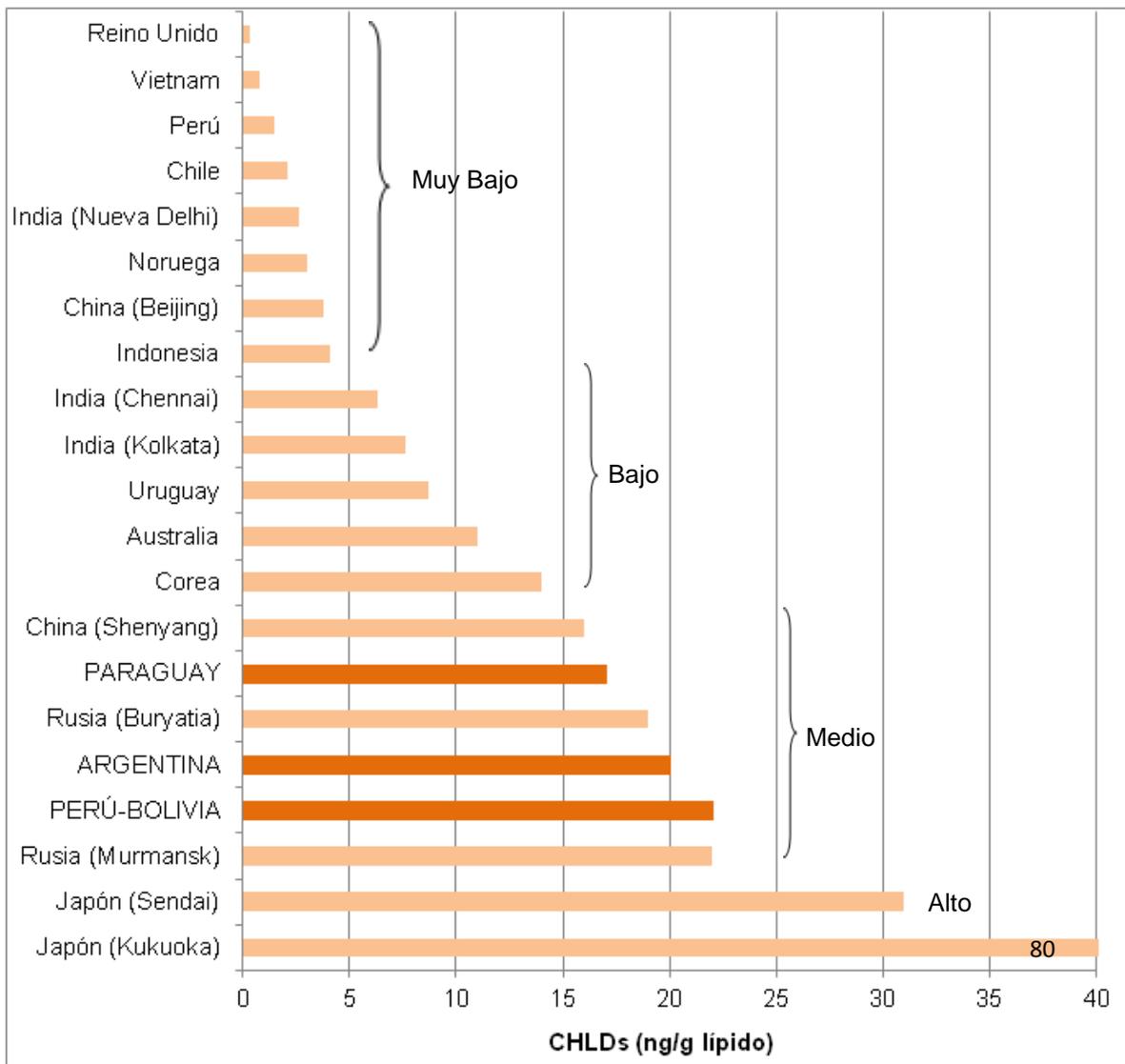


Figura 25. Comparación de concentraciones de CHLDs (ng/g lípido) en leche materna de Argentina y otros países (ver referencias Tabla 14). Las barras más oscuras corresponden a la base de datos de esta tesis.

3.2.4 PCBs

Los niveles de PCBs hallados en leche materna decrecieron en el orden Perú-Bolivia> Paraguay> Argentina (82 ± 78 , 78 ± 59 , 59 ± 54 ng/g lípido, respectivamente) sin diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

La Figura 26 presenta los datos comparativos de PCBs en leche materna de 25 países. La distribución de los valores presenta una tendencia continua pudiéndose diferenciar 4 rangos: muy bajo (<50 ng/g lípido), bajo (50-100 ng/g lípido), medio (100-150 ng/g lípido), alto (>150 ng/g lípido).

Los valores hallados en esta tesis corresponden al rango bajo (<100 ng/g lípido) y son comparables a los hallados en leche materna de algunos países asiáticos: Vietnam, Corea, China y Filipinas (Figura 26). En el rango medio y alto de PCBs en leche materna predominan los países europeos (Noruega, Italia, España, Reino Unido, Polonia, Alemania). En este rango también se encuentran las concentraciones de PCBs en leche materna halladas en Brasil y Japón. Los niveles más altos corresponden a República Checa con valores que superan en dos órdenes de magnitud a los hallados en esta tesis.

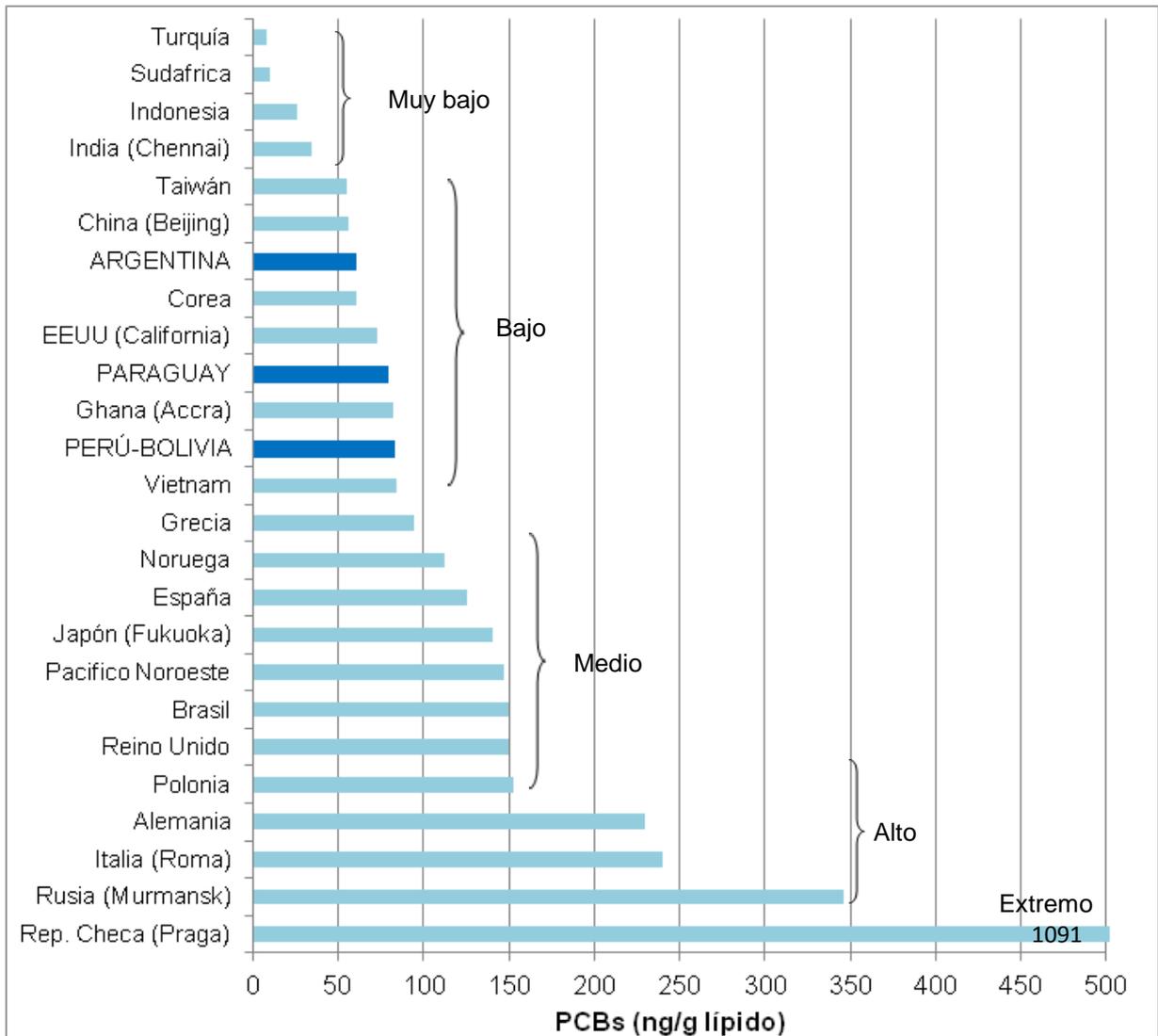


Figura 26. Comparación de concentraciones de PCBs (ng/g lípido) en leche materna de Argentina y otros países (ver referencias Tabla 15). Las barras más oscuras corresponden a la base de datos de esta tesis.

3.2.5 PBDEs

Las concentraciones de PBDEs decrecieron en el orden Paraguay > Argentina > Perú-Bolivia ($0,76 \pm 0,88$; $0,59 \pm 0,57$ y $0,44 \pm 0,31$ ng/g lípido, respectivamente) sin diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

La Figura 27 presenta los datos comparativos de PBDEs en leche materna de 24 países. En la distribución de los valores se diferencian 4 rangos: muy bajo (<1 ng/g lípido), bajo (1-3 ng/g lípido), medio (3-6 ng/g lípido), alto (>6 ng/g lípido).

Los valores medios de PBDEs en leche materna hallados en esta tesis se encuentran dentro del rango más bajo (<1 ng/g lípido) de lo reportado en la literatura y son superados en dos órdenes de magnitud por los valores del rango más alto (>50 ng/g lípido) que corresponde a Estados Unidos (Figura 27, Tabla 15). América del Norte presenta el mayor consumo de PBDEs (44% de la demanda global de mezclas deca-BDEs y 95% de penta-BDEs) y un aumento significativo de las concentraciones de estos compuestos en la leche materna a lo largo del tiempo con valores extremos respecto de la literatura internacional (Ryan et al., 2002; Watanabe y Sakai, 2003).

Los valores de PBDEs hallados en la mayoría de los países asiáticos y europeos corresponden al rango medio de valores (5-10 ng/g lípido, Figura 27). En estudios realizados a largo plazo en leche materna de Japón, Noruega y Suecia se observa un punto máximo de concentraciones de PBDEs alrededor de finales de 1990s y luego una declinación de los valores asociada a la prohibición en Europa y el cese voluntario del uso en Japón de estos compuestos a partir de 2003 (Akutsu et al., 2003; Darnerud et al., 2002; Norén y Meironyté, 2000; Thomsen et al., 2010).

Los valores basales en leche materna hallados en esta tesis reflejan un uso incipiente de PBDEs en la región sugiriendo a futuro una tendencia posiblemente creciente paralela al incremento en el uso de estos productos.

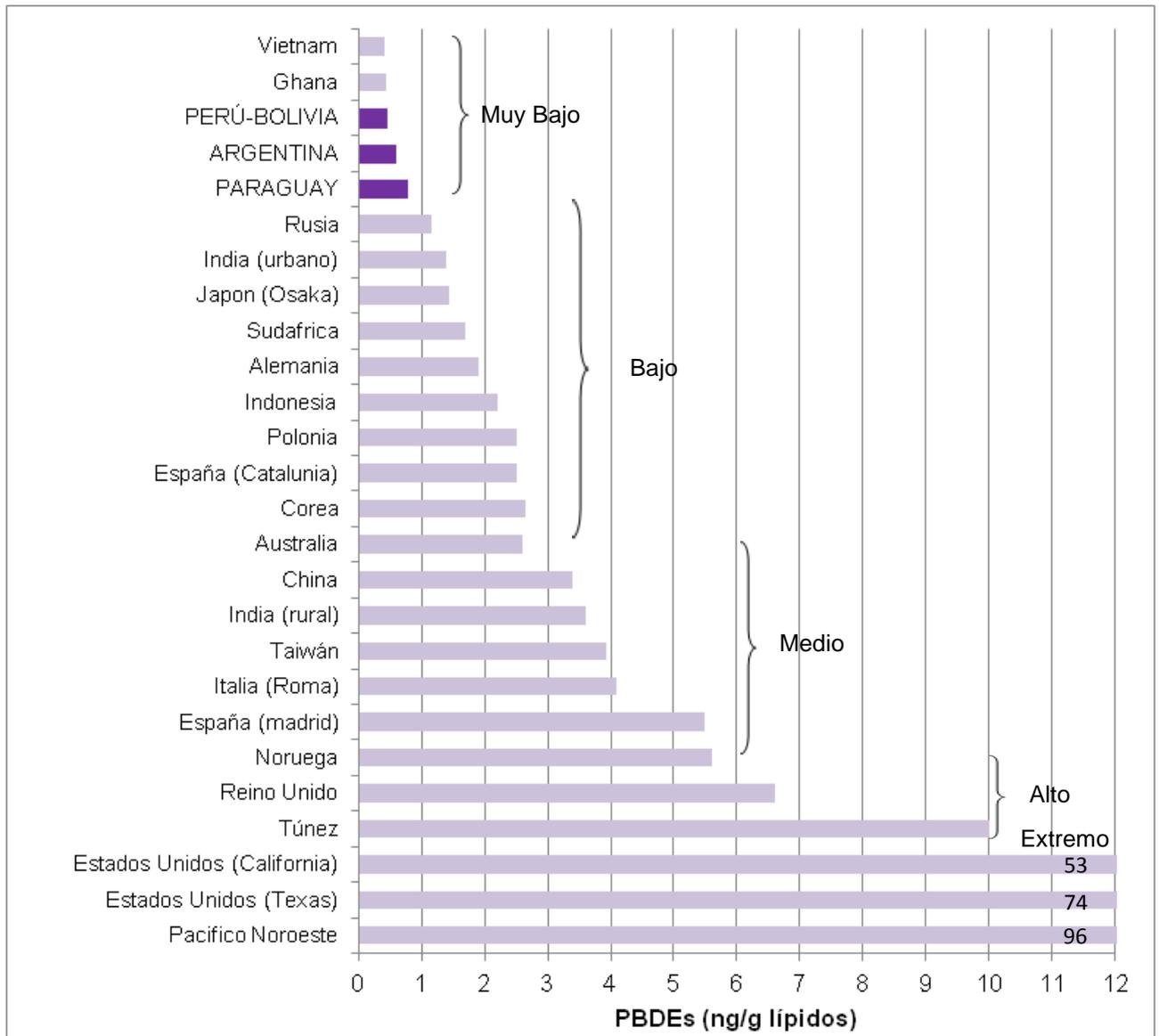


Figura 27. Comparación de concentraciones de PBDEs (ng/g lípido) en leche materna de Argentina y otros países (ver referencias Tabla 15). Las barras más oscuras corresponden a la base de datos de esta tesis.

3.2.6 Análisis multivariado de COPs en leche materna según país de procedencia de las donantes.

Con el fin de evaluar simultáneamente todas las variables, se realizó un análisis de componentes principales (ACP) con los datos hallados en esta tesis y lo reportado para otros países (Tablas 14 y 15). Se tomaron en cuenta aquellos países para los cuales se reportó al menos un dato de cada grupo de COPs considerándose valores promedios por país y separando las muestras con valores extremos de DDTs de la base de datos de esta tesis.

El ACP explica el 62% del total de la variabilidad, el 36% corresponde al primer componente (CP1) y el 26% al segundo (CP2). El CP1 es el más discriminativo y está determinado básicamente por la oposición entre los COPs asociados a las actividades industriales PCBs-PBDEs (-CP1) y los pesticidas organoclorados HCHs y fundamentalmente DDTs (+CP1). Por lo tanto, este eje determina un gradiente industrial-agrícola/palúdico que separa claramente los países europeos y asiáticos industriales (hacia la izquierda del eje, -CP1: Reino Unido, Noruega, Rusia, Corea y Japón) de los países asiáticos más tropicales, principalmente dedicados a la agricultura y afectados con paludismo (hacia la derecha, +CP1: Indonesia, India, China, Vietnam). El CP2 está determinado positivamente por los CHLDs, con Japón como punto extremo, y negativamente por los PBDEs, con Noruega y Reino Unido como extremos (Figura 28). En este espacio virtual los datos se distribuyen con una forma aproximadamente triangular (vértices: Japón, Noruega-Reino Unido y China-India). Las muestras analizadas en esta tesis se agrupan en el cuadrante superior izquierdo alineadas en el espacio definido principalmente por los CHLDs. Se observa que las muestras con valores extremos de DDTs hallados en esta tesis, correspondientes a zonas subtropicales con incidencia de paludismo, se distribuyen hacia el extremo positivo del componente 1 (+CP1) cerca y aún superando (valor extremo de Paraguay) los valores de China-India.

Con el objetivo de corroborar la influencia de la actividad industrial y agrícola sobre el perfil dominante de COPs en leche materna, se realizó la correlación entre el componente principal 1, que es el más explicativo del gradiente industrial-agrícola, y un indicador de actividad económica predominante. El mismo se conformó como la relación entre el porcentaje del producto bruto interno (PBI) dedicado a la industria (%PBI industria) y a la agricultura (%PBI agricultura, <http://www.imf.org>).

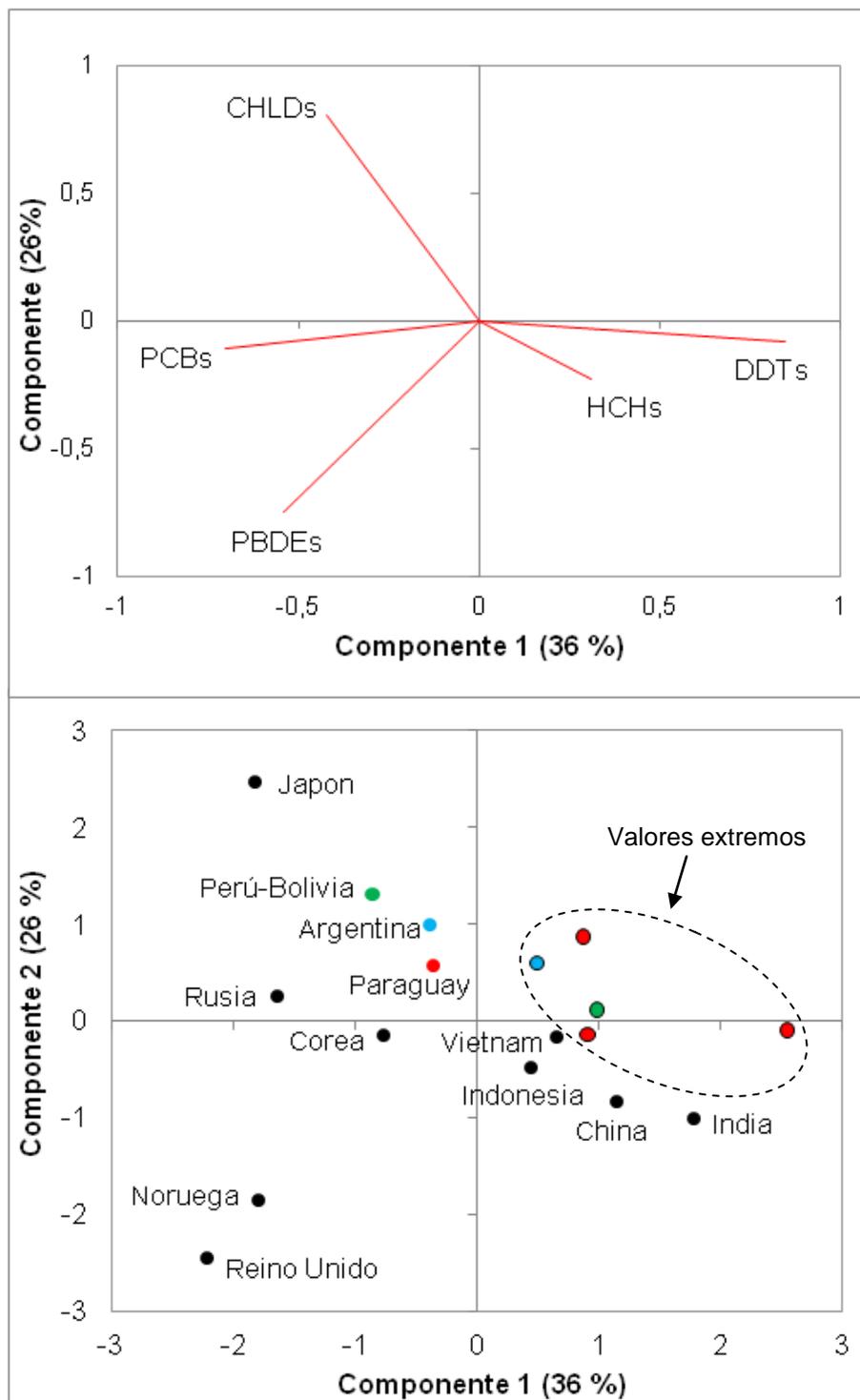


Figura 28. Análisis de componentes principales de las concentraciones totales de COPs en leche materna según país de procedencia con contribución de las variables originales (arriba) y distribución de las muestras (abajo).

Como se puede apreciar en la Figura 29, el componente principal 1 muestra una correlación inversa significativa con el indicador industrial/agrícola, confirmando la incidencia diferencial de aportes industriales o agrícolas según el grado y tipo de desarrollo del país. Los valores más altos del componente 1 correspondientes a India, China y un valor extremo de Paraguay son determinados por los valores más elevados de DDTs y dado que se sitúan sobre la tendencia definida por la relación industrial/agrícola sugieren un rol determinante de las aplicaciones antipalúdicas de DDT.

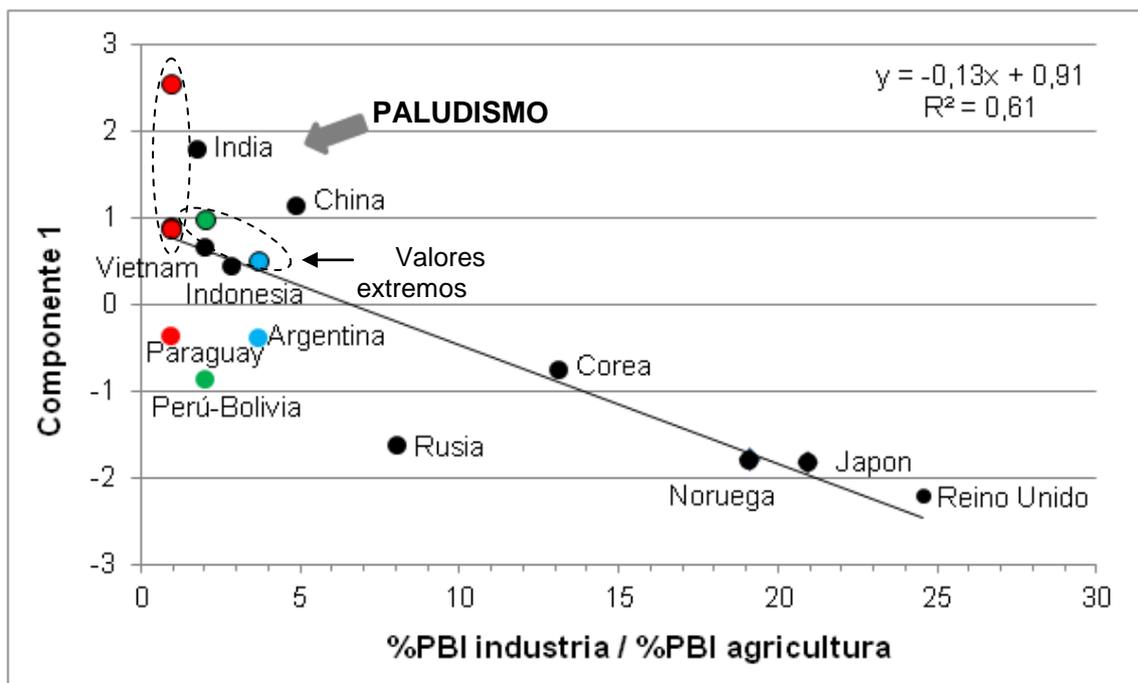


Figura 29. Correlación entre el primer componente del ACP y la relación entre el porcentaje del PBI per cápita dedicado a la industria y la agricultura.

3.3 Variabilidad de COPs asociada a parámetros biológicos, socio-demográficos y dieta.

La distribución y acumulación de los COPs en los distintos órganos del cuerpo humano es un proceso complejo que depende de factores propios del compuesto (peso molecular, lipofilicidad, grado de cloración) y de la fisiología del organismo (tasa de absorción/excreción, metabolismo; Andreas Moser y McLachlan, 2001; Czub y McLachlan, 2004; Levitt et al., 2010). Dado que la leche es un compartimento rico en lípidos y afín por los COPs, la lactancia constituye una efectiva vía de excreción de estos compuestos (Nickerson, 2006). En este sentido, los factores tanto biológicos básicos (edad, número de hijos, duración de la lactancia, cambios en los niveles de grasa corporal) como socio-económicos (ocupación, consumo de cigarrillo), descritos en la sección 3.1, que incidan en los hábitos y la exposición a COPs pueden afectar la concentración de estos contaminantes en el organismo y en la leche materna en particular (Malarvannan et al., 2009; Ma et al., 2012). El objetivo de esta sección es evaluar la influencia de estas variables sobre las concentraciones de COPs en la leche materna.

3.3.1 Variables biológicas

EDAD

Con el objeto de evaluar la influencia de la edad sobre las concentraciones de COPs y aislar el efecto de las lactancias previas (número de hijos), que tiende a reducir las concentraciones en la leche materna (Kunisue et al., 2006; Malarvannan et al., 2009), se seleccionaron las donantes primerizas (sin eventos de lactancia previos). Asimismo, dado que se observan tendencias diferentes respecto de la edad según la procedencia de las donantes, también se discriminó según el país de nacimiento.

Como puede apreciarse en las Figuras 30 y 31, en la leche materna de las donantes argentinas (n=65) las concentraciones de los COPs clorados (exceptuando PBDEs) insinúan una tendencia creciente con la edad. Esta relación resulta estadísticamente significativa sólo para los CHLDs ($R^2=0,15$; $p=0,001$). Para los HCHs la relación no es significativa ($R^2=0,04$; $p=0,685$); aunque se insinúa la tendencia creciente al excluir dos valores extremos (172 y 197 ng/g lípido) correspondientes a donantes de 14 y 19 años, respectivamente. La relación de las concentraciones de DDTs y edad tampoco resulta significativa ($R^2=0,04$; $p=0,084$) básicamente debido a la presencia de un valor extremo correspondiente a una donante del norte (579 ng/g lípido). Excluyendo este dato, la correlación es significativa ($R^2=0,07$; $p=0,033$) lo que evidencia la influencia del

componente geográfico dentro del territorio argentino que será analizada en detalle posteriormente. Similar al caso de los DDTs, la relación de los PCBs con la edad sólo resulta significativa ($R^2=0,07$; $p=0,032$) al excluir tres valores extremos (193, 223 y 226 ng/g lípido) de donantes de 19, 21 y 20 años, respectivamente.

En el caso de las donantes de países limítrofes, las relaciones presentan variaciones respecto de las tendencias observadas para las argentinas y menor significación debido al escaso número de muestras. En la leche materna de las donantes procedentes de Perú-Bolivia ($n=6$) las concentraciones de HCHs, CHLDs y PCBs presentan tendencias semejantes a las de las donantes argentinas pero los DDTs muestran una tendencia opuesta (decreciente con la edad). En el caso de las donantes procedentes de Paraguay ($n=13$) se insinúa una tendencia creciente con la edad de las concentraciones de CHLDs y PCBs pero es sólo significativa para PCBs ($R^2=0,39$; $p=0,021$). Para los HCHs y DDTs no se observa ninguna tendencia respecto de la edad en este grupo de donantes.

Tendencias crecientes de las concentraciones de pesticidas organoclorados y PCBs en leche materna con la edad de donantes primerizas han sido reportadas previamente por varios autores (Minh et al, 2004.; Sudaryanto et al., 2006, Chao et al., 2006; Tsydenova et al., 2007; Hedley et al., 2010; Tue et al., 2010). Esto refleja la lenta degradación metabólica de los COPs y la acumulación en los depósitos grasos que resultan en una larga vida media en el cuerpo humano y una bioacumulación continua con la edad (Krista, 2006). De esta manera, las donantes con un mayor tiempo de acumulación, es decir de mayor edad, presentan concentraciones incrementadas de estos contaminantes en la leche materna.

La literatura internacional también muestra una alta dispersión de los datos que resultan en una baja significancia de la relación edad-COPs (Minh et al, 2004; Chao et al., 2006, Sudaryanto et al., 2006; Tsydenova et al., 2007; Mishra y Sharma, 2011). Las pendientes de estas relaciones no son generalmente reportadas. En la única excepción encontrada (Sudaryanto et al., 2006), las pendientes (PCBs: 5,2; HCHs: 0,76 y CHLDs: 0,41) son comparables a las de esta tesis (PCBs:0,96; HCHs: 0,76 y CHLDs: 1,2) exceptuando los DDTs que presentan una pendiente significativamente más elevada (266 vs 2,2, respectivamente) debido a la presencia de 3 valores extremos (>4000 ng/g lípido) en donantes de mayor edad.

En contraste a lo observado para los compuestos clorados, las concentraciones de PBDEs en leche materna insinúan una tendencia decreciente con la edad en todas las donantes sin resultar significativa (Figura31). No se observan diferencias según el país de nacimiento de las donantes (Argentina: $R^2=0,09$, $p=0,165$, $n=23$; Paraguay: $R^2=0,007$, $p=0,801$, $n=11$, Perú-Bolivia: $R^2=0,16$, $p=0,430$, $n=6$). El comportamiento

contrastante de COPs clorados y PBDEs con la edad ha sido reportada previamente por otros autores (Sudaryanto et al., 2008; Raab et al., 2008; Malarvannan et al., 2009; Sun et al., 2010; Zhang et al., 2011; Hassine et al., 2012) y se explicaría por la exposición más reciente y actual a PBDEs en contraste con la exposición histórica a los compuestos clorados.

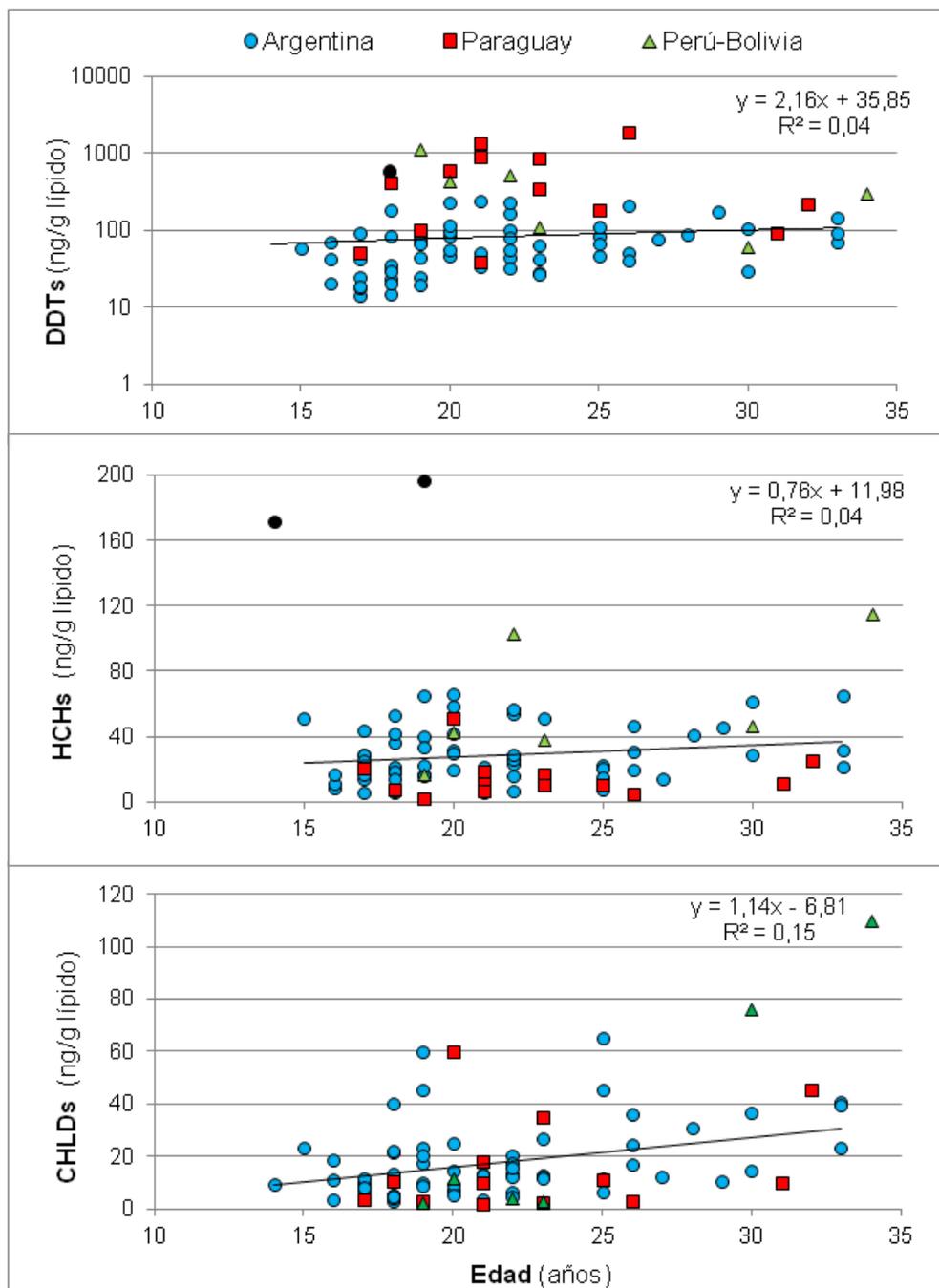


Figura 30. Concentraciones de pesticidas organoclorados en leche materna en relación a la edad de donantes primerizas (n=84) según país de nacimiento (la línea de tendencia corresponde a las donantes argentinas). Notar escala logarítmica en DDTs. Valores extremos representados por círculos negros.

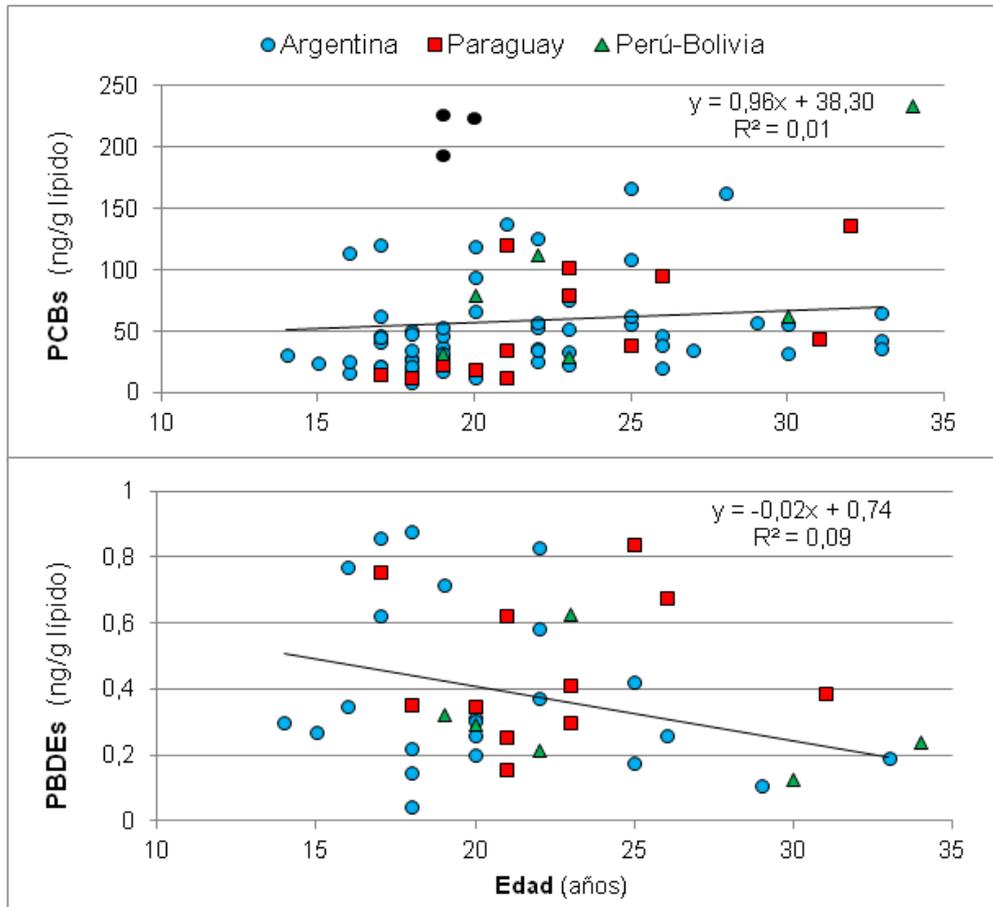


Figura 31. Concentraciones de PCBs y PBDEs en leche materna en relación a la edad de donantes primerizas (n=84) según el país de nacimiento (la línea de tendencia corresponde a las donantes argentinas). Valores extremos representados por círculos negros.

NÚMERO DE HIJOS

Las Figuras 32 y 33 muestran la relación entre el número de hijos y las concentraciones de COPs en leche materna según el país de nacimiento de las donantes.

Considerando todos los datos sin discriminación de edad, las concentraciones de COPs clorados en las donantes argentinas presentan una tendencia decreciente con el número de hijos, significativa sólo para los DDTs ($R^2=0,04$; $p=0,008$). En el caso de las donantes de países limítrofes, la tendencia se repite con excepción de HCHs y PCBs en las donantes de Paraguay que no muestran una variación evidente.

Los PBDEs presentan una tendencia creciente con el número de hijos sin diferencias según el país de nacimiento, esta relación sólo resulta significativa para las donantes argentinas ($R^2=0,13$; $p=0,008$).

La edad presenta una correlación directa significativa con el número de hijos y por lo tanto influencia las tendencias descritas. Con el objeto de aislar este efecto se procedió al análisis de la relación número de hijos-COPs por grupo etario considerando los datos de las donantes argentinas debido a su mayor representatividad (Tabla 18). Se seleccionaron los grupos etarios con al menos tres donantes de distinto número de hijos. En el caso de los PBDEs, la base de datos es más limitada debido a la composición de pools.

La relación entre las concentraciones de COPs clorados en leche materna y el número de hijos por grupos etarios confirman las pendientes negativas predominantes, siendo significativas para los grupos etarios mejor representados; DDTs: 21 y 25 años, HCHs: 26 años, CHLDs: 23 y 26 años y PCBs: 25 años. Al aislar el efecto de la edad, la tendencia decreciente resulta significativa no sólo para DDTs sino también para los demás COPs clorados. Asimismo las pendientes se acentúan y mejora el coeficiente de determinación de la correlación (Tabla 19). En el caso de los PBDEs, se mantiene la pendiente positiva y mejora la relación pero se mantiene como no significativa.

Tendencias decrecientes de COPs clorados con el número de hijos han sido reportadas para otros países (Tsydenova et al., 2007; Ennaceur et al., 2008; Polder et al., 2009; Hassine et al., 2012). Asimismo, en la literatura se reportan concentraciones de COPs clorados significativamente más elevadas en madres primerizas respecto de multíparas (más de un hijo; Kunisue et al., 2006; Haraguchi et al., 2009; Malarvannan et al., 2009; Cok et al., 2012). En esta tesis se hallaron concentraciones significativamente más elevadas de DDTs, CHLDs y PCBs en madres primerizas respecto de multíparas en las donantes argentinas de los grupos etarios mejor representados (Tabla 18). Para los HCHs no se encontraron diferencias significativas en ningún grupo etario, posiblemente debido al escaso número de muestras y la escasa representatividad de primerizas o multíparas en algunos grupos. En el caso de los PBDEs, el comportamiento contrastante respecto de los COPs clorados también se verifica en la literatura donde tampoco se reportan tendencias con el número de hijos o diferencias significativas entre madres primerizas y multíparas (Schechter et al., 2003; Sudaryanto et al., 2008; Haraguchi et al., 2009; Hassine et al., 2012).

La disminución de las concentraciones de COPs en leche materna con el número de hijos de las donantes hallada en esta tesis y reportada en otros estudios evidencia la importancia de la lactancia como evento de excreción de estos compuestos (aumento de lactancias con mayor número de hijos). Los COPs, removilizados de los depósitos grasos durante la lactogénesis, son transferidos y excretados a través de la leche materna (Alcock et al., 2000). De esta manera, tras sucesivas lactancias, disminuye la carga corporal de estos compuestos y en particular en la leche materna. El primer hijo

estaría expuesto a mayores concentraciones de COPs a través de lactancia en comparación con los hijos siguientes. En el caso de los PBDEs, la tendencia contrastante respecto de los COPs clorados, confirman la exposición más reciente de estos compuestos y consecuente menor acumulación histórica que permita una tendencia decreciente (Hassine et al., 2012).

CONDICIÓN NUTRICIONAL

Las concentraciones de COPs en la leche materna no presentaron variaciones respecto de la condición nutricional (BMI) de las donantes. Comportamientos similares han sido reportados previamente en la literatura (Dewailly et al., 1993; Lovelady et al., 1999; Someya et al., 2010; Asante et al., 2011). En algunos estudios se describe una leve disminución de las concentraciones de PCBs con el BMI que se explicaría por la dilución de estos contaminantes en los depósitos grasos incrementados de las madres con sobrepeso y obesidad (Polder et al. 2009; Lignell et al., 2009). Las concentraciones de COPs en leche materna de las donantes argentinas obesas (n=13) y de condición nutricional normal (n=71) no presentaron diferencias significativas (DDTs p=0,857; HCHs p=0,108; CHLDs p=0,503; PCBs p=0,789; PBDEs p=0,222).

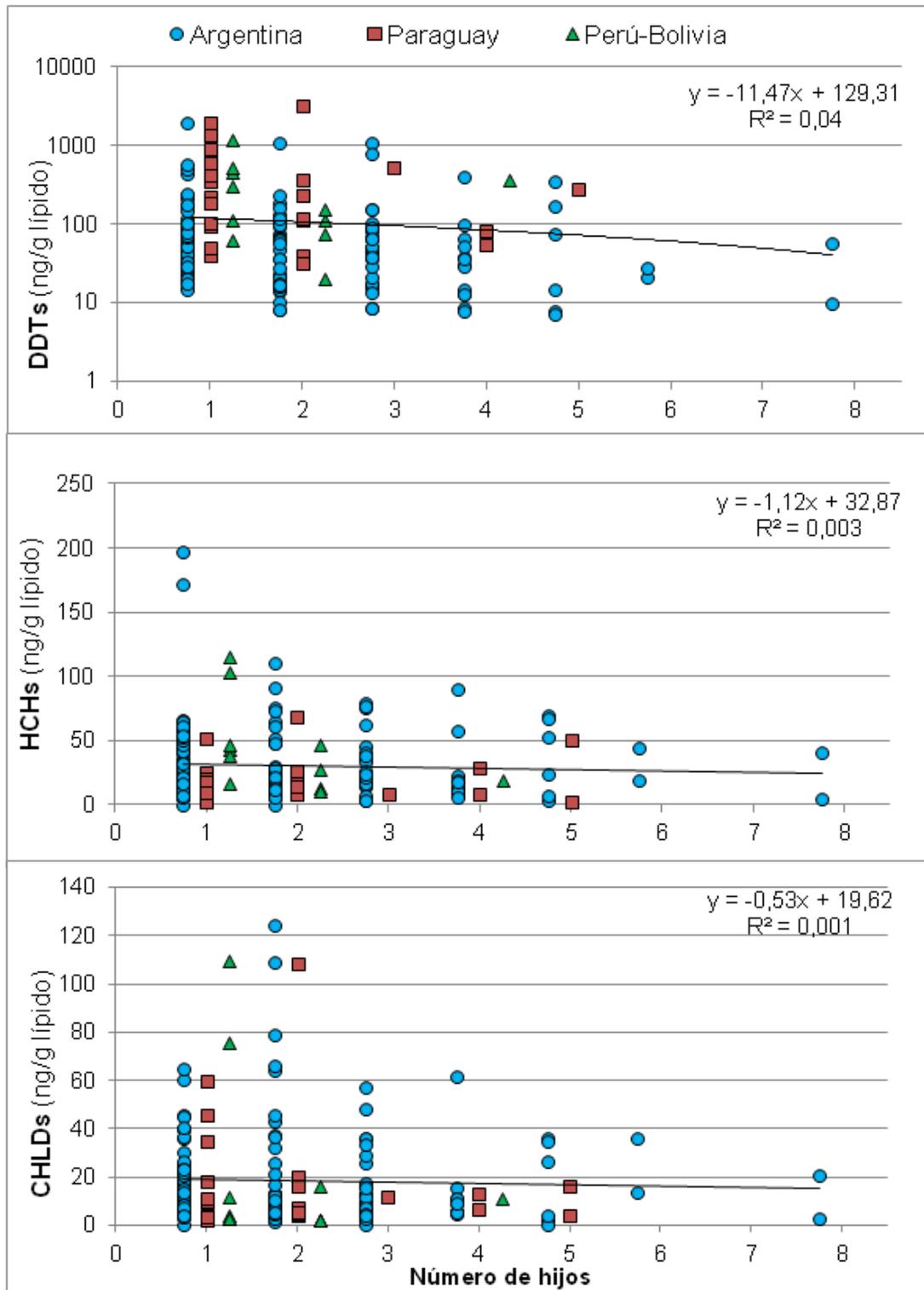


Figura 32. Concentraciones de pesticidas organoclorados en leche materna según el número de hijos y país de nacimiento (la línea de tendencia corresponde a las donantes argentinas, notar escala logarítmica en DDTs).

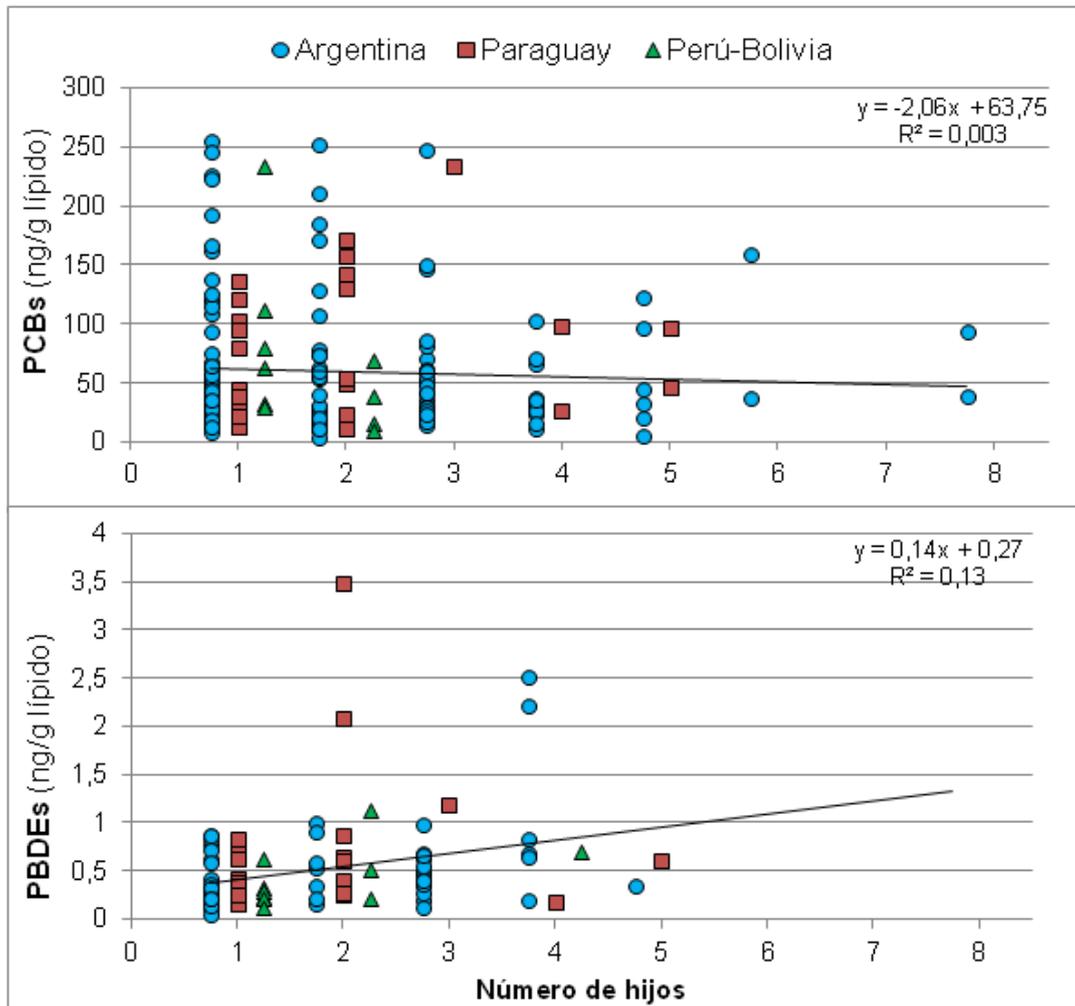


Figura 33. Concentraciones de PCBs y PBDEs en leche materna según el número de hijos y país de nacimiento (la línea de tendencia corresponde a las donantes argentinas).

Tabla 18. Coeficiente de determinación (R^2) y pendiente (a) de la relación entre los niveles de COPs y el número de hijos según grupo etario de las donantes argentinas (*Spearman $p < 0,05$).

Edad	n	Hijos	PBDEs		PCBs		DDTs		HCHs		CHLDS	
			a	R^2	A	R^2	a	R^2	a	R^2	a	R^2
20	11	1-3			-19	0,03	-44	0,18	-14	0,24	5	0,02
21	7	1-3			-61	0,28	-59	0,28*	-3	0,07	-1	0,003
23	9	1-4			4	0,01	-5	0,04	-5	0,17	-4	0,35*
25	9	1-3	0,13	0,52 ^A	-43	0,48*	-27	0,49*	2	0,06	-13	0,27
26	13	1-5	0,14	0,54 ^B	-0,2	0,01	-21	0,20	-9	0,14*	-10	0,12*
27	5	1-3			-6	0,03	14	0,10	5	0,02	2	0,02
28	6	1-4			-22	0,26	-32	0,24	-11	0,29	-4	0,34
29	4	1-5			-0,2	0,05	-36	0,79	-3	0,07	1	0,64
30	4	1-4			-2	0,02	-3	0,01	3	0,06	-0,3	0,04
31	6	2-5	0,73	0,80 ^C	-12	0,22	-8	0,03	3	0,04	4	0,22
32	6	2-5			24	0,47	-2	0,01	-21	0,11	-13	0,37
33	7	1-8			-2	0,02	-8	0,16	-1	0,01	-3	0,26
38	4	2-5			-31	0,24	62	0,35	-11	0,20	-12	0,13

^A n=4, ^B n=8, ^C n=3

Tabla 19. Prueba de Mann-Whitney (bilateral): diferencias en las concentraciones de COPs en leche materna entre madres primerizas y múltiples (* $p < 0,05$).

Edad	n		PBDEs	PCBs	DDTs	HCHs	CHLDS
	1 hijo	>1 hijo					
20	6	5	-	0,361	0,584	0,855	0,855
21	3	4	-	0,157	0,034*	0,724	0,724
23	4	5	-	0,624	0,142	0,624	0,086
25	4	5	0,121	0,014*	0,027*	0,624	0,221
26	3	10	-	0,612	0,237	0,128	0,043*
27	1	4	-	0,479	1,000	0,157	0,157
28	1	5	-	0,143	0,380	0,380	0,143
29	1	3	-	0,180	0,180	0,180	0,180
30	2	2	-	1,000	1,000	1,000	1,000
33	3	4	-	0,289	0,289	0,480	0,157

PERÍODO DE LACTANCIA

Con el objeto de evaluar la relación entre las concentraciones de COPs en leche materna y el período de lactancia se realizó un análisis de correlación parcial, con control de la variable edad para las donantes primerizas de la provincia de Buenos Aires (n=48). Ninguna de las relaciones resultó significativa (DDTs p=0,543; HCHs p=0,793; CHLDs p=0,660; PCBs p=0,656; PBDEs p= 0,865). En la literatura los resultados son variables, algunos autores reportan una reducción de las concentraciones de COPs al avanzar el período de lactancia, con tasas mensuales de depuración de 5% para pesticidas organoclorados, 2,5% para PCBs y 2-3% para PBDEs (Hooper et al., 2009; Tue et al., 2010). Otros autores hallaron tendencias contradictorias: en algunas donantes se incrementan mientras que en otras disminuyen, probablemente debido al efecto predominante de otros factores tales como la dieta y la pérdida de peso (Lakind et al., 2009; Miyata et al., 2001).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) respecto del tipo de leche: calostro (n=7, DDTs: 111±93, HCHs: 40±46, CHLDs: 32±44, PCBs: 86±75, PBDEs: 0,45±0,35 ng/g lípido), leche de transición (n=25, DDTs:73±58, HCHs: 32±28, CHLDs: 17±25, PCBs: 50±53, PBDEs: 0,41±0,29 ng/g lípido) y leche madura (n=157, DDTs: 245±796, HCHs: 31±32, CHLDs: 18±21, PCBs: 64±56, PBDEs: 0,79±0,94 ng/g lípido).

3.3.2 Variables socio-demográficas

RESIDENCIA Y LUGAR DE NACIMIENTO

La incidencia del lugar de residencia en las concentraciones de COPs en leche materna ha sido demostrada en varios estudios, principalmente se observan niveles más elevados en áreas cercanas a basurales, incineración de residuos y zonas industriales (Donato et al., 2006; Tanabe et al., 2007; Devanathan et al., 2012). En países donde continúa el uso de pesticidas organoclorados en agricultura (India, China), las madres de zonas rurales presentan niveles incrementados de estos compuestos respecto de las madres de áreas urbanas (Ennaceur et al., 2008; Mueller et al., 2008). En ciudades costeras de China y Japón y en el área de los Grandes Lagos en Estados Unidos, también se han hallado concentraciones más elevadas de COPs debido principalmente a un mayor consumo de pescado contaminado (Kostyniak et al., 1999; Qu et al., 2010).

Los sitios estudiados en esta tesis comprenden áreas urbanas (ciudad de Buenos Aires y área metropolitana, La Plata, Florencio Varela), áreas costeras del Río Uruguay

(Gualectuaychú) y Río de La Plata (Ensenada y Punta Lara), una ciudad en el área rural de la provincia de Buenos Aires (Saladillo) y un área urbano-industrial altamente contaminada que corresponde a los barrios cercanos a el Riachuelo.

Para evaluar la variabilidad de COPs según la localidad, se siguió el criterio de la Organización Mundial de la Salud que aconseja donantes con más de 10 años de residencia para reducir la variabilidad en las muestras individuales que conformaran los pooles representativos de cada sitio (WHO, 2007). Atendiendo a la posible influencia de la cercanía a ambientes contaminados, las donantes del Hospital Argerich se dividieron en dos grupos discriminando a la zona del Riachuelo (AMBA 1) de las zonas urbanas de ciudad de Buenos Aires y área metropolitana (AMBA 2). Los grupos conformados según la residencia de las donantes son:

- AMBA 1 (n=34): donantes residentes de La Boca (16), Barracas (10), San Telmo (3) Avellaneda (3) y Dock Sud (2). Área urbano-industrial, altamente contaminada, con más de 10000 industrias de gran variedad de rubros (metalúrgicas, curtiembres, textiles, alimenticias, etc.).
- AMBA 2 (n=33): grupo misceláneo conformado por donantes residentes del área metropolitana (Quilmes, Bernal, Berazategui, Lanús, Temperley, Burzaco, Montegrande, Longchamps, Lomas de Zamora) y ciudad de Buenos Aires (Retiro, Constitución, Palermo, Congreso).
- FCIO V. (n=21): residentes del barrio Villa del Plata de Florencio Varela. Sin industrias ni áreas de cultivo cercanas.
- LP (n=5): residentes de la ciudad de La Plata.
- GUA (n=28): donantes residentes de distintos barrios de la ciudad de Gualectuaychú (Médanos, Munilla, San Francisco, Villa María). Área urbano-costera (Río Uruguay).
- ENS (n=5): donantes residentes de Ensenada (Barrio Villa Tranquila). Área urbano-costera (Río de La Plata). En la zona se encuentra la refinería de YPF y empresas metalúrgicas.
- PTA L (n=13): residentes de Punta Lara. Área suburbana-costera (Río de La Plata) cercana al área de rellenos sanitarios (CEAMSE).
- SAL (n=11): donantes residentes de Saladillo, ciudad en área rural (ganadero-agrícola) de la provincia de Buenos Aires.

Las concentraciones de COPs según la residencia de las donantes se presentan en las Figuras 34 y 36 que muestran los estadísticos sin incluir los valores extremos.

Las concentraciones de DDTs en leche materna decrecen en el orden: AMBA 1 > ENS ≈ SAL > AMBA 2 > LP > FCIO V > PTA L ≈ GUA (144±144, 78±72, 77±65, 71±49, 65±55, 52±50, 45±33 y 42±31 ng/g lípido, respectivamente) con diferencias

significativas sólo entre ambos extremos ($p < 0,05$). Los valores extremos en AMBA 1 corresponden a donantes nacidas en Paraguay (867, 1923, 8754 ng/g lípido) y Jujuy (1096 ng/g lípido) y en AMBA 2 corresponden a donantes nacidas en Bolivia (358 ng/g lípido), Paraguay (369 ng/g lípido) y Chaco (778 ng/g lípido). En PTA L se observan algunos valores elevados, correspondientes a una donante argentina (1908 ng/g lípido) y a una donante que no contestó sobre su sitio de nacimiento ni residencia en los últimos 10 años (510 ng/g lípido), que no pueden ser explicados por los datos colectados en las encuestas.

Se observa que, al excluir las donantes nacidas en el norte argentino y países limítrofes del análisis, las concentraciones de DDTs en AMBA1 y AMBA2 decrecen (90 ± 93 y 68 ± 43 ng/g lípido, respectivamente) y las diferencias entre AMBA1 y GUA ya no resultan significativas ($p > 0,05$). Estos resultados indican que las características del lugar de residencia (urbano-industrial, urbano, rural, costero) no resultan determinantes de las concentraciones de DDTs en leche materna que evidencian básicamente la influencia del país de origen de las donantes, debido a las prácticas de uso antipalúdico de este pesticida en zonas subtropicales. Las elevadas concentraciones de DDTs (> 800 ng/g lípido) en donantes procedentes de Paraguay con 17 y 24 años de residencia en la provincia de Buenos Aires indican una elevada persistencia de la señal cuestionando la pertinencia del criterio homogeneizador de más de 10 años de residencia de la OMS (Tabla 20).

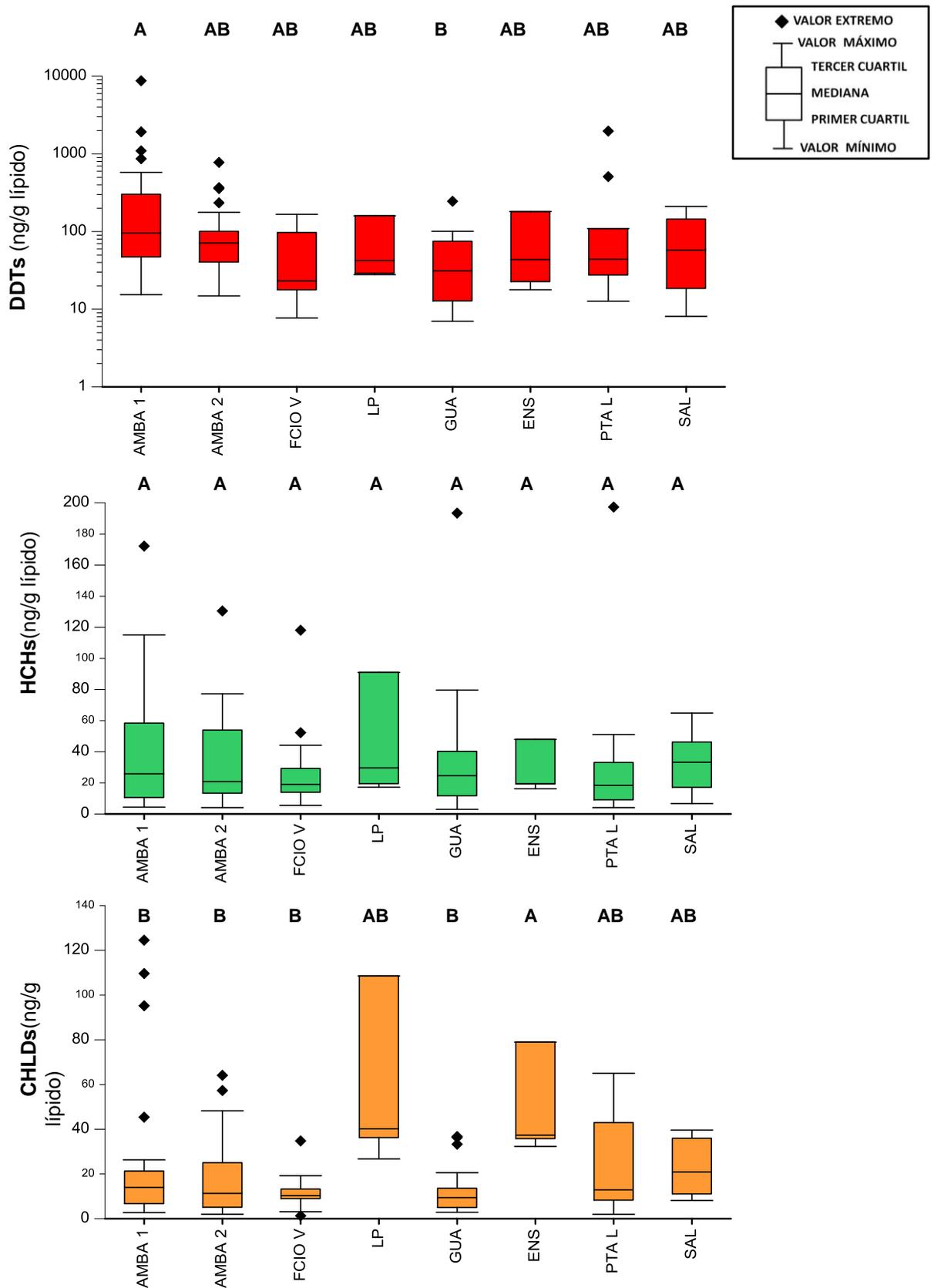


Figura 34. Concentraciones de pesticidas organoclorados en leche materna según sitio de residencia de las donantes. Notar escala logarítmica en DDTs. Diferencias significativas ($p < 0,05$) entre grupos se indican con letras diferentes.

Dada la persistencia de la señal e importancia aparente de prácticas vinculadas a las zonas subtropicales de origen de las donantes, se realizó un análisis comparativo de las concentraciones de DDTs respecto del lugar de nacimiento. Para ello se conformaron 11 grupos de donantes (Tabla 20). Los resultados se presentan en la Figura 35.

Tabla 20. Concentraciones de COPs (ng/g lípido) según sitio de nacimiento.

Lugar de nacimiento	Residencia en Bs.As (años)	DDTs	HCHs	CHLDs	PCBs	PBDEs
Paraguay	PGY	3-33	269 ±258	17 ±8,5	11 ±8,5	75 ±59 0,50 ±0,27
Perú-Bolivia	PER-BOL	1-25	217 ±177	29 ±15	6,2 ±5,4	82 ±78 0,43 ±0,30
Noroeste ^A	NOA	1-24	143 ±115	42 ±28	11 ±5,3	29 ±13 0,54 ±0,26
Noreste ^B	NEA	10-24	72 ±43	31 ±22	16 ±14	37 ±24 0,44 ±0,27
Gualectuaychú ^C	GUA		48 ±49	27 ±20	10 ±8,5	62 ±36 0,56
Ensenada ^D	ENS		78 ±72	25 ±13	43 ±16	94 ±65 0,72
Punta Lara ^D	PTA L		47 ±32	23 ±16	18 ±16	68 ±59 0,53
Florencio Varela ^D	FCIO V		45 ±43	17 ±11	10 ±4,9	37 ±21 0,81
Buenos Aires ^D	AMBA		72 ±58	33 ±29	14 ±11	46 ±43 0,45 ±0,26
La Plata ^D	LP		73 ±59	39 ±35	36 ±9,4	121 ±77 0,53
Saladillo ^D	SAL		77 ±65	33 ±18	22 ±12	29 ±6,8 0,41 ±0,23

^AJujuy, Salta y Tucumán; ^BSanta Fe, Chaco, Formosa, Misiones; ^CEntre Ríos; ^DBuenos Aires

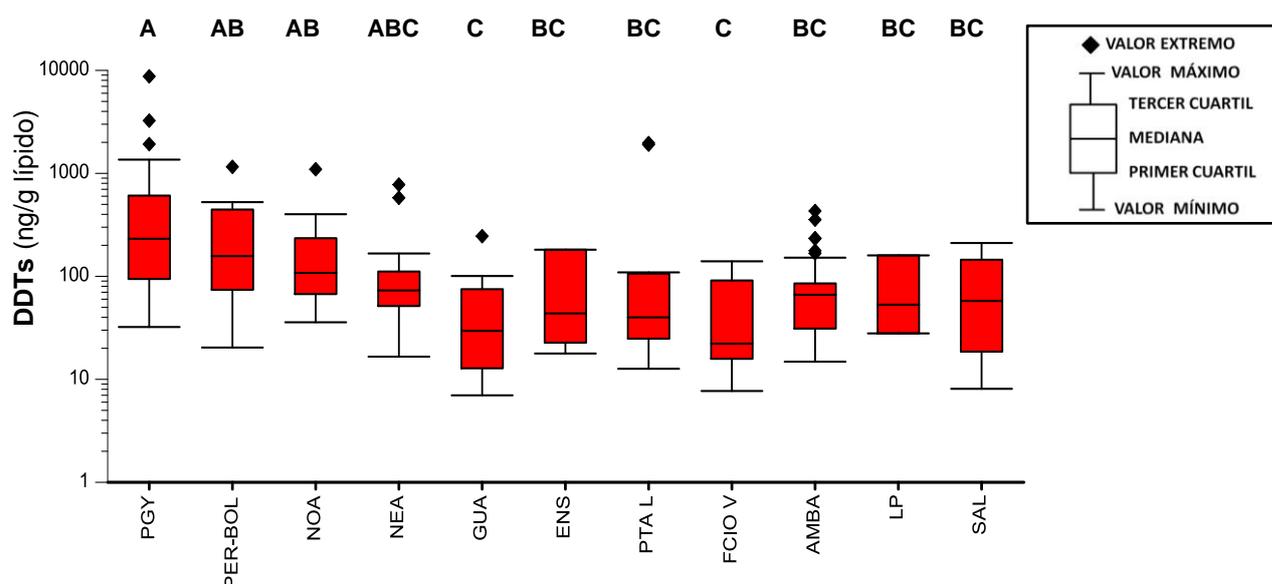


Figura 35. Concentraciones de pesticidas organoclorados según el sitio de nacimiento de las donantes ordenados según un gradiente latitudinal (norte→sur). Notar escala logarítmica. Diferencias significativas ($p < 0,05$) entre grupos se indican con letras diferentes.

Las concentraciones de DDTs evaluadas según el lugar de nacimiento decrecen en el orden: PGY> PER-BOL> NOA> ENS≈ SAL> LP≈ NEA≈ AMBA> GUA≈ PTA L≈ FCIO V (269±258, 217±177, 143±115, 78±72, 77±65, 73±59, 72±43, 72±58, 48±49, 47±32, 45±43 ng/g lípido, respectivamente). Las donantes nacidas en Paraguay presentan concentraciones significativamente más elevadas que aquellas de Gualeguaychú y provincia de Buenos Aires ($p<0,05$), pero no respecto de las nacidas en el norte argentino (NOA y NEA) y de Perú-Bolivia que presentan concentraciones relativamente elevadas.

Concentraciones significativamente más elevadas en donantes nacidas en Bolivia también han sido reportadas en un estudio realizado en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá de la ciudad de Buenos Aires (Der Parsehian, 2008). La implementación en el pasado de programas de erradicación de paludismo en las países subtropicales (Bolivia, Paraguay y Perú) y el norte de nuestro país (Carter, 2007), áreas endémicas de los vectores transmisores (Figura 1; Curto et al., 2003), podrían explicar los altos niveles de este pesticida altamente persistente en las muestras de leche de las donantes nacidas en estas áreas. Esto es apoyado por las observaciones realizadas en otras áreas maláricas de Sudáfrica, donde se reportan concentraciones de DDTs un orden de magnitud superiores en leche materna respecto de zonas control no afectadas por paludismo (Bouwman et al, 1990; Bouwman et al., 2006). Los resultados obtenidos en las donantes del norte Argentino y países subtropicales indican una alta conservación de la señal ya que el DDT se dejó de usar a principios de 1990's; a pesar de haber transcurrido más de 10 años de residencia en provincia de Buenos Aires estas donantes siguen manteniendo elevadas concentraciones de este plaguicida reflejando su alta persistencia y potencial efecto adverso a largo plazo. El uso antipalúdico de DDTs es entonces el factor determinante que explicaría la gran variabilidad de este plaguicida en leche materna; el resto de los plaguicidas no presentan este tipo de uso y su distribución resulta más homogénea con mayor influencia de otros factores tales como la edad y el número de hijos.

En el caso de los HCHs, las concentraciones según el sitio de residencia de las donantes decrecen en el orden LP> AMBA 1> SAL> AMBA2≈ GUA> ENS> PTA L≈ FCIO V (40±30, 36±30, 33±18, 29±23, 28±20, 25±13, 20±13, 19±10 ng/g lípido, respectivamente; Figura 34) sin diferencias significativas ($p>0,05$). Los valores extremos corresponden a donantes nacidas en provincia de Buenos Aires, excepto en FCIO V (118 ng/g lípido), que corresponde a una donante nacida en Uruguay, y en PTA L (197 ng/g lípido) a la donante de nacionalidad desconocida. Los datos recaudados en las encuestas no permiten explicar estos valores extremos.

Las concentraciones de CHLDs decrecen en el orden ENS> LP> PTA L> SAL> AMBA2> AMBA1> GUA> FCIO V (50±21, 37±8, 22±21, 22±12, 14±14, 12±7, 11±9, 10±4 ng/g lípido, respectivamente; Figura 34) con diferencias significativas entre LP/ENS y el resto de los sitios ($p<0,05$), exceptuando PTA L y SAL. La representatividad de los valores obtenidos en LP y ENS está comprometida por el escaso número de muestras ($n=5$ en ambos sitios). Los valores extremos corresponden en AMBA2 a donantes nacidas en Buenos Aires (57 y 64 ng/g lípido), en GUA a una donante nacida en Gualeguaychú (37 ng/g lípido) y en FCIO V a una donante procedente de Chaco (35 ng/g lípido). En AMBA1 se observan los valores extremos más elevados de toda la base de datos correspondientes a donantes procedentes de Salta (95 ng/g lípido), Perú (110 ng/g lípido) y Chaco (125 ng/g lípido).

En el caso de los PCBs, las concentraciones decrecen en el orden LP> ENS> PTA L> GUA> AMBA 2> AMBA 1> FCIO V> SAL (117±92, 94±65, 74±68, 63±36, 52±50, 42±29, 41±26, 29±7 ng/g lípido, respectivamente) no presentando diferencias significativas entre sí ($p>0,05$; Figura 36). Los valores extremos generalmente corresponden a donantes nacidas en Argentina, exceptuando dos valores de AMBA1 de donantes nacidas en Paraguay. En la literatura se reportan concentraciones más elevadas de PCBs en leche materna en relación a la actividad industrial del entorno circundante en el cual residen las donantes (Haraguchi et al., 2009). Sin embargo, en esta tesis, las donantes residentes del área industrial y más contaminada (AMBA1) presentan concentraciones comparables al resto de los sitios.

Las concentraciones de PBDEs decrecen en el orden FCIO V> ENS> LP> GUA> PTA L> AMBA 1> AMBA 2> SAL (0,81; 0,72; 0,65; 0,56; 0,53; 0,49±0,29; 0,41±0,25; 0,41±0,23 ng/g lípido, respectivamente) sin diferencias significativas ($p>0,05$, Figura 36). En otros países, se reportan concentraciones significativamente más elevadas de PBDEs en leche materna de donantes residentes en áreas urbano-industriales y de disposición municipal de residuos (Kalantzi et al., 2004; Devanathan et al., 2012). En contraste, los resultados hallados en esta tesis no evidencian la incidencia de la cercanía a industrias (AMBA1) o basurales (ENS y PTA L).

La homogeneidad en los niveles de PCBs y PBDEs, a pesar de las diferencias notorias en calidad ambiental entre las zonas muy contaminadas (Riachuelo) y otras áreas suburbanas indica que este factor no incide significativamente en la exposición que estaría determinado por otros factores como la dieta que es más homogénea.

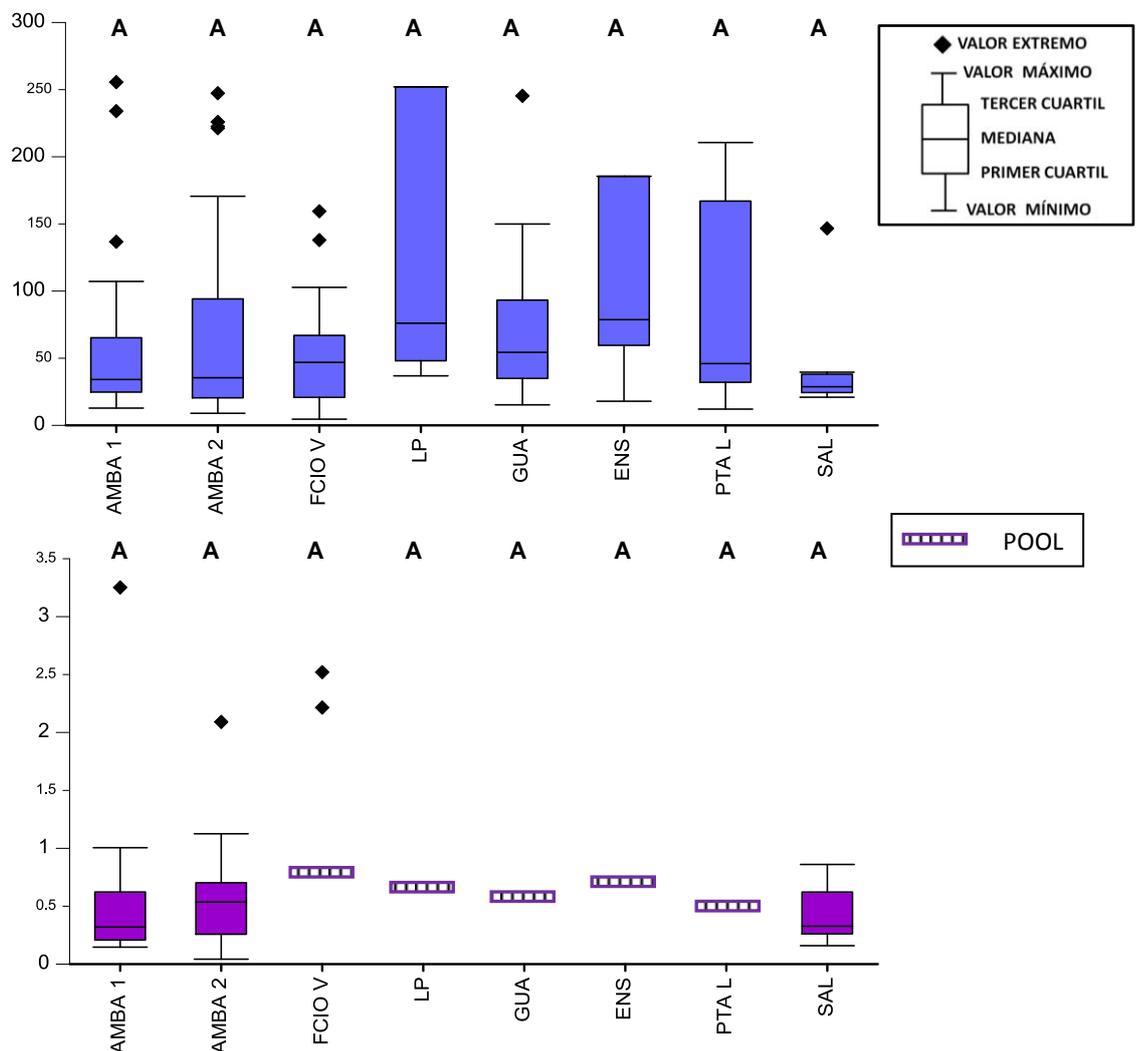


Figura 36. Concentraciones de PCBs y PBDEs en leche materna según sitio de residencia de las donantes. Diferencias significativas ($p < 0,05$) entre grupos se indican con letras diferentes.

OCUPACIÓN

Ninguna de las donantes se encontraba expuesta a productos formulados con COPs en su ámbito laboral (quioscos, supermercados, peluquería, taller de costura, radio, escuela, restaurant). La mayor proporción de donantes realizaba tareas de limpieza en su hogar (56% amas de casa) o como empleadas domésticas en otros hogares (19%). No se observó relación entre la ocupación de las donantes y los niveles de COPs en la leche materna ($p > 0,05$) principalmente debido a que las tareas realizadas por las donantes no implicaban una exposición diferencial a COPs.

3.3.3 Hábitos

CONSUMO DE CIGARRILLO

Tal como se describió en la sección 3.1.3, el consumo de cigarrillo no es un hábito relevante entre las donantes. No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de los COPs en leche materna entre las donantes con diferentes hábitos en el consumo de cigarrillo ($p>0,05$).

Sólo unos pocos estudios han considerado el efecto del consumo de tabaco en los niveles de COPs en la leche materna reportando resultados inconsistentes. Algunos autores reportan que las concentraciones de PCBs, PBDEs, DDE y β -HCH aumentan en leche materna con el consumo de tabaco (Polder et al., 2009; Lind et al., 2003), y otros no observan correlación significativa entre estas variables (Harris et al., 2001).

USO DOMÉSTICO DE PLAGUICIDAS

Los productos más utilizados por las donantes en su hogar (espirales, aerosoles, pastillas tipo fuyí) no contienen COPs en su formulación y por lo tanto no suponen un riesgo de exposición a estos compuestos. No se hallaron diferencias significativas en los niveles de COPs en leche materna respecto de la frecuencia y tipo de producto aplicado en el domicilio de las donantes ($p>0,05$).

DIETA

La dieta es considerada la principal vía de exposición a COPs de la población general (Domingo, 2012), en particular el consumo de alimentos ricos en grasas animales como carne, lácteos y pescado (Muñoz de Toro et al., 2006; Azeredo et al., 2008; Fraser et al., 2009; Leng et al., 2009).

La dieta de las donantes evaluadas en esta tesis es relativamente homogénea con un alto consumo de carne y lácteos; el 65% de las donantes consumen estos alimentos con una alta frecuencia (3-4 veces por semana a todos los días). No se observan diferencias significativas en las concentraciones de COPs en leche materna relacionadas con la frecuencia de consumo de los distintos ítems alimentarios ($p>0,05$: leche y lácteos, carne, vegetales, queso y huevo); tampoco entre las donantes con alto consumo de alimentos ricos en grasas (carne y lácteos) respecto de las de bajo consumo (nunca o una vez por semana, $p>0,05$).

Similarmente, las donantes consumidoras de pescado no presentan diferencias significativas respecto de las que no consumen ($p>0,05$). Cabe destacar la baja proporción de donantes consumidoras de pescado (29%), las cuales correspondían principalmente a Gualeguaychú y Punta Lara que presentan concentraciones de COPs

comparables al resto de los sitios. Por otro lado, la frecuencia de consumo en la mayoría de las donantes era relativamente baja (Tabla 13).

La ausencia de correlación entre las concentraciones de COPs en leche materna y la dieta de las donantes no implica que ésta no sea una vía importante de exposición. En nuestro país varios estudios han detectado pesticidas organoclorados en distintos ítems alimentarios de consumo cotidiano (Gianuzzi, 1994; Lenardón et al., 1994; Maitre et al., 1994a; Lorenzatti et al., 2003; González et al., 2005; Villaamil Lepori et al., 2006; Ruiz et al., 2008) y en pescado (Colombo et al., 2011). La dieta relativamente homogénea de las donantes y escasa representatividad de las donantes consumidoras de pescado, probablemente explican la ausencia de correlación de los niveles de COPs con este factor.

A modo de conclusión de este capítulo, se observa que las concentraciones en leche materna de los distintos grupos de COPs son afectados principalmente por tres factores: el lugar de nacimiento, la edad de las donantes y el número de hijos que inciden en forma variable según el tipo de compuesto. La Tabla 21 resume la variabilidad de los datos observada con cada factor.

Con respecto al lugar de nacimiento, se observa que, sin tener en cuenta los valores extremos en cada sitio, la variabilidad en las concentraciones de DDTs (75%) es mayor a la del resto de los COPs (24-39%); reflejando la exposición relacionada al uso antipalúdico en áreas subtropicales. Al incluir los valores extremos, este patrón se refuerza (DDTs: >100% de variabilidad) mientras que el resto de los COPs mantienen similar variabilidad (25-30%) que incluye el efecto de la edad y el número de hijos de las donantes.

De acuerdo a las regresiones COPs-edad calculadas para madres argentinas primerizas, es decir excluyendo el efecto del número de hijos y sitio de nacimiento (Figuras 32 y 33), para dos edades extremas (16 y 33 años) las concentraciones aumentan a lo largo de estos 17 años, con mayor incidencia para los CHLDs (170%) seguidas de los DDTs y HCHs (50%) y menor para los PCBs (30%). En el caso de los PBDEs la tendencia es inversa aunque no significativa.

De acuerdo a las regresiones COPs-número de hijos calculadas para madres argentinas de los grupos etarios mejor representados, es decir aislando el efecto de la edad y sitio de nacimiento, las concentraciones de COPs se reducen reflejando la excreción progresiva a través de la lactancia, que resulta más intensa para los PCBs

(97%) y DDTs (75%) y menor para HCHs (44%) y CHLDs (56%). Al igual que en el caso anterior, los PBDEs muestran una tendencia inversa y no significativa, confirmando la condición particular de estos compuestos de uso más reciente.

Tabla 21. Variabilidad de COPs respecto de los tres factores más influyentes: lugar de nacimiento, edad y número de hijos.

Factor		N	DDTs	HCHs	CHLDs	PCBs	PBDEs
LUGAR DE NACIMIENTO	% variación s/extremos	168	75	29	37	39	24
	%variación c/extremos	182	106	26	25	30	25
EDAD	16 años	65	73	24	11	54	0
	33 años		110	37	31	70	0
	% de variación		50	54	170	30	-81
NÚMERO DE HIJOS	1 hijo	9-13*	72	41	36	89	0,31
	3 hijos		18	23	16	3	0,57
	% de variación		-75	-44	-56	-97	84

3.4 Análisis de la composición de COPs en leche materna.

La composición de los distintos grupos de COPs en la biota es afectada por la combinación de los procesos de absorción selectiva, el metabolismo de los organismos y las diferencias de lipofilicidad y persistencia de los compuestos. La importancia de la influencia de cada factor depende de las propiedades fisicoquímicas tanto de los compuestos originales como de sus productos de degradación.

El análisis de la composición de los COPs en los tejidos puede brindar información sobre el tipo de exposición y el momento en el cual el organismo ha estado expuesto.

Salvo algunas excepciones, la señal de COPs en las muestras de leche materna analizadas en esta tesis resultó bastante conservativa, con predominancia de los isómeros y productos de degradación más persistentes que indican una exposición predominantemente histórica. A continuación se describe la composición de los distintos grupos de COPs analizados.

3.4.1 DDTs

Todas las muestras de leche materna (n=189) presentaron residuos del producto de degradación DDE, mientras que el otro producto de degradación TDE se detectó en 106 muestras y el compuesto original DDT sólo en 83 muestras. Por ello la composición general de DDTs presentó una muy consistente predominancia de DDE (93±11%) y menor contribución de TDE y DDT (7,1±7,4 y 8,3±9,3%, respectivamente). Esta composición es bastante conservativa y no presenta grandes diferencias respecto del sitio de nacimiento (Figura 37). El DDE es el residuo principal en leche materna y su amplia predominancia ha sido reportada en otros estudios (Mueller et al., 2008; Devanathan et al., 2009; Zhou et al., 2011).

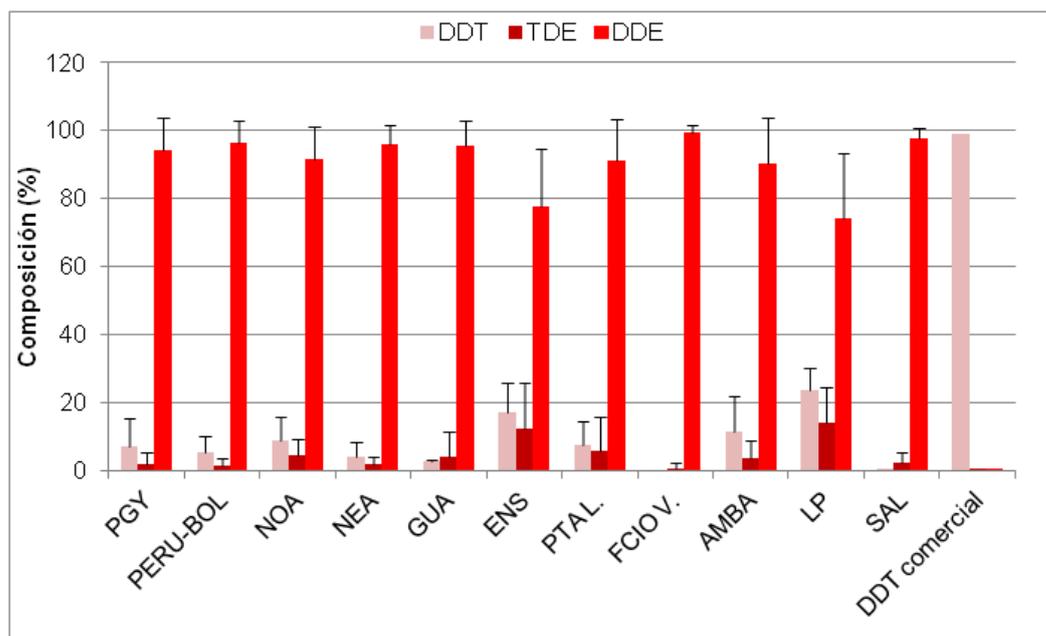


Figura 37. Contribución de los metabolitos de degradación (DDE y TDE) y DDT al total de DDTs en leche materna respecto al sitio de nacimiento de las donantes.

La predominancia de DDE también ha sido observada en otros tejidos humanos tales como sangre (Zumbado et al., 2005; Ntow et al., 2008; Kalantzi et al., 2011), placenta (Shen et al., 2005; Lopez-Espinosa et al., 2007) y tejido adiposo (Muñoz de Toro et al., 2006; Jimenez Torres et al., 2006; Arrebola et al., 2012) reflejando su mayor estabilidad y resistencia al metabolismo que resulta en una mayor bioacumulación en los tejidos (Morgan y Roan, 1973).

Debido a que el DDE es el principal producto del metabolismo del DDT, la proporción relativa de DDE y DDT es utilizada como indicador de la frescura de la señal o historia de la exposición (Solomon y Weiss, 2002). En la leche materna de donantes con exposición reciente a DDT la relación DDE/DDT es relativamente baja, inferior a 5 (Nigeria: 0,56, Mozambique: 1,4; Túnez: 2,6, Zimbawe: 3,4, México: 3,6, China: 4,1; Wong et al., 2005; Hassine et al., 2012). En países con tempranas restricciones al uso de DDT la relación presenta valores más elevados reflejando la exposición histórica a este pesticida (Noruega: 14; Suecia: 16, Inglaterra: 24, Japón: 25, España: 60; Australia: 380; Kalantzi et al., 2004; Wong et al., 2005; Kunisue et al., 2006; Mueller et al., 2008; Polder et al., 2008 y 2009). En los primeros estudios realizados en leche materna de Argentina, durante los años 60s-70s, la relación presentó un valor promedio bajo (media: 0,54; rango 0,25-1) indicando una exposición reciente (García Fernández, 1974). En esta tesis, la relación es muy variable (1,3-2400; 115 ± 329). Como se indicó previamente, en 106 de las 189 muestras no se calculó la relación por ausencia de DDT (considerando la mitad del límite de detección la relación oscilaría entre 1,3-7298;

402±770). La Figura 38 muestra la distribución de frecuencia de la relación DDE/DDT; no se muestran los valores superiores a 50. Puede observarse que el 20% de las muestras con trazas de DDT, presentó valores de la relación inferiores a 5, indicando una exposición reciente a este pesticida. En la Figura 39 se observa que la relación DDE/DDT aumenta con la concentración total de DDTs reflejando un patrón más degradado en las muestras que tienen mayor concentración de residuos. La correlación general es significativa ($p < 0,001$) pero se observan diferencias relacionadas a la exposición histórica de acuerdo al sitio de origen. Las donantes de Paraguay/Perú-Bolivia y el norte argentino presentan mayor representatividad en el rango medio (10-100) de la relación (54 y 74%, respectivamente) indicando una exposición histórica a altas concentraciones de DDTs. En contraste, las donantes de Buenos Aires y Galeguaychú presentan una distribución más dispersa con mayor representatividad en el rango bajo de la relación (<10, 44%) y menor en el rango intermedio (36%), sugiriendo una exposición más reciente a bajos niveles de DDTs de algunas donantes de esta área.

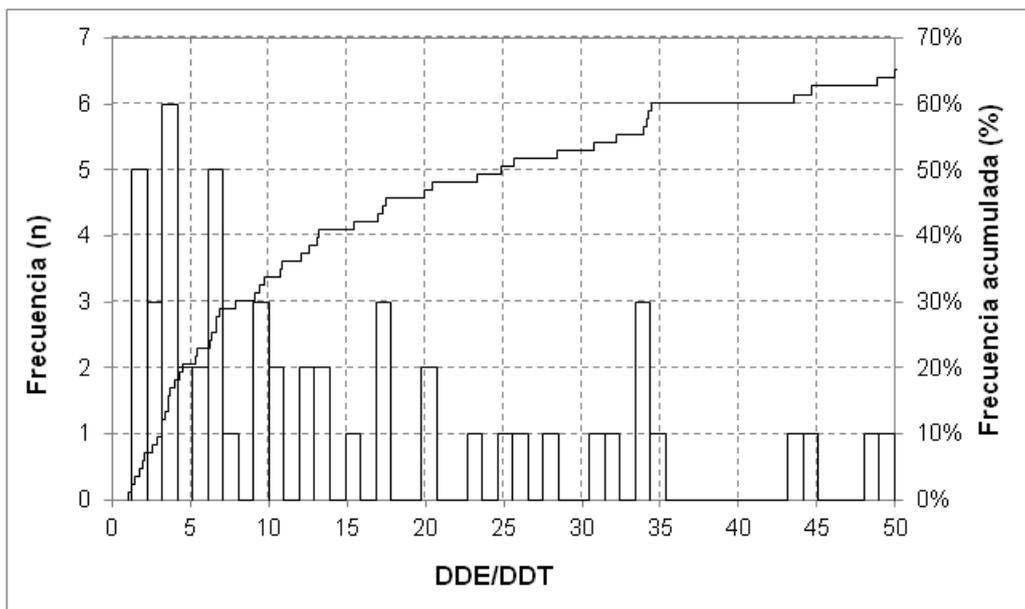


Figura 38. Distribución de frecuencias de la relación DDE/DDT.

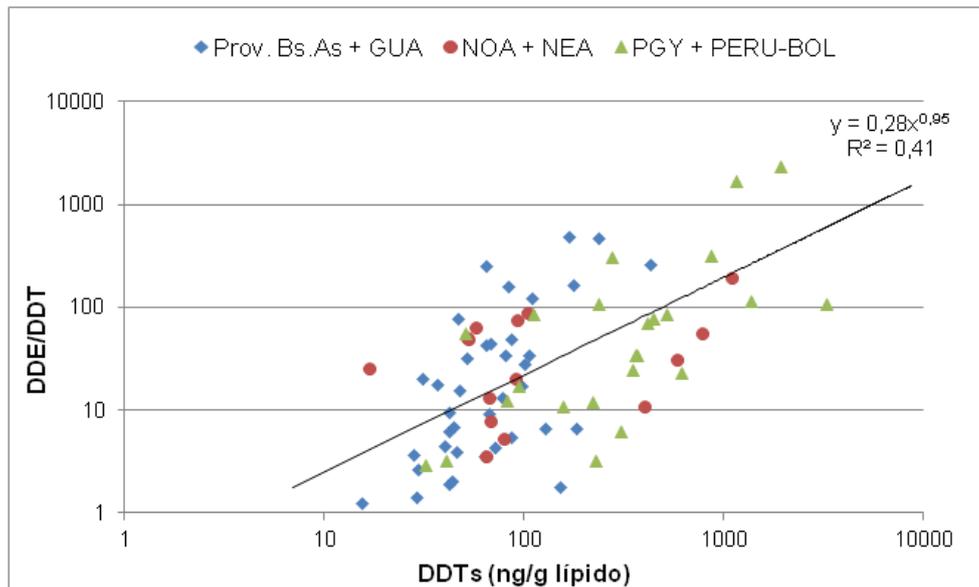


Figura 39. Relación entre la proporción relativa de DDE/DDT y las concentraciones totales de DDTs (ng/g lípido, notar escala logarítmica en ambos ejes).

3.4.2 HCHs

En el caso de los HCHs, se detectaron residuos de los isómeros β - y γ -HCH en 184 muestras y de α -HCH sólo en 76 muestras. La composición general presentó predominancia del isómero β -HCH ($69 \pm 21\%$) seguido de γ -HCH ($30 \pm 21\%$) y menores proporciones de α -HCH ($9 \pm 11\%$). Esta composición es menos conservativa que la de los DDTs y se observan algunas diferencias respecto del sitio de procedencia de las donantes (Figura 40). En las muestras de La Plata y Ensenada hay una leve predominancia del isómero γ -HCH, mientras que en el resto de los sitios predomina ampliamente el isómero β -HCH. Por otro lado, el α -HCH no fue detectado en Gualeguaychú, Ensenada, Florencio Varela y La Plata.

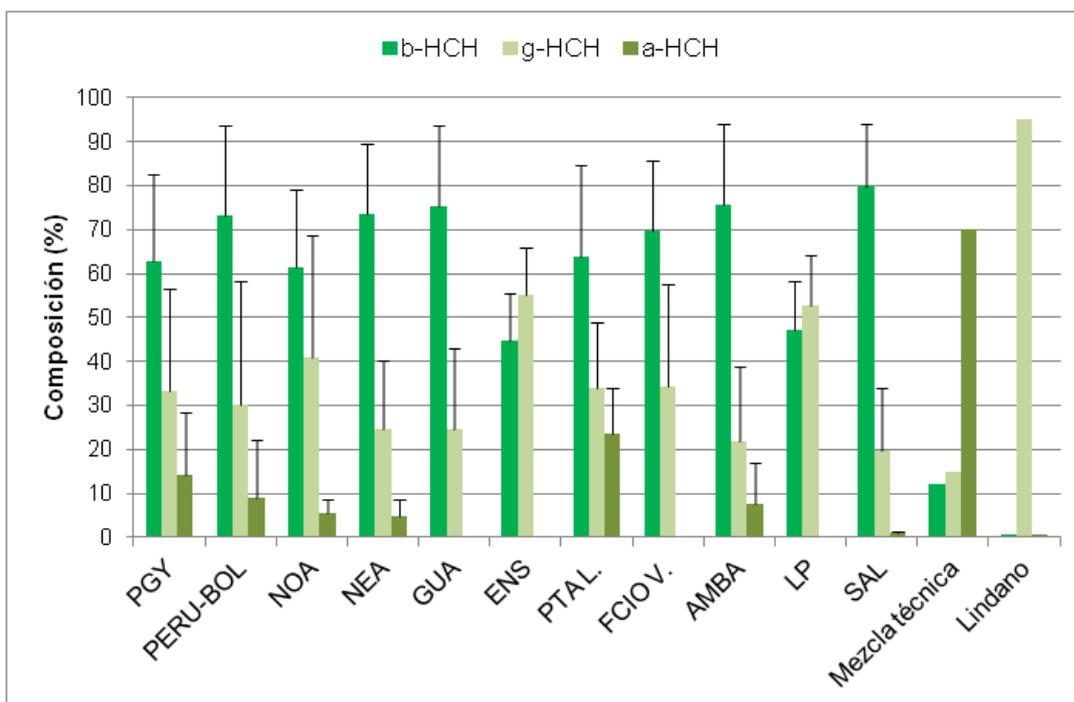


Figura 40. Contribución de los distintos isómeros (α , β y γ) al total de HCHs en leche materna respecto al sitio de nacimiento de las donantes.

Las muestras de leche materna presentan un enriquecimiento de β -HCH respecto de las mezclas técnicas (α -HCH 60–70%, β -HCH 5–12%, γ -HCH 10–15%) y Lindano (99% γ -HCH y 1% residuos de α -, β - y otros isómeros; ATSDR, 1999; Figura 40). La predominancia de β -HCH es el patrón general observado en leche materna (Paumgarten et al., 2000; Kumar et al., 2006; Hedley et al., 2010; Zhou et al., 2011). Algunos autores atribuyen este enriquecimiento a la bioisomerización desde γ - y α → β (Solomon y Weiss., 2002), que ha sido corroborada en algunos ensayos realizados bajo condiciones controladas de laboratorio. Por ejemplo, Wu et al. (1997) en ensayos con agua y sedimento fortificados con α - y γ -HCH bajo condiciones aeróbicas y anaeróbicas observaron un incremento de los isómeros β -, γ - y ϵ -HCH a las 48 hs. en todas las condiciones, resultando α → β la vía de isomerización principal. La velocidad de isomerización aumentó con el agregado de materia orgánica debido al incremento de microorganismos. Sin embargo, la isomerización no ha sido corroborada en experiencias con mamíferos. Estudios realizados con ratas a las cuales se les administró Lindano (99% γ -HCH) durante 1, 2, 4, 8, 16, y 24 semanas, no detectaron β -HCH en los tejidos, pero sí trazas de α -HCH posiblemente debido a residuos del Lindano administrado (Copeland y Chadwick, 1979). La otra explicación del enriquecimiento en β -HCH observado en la leche materna es la degradación selectiva

de los isómeros de HCH. Esto es apoyado por las contrastantes tasas de degradación de los componentes siendo el isómero β -HCH el más estable. Por ejemplo, en experiencias con biorreactores con suelo y microorganismos bajo condiciones anaeróbicas, las tasas de degradación del β -HCH resultaron 5-17 veces inferiores a las de α -HCH y 8-50 veces inferiores a las del γ -HCH, que fue el isómero más lábil (Quintero et al. 2006). Por otro lado, bajo las condiciones óptimas de degradación los isómeros α - y γ -HCH se degradaron completamente en 10 días, mientras que aproximadamente el 90% de β - y δ -HCH no se degradó hasta el día 50. Similarmente, en un estudio realizado con cultivos de bacterias (*Bacillus circulans* y *B. brevis*) los isómeros α - y γ -HCH se degradaron entre un 81-95% y 95-100%, respectivamente, en 8 días mientras que el isómero β -HCH sólo se degradó 36-54% a los 28 días (Gupta et al., 2000). Esta degradación selectiva del isómero γ -HCH, predominante en las formulaciones, resultaría en un enriquecimiento relativo progresivo del isómero β -HCH más persistente y por lo tanto más bioacumulativo.

A pesar de ser el β -HCH el compuesto predominante en leche materna, las proporciones halladas en esta tesis (68 ± 22 ; 17-95%), son algo más bajas que las reportada en otros estudios (India: 85-96%, Noruega: 95%, Rusia: 95%; Tsydenova et al., 2007; Polder et al., 2008; Devanathan et al., 2009) básicamente debido a una mayor contribución del isómero γ -HCH sugiriendo una menor degradación. Estudios realizados en leche materna de Irán también han reportado una menor predominancia de β -HCH (59-69%), pero en este caso, por una mayor contribución del isómero α -HCH posiblemente debido a una exposición reciente a mezclas técnicas (Behrooz et al., 2009).

Con el objeto de evaluar el envejecimiento de la señal se ha recurrido a la relación β/γ -HCH (Polder et al., 2008). En esta tesis, la relación presentó valores entre 0,24 y 198 ($6,5\pm 17$). Como se indicó previamente en 12 de las 189 muestras no se calculó la relación por ausencia de algunos de los isómeros (considerando la mitad del límite de detección la relación oscilaría entre 0,02-115; $7,0\pm 14$). La Figura 41 presenta la distribución de frecuencia de muestras de esta relación (no se muestran dos valores extremos de 90 y 198). Se observa que el 47% de las muestras en las que se calculó la relación β/γ -HCH presentó valores bajos (<3) sugiriendo una exposición reciente (Polder et al., 2008).

La tendencia general muestra que la relación β/γ -HCH aumenta con las concentraciones totales de HCHs reflejando un patrón más degradado en las muestras con mayor concentraciones de residuos, esta correlación resulta significativa sólo al excluir los dos valores extremos ($p < 0,05$; Figura 42). Sin embargo, algunas muestras con valores altos de HCHs (>50 ng/g lípido) presentan valores de la relación bajos (<1)

que sugieren una exposición reciente a este pesticida. Por otro lado, a diferencia de lo que ocurre con los DDTs, las donantes del norte argentino y Paraguay/Perú-Bolivia no se diferencian de las de Buenos Aires y Gualeguaychú, indicando una exposición más homogénea de la población. Cabe destacar que en Argentina se permitió el uso de lindano en formulaciones de aplicación directa a humanos para tratamiento de escabiosis (sarna) y pediculosis hasta 2011 (ANMAT Disposición N° 617/11).

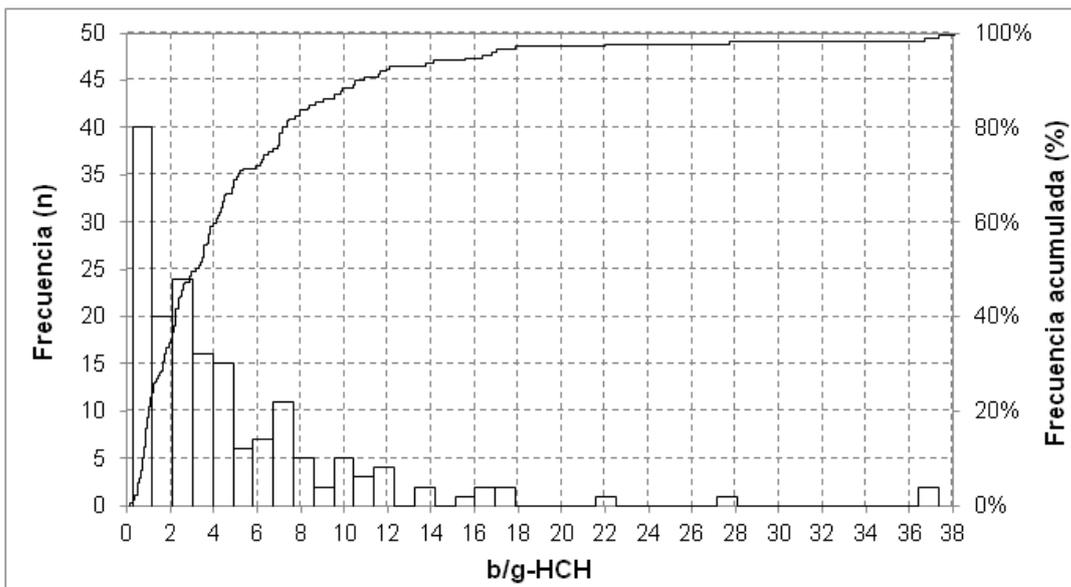


Figura 41. Distribución de frecuencias de la relación β/γ -HCH.

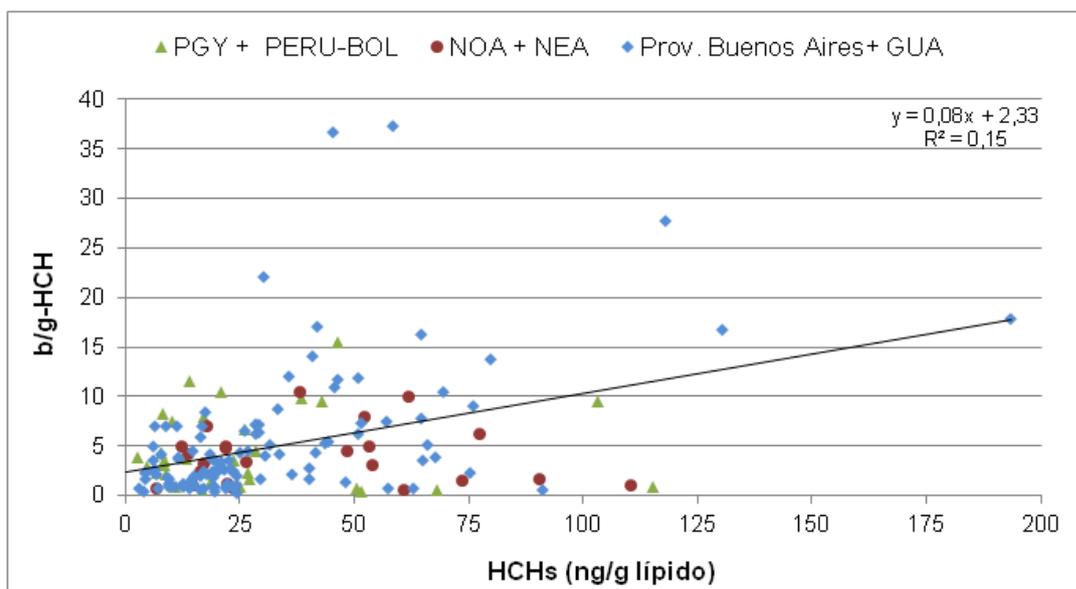


Figura 42. Relación entre la proporción relativa de γ/β -HCH y las concentraciones totales de HCHs (ng/g lípido).

3.4.3 CHLDs

En el caso de los CHLDs, el epóxido de heptacloro y el trans-nonaclor presentaron concentraciones detectables en 184 y 183 muestras, mientras que los isómeros trans- y cis-clordano en 105 y 103 muestras, respectivamente. La composición general de las muestras de leche materna presentó un enriquecimiento en heptacloro epóxido (epox.: $47 \pm 17\%$) y trans-nonaclor (tNona: $36 \pm 13\%$) y menor contribución de los isómeros trans y cis-clordano (tClD: 15 ± 12 y cClD: $13 \pm 9\%$, respectivamente) respecto de las mezclas técnicas (tClD: 15-28%, cClD: 15-24%, tNona: 7-10, heptacloro: 4-10%; CEPA, 1997). Este patrón de acumulación de CHLDs es reportado por otros autores (Sudaryanto et al., 2006; Haraguchi et al., 2009; Hedley et al., 2010). En la Figura 43 se muestra la composición de CHLDs respecto al sitio de nacimiento. Las donantes procedentes de Ensenada presentan mayor proporción de los isómeros trans- y cis-clordano en comparación con el resto de los sitios.

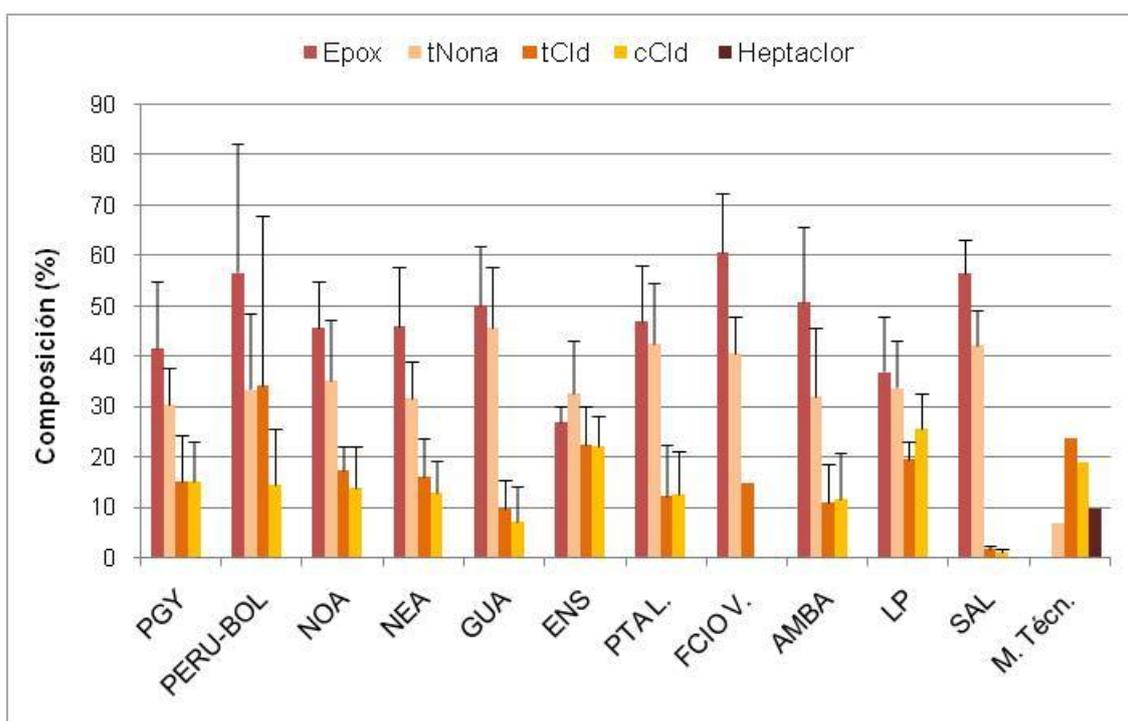


Figura 43. Contribución de los residuos de Clordano al total de CHLDs en leche materna respecto al sitio de nacimiento de las donantes.

Debido a la mayor persistencia ambiental del tClD, la relación $tClD/cClD$ es usualmente utilizada para evaluar la frescura de la señal comparándola con la mezcla técnica cuyo valor oscila entre 1,2-1,4 (Colombo et al., 1995; Halsall et al., 1998). En esta tesis, la relación fluctuó entre 0,4-3,5 ($1,1 \pm 0,5$) sugiriendo una exposición relativamente reciente a este pesticida. Sin embargo, la abundancia de epóxido de

heptacloro y trans-nonaclor indica cierto grado de degradación. La aparente baja sensibilidad del índice *tran/cis-clordano* para reflejar cambios en la composición podría deberse a que los dos isómeros se degradan a tasas similares. Esto es apoyado por los resultados de estudios *in vitro* realizados con preparados microsomales de hígado humano donde se observan tasas comparables de degradación para trans- y cis-clordano (Tashiro y Matsumura, 1978). Estos estudios también demostraron que en el hígado humano ocurre una acumulación selectiva de tNona respecto de los isómeros cCld y tCld debido a la deficiente dechloración del tNona a tCld, que es el primer paso de su metabolismo. Por ello, la relación *tNona/tCld* también es utilizada como indicadora de la frescura de la señal comparándola con la de las mezclas técnicas que oscila entre 0,4-0,7 (Iwata et al., 1993; Oka et al., 2007). En esta tesis, esta relación resultó muy variable (0,1-91; $6,2\pm 13$). En 84 de las 189 muestras no se calculó la relación por ausencia de alguno de los compuestos (considerando la mitad del límite de detección la relación oscilaría entre 0,02-402; 25 ± 47). La Figura 44 presenta la distribución de frecuencia de la relación (no se muestran 2 valores extremos de 90 y 91). Se observa que el 50% de las muestras en las que pudo calcularse el índice presentaron valores bajos de la relación *tNona/tCld* (<2) sugiriendo una exposición relativamente reciente. La Figura 45 presenta la relación entre ambos índices composicionales. En 2 casos extremos de Saladillo los índices coinciden con valores elevados evidenciando un patrón muy degradado, pero en otros casos el *tNona/tCld* indica un estadio avanzado de degradación (>10) mientras que el *tCld/cCld* se mantiene bajo, posiblemente reflejando tasas de degradación similares para ambos isómeros.

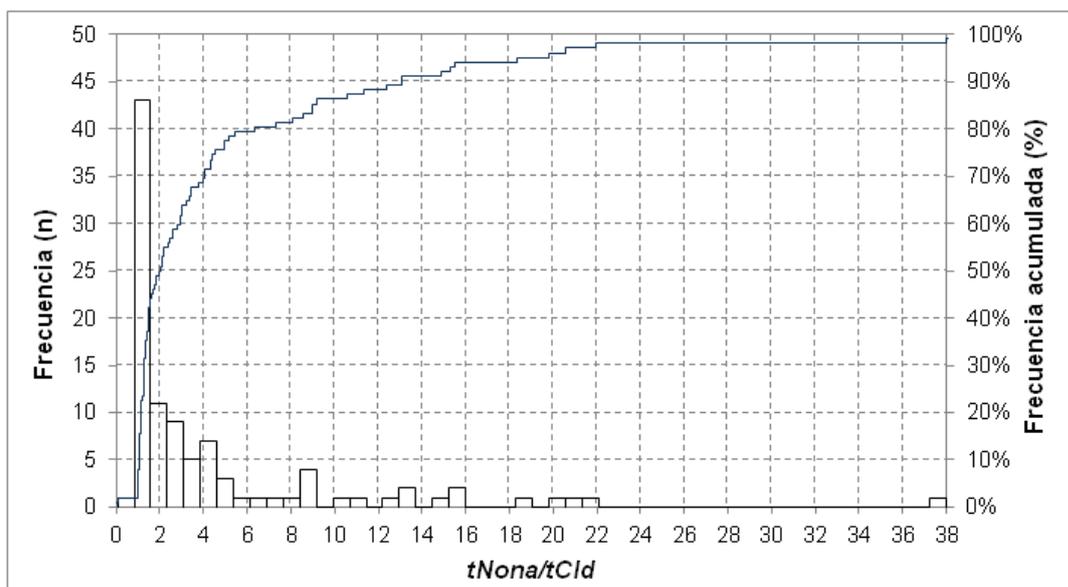


Figura 44. Distribución de frecuencia de la relación *tNona/tCld*.

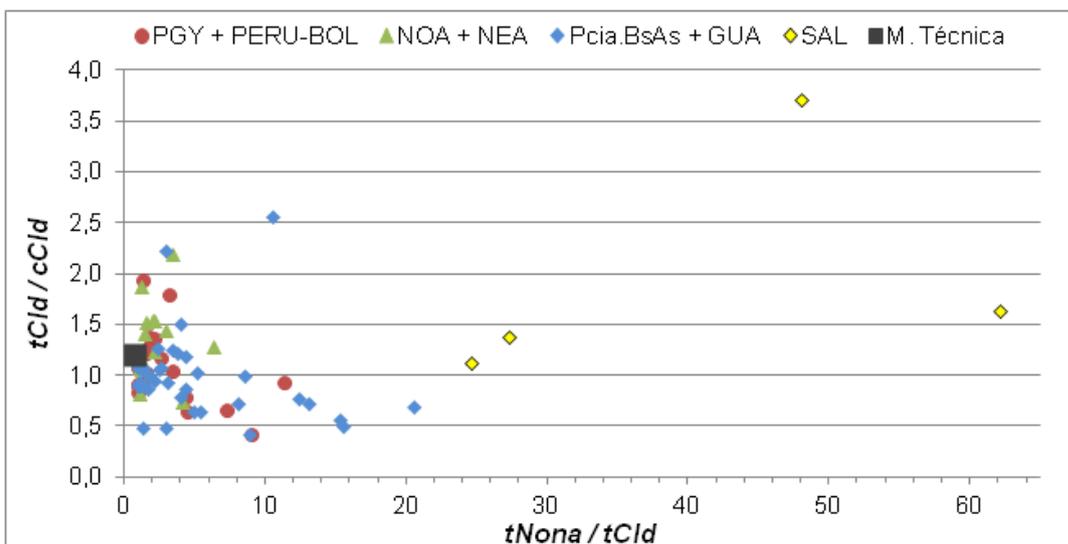


Figura 45. Relación entre los índices composicionales de CHLDs.

No se observa una relación directa entre los índices composicionales y las concentraciones totales como en los casos previos (Figura 46). Sólo 3 donantes de Saladillo y 3 de Buenos Aires presentan valores relativamente altos de CHLDs (>20 ng/g lípido) y de $tNona/tCld$ (>10) indicando una alta exposición con una señal más degradada. Exceptuando estas muestras, la mayoría de las donantes (78%) se encuentra dentro del rango más bajo (<5) de la relación $tNona/tCld$ con una dispersión similar de los valores respecto al sitio de nacimiento que indica, al igual que en los HCHs, una exposición homogénea de la población y más reciente en comparación con las donantes de Saladillo. El 40% de las muestras en las que se pudo calcular la relación $tNona/tCld$ presentó valores cercanos a los de la mezcla técnica (rango 0,98-1,4 vs 0,4-0,7), sugiriendo una señal poco degradada (exposición relativamente reciente) en este grupo de donantes.

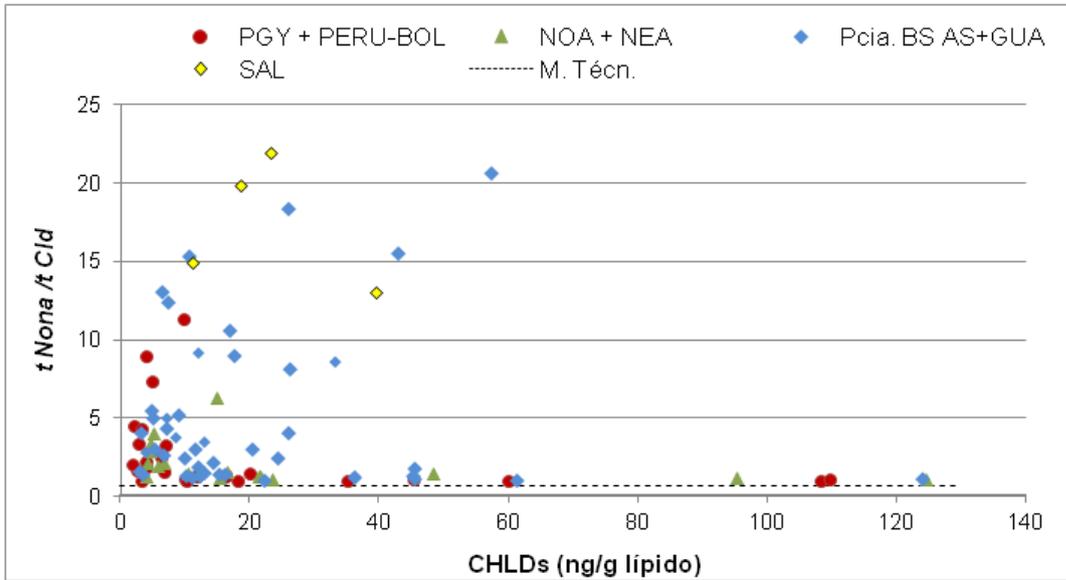


Figura 46. Relación entre tNona/tClD y las concentraciones totales de CHLDs.

3.4.4 PCBs

La composición general de PCBs presentó una clara predominancia de congéneres hexa (hexaCBs: $55 \pm 12\%$), hepta- (heptaCBs: $25 \pm 11\%$) y pentaclorados (pentaCBs: $19 \pm 8\%$) con menor proporción de tri- (triCBs: $6,1 \pm 5,1$) y tetraclorados (tetraCBs: $4,1 \pm 2,1\%$). No se detectaron PCBs octa-, nona- y decaclorados. Como puede apreciarse en la Figura 47, esta composición es muy conservativa, no hay grandes variaciones respecto al sitio de procedencia de las donantes y presenta alguna similitud a la mezcla técnica Aroclor 1260 básicamente debido a la abundancia relativa de hexa y hepta-clorobifenilos.

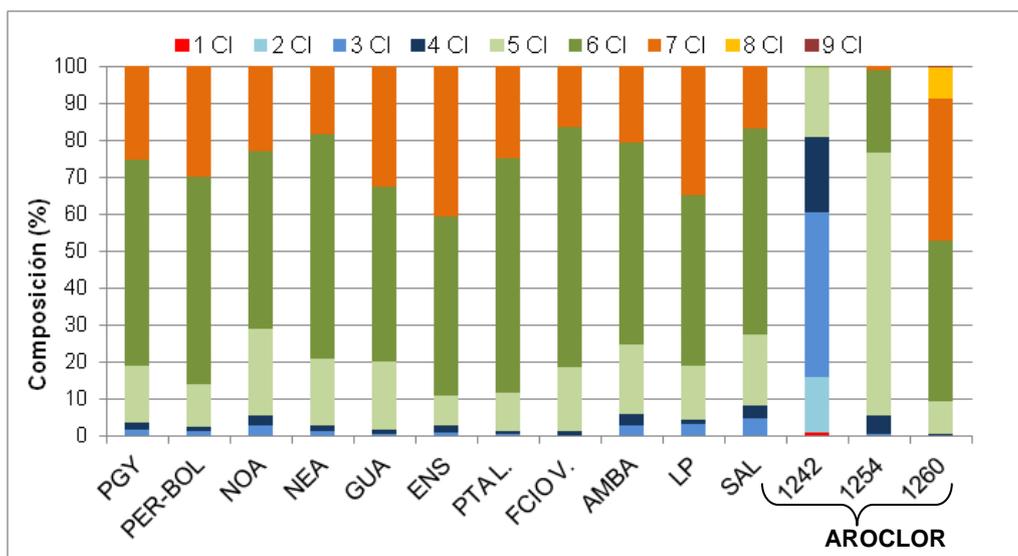


Figura 47. Contribución al total de PCBs según el grado de cloración y sitio de procedencia de las donantes. Aroclor: mezcla técnica comercial.

Los congéneres individuales predominantes fueron el hexaCB153 ($24\pm 8\%$), el hexaCB138 ($22\pm 6\%$), el heptaCB180 ($16\pm 9\%$) y el pentaCB118 ($12\pm 7\%$) que sumados representan el $71\pm 13\%$ (45-100%) del total de PCBs (Figura 48). La contribución de los demás congéneres decreció en el orden hexaCB-170 ($6,6\pm 3,1\%$)> hexaCB-187 ($5,6\pm 2,8\%$)> pentaCB-99 ($5,1\pm 2,1\%$)> hexa-heptaCB141-179 ($4,1\pm 1,7\%$)> heptaCB-183 ($3,8\pm 2,7\%$)> triCB-31/28 ($1,8\pm 4,1\%$)> tetraCB-74 ($1,7\pm 2,2\%$)> hexaCB-171/156 ($1,4\pm 3,4\%$).

Este patrón de acumulación de PCBs coincide con otros estudios de leche materna (She et al., 2007; Polder et al., 2008; Cerná et al., 2010; Asante et al., 2011), sangre (Apostoli et al., 2005), cordón umbilical (Covaci et al., 2002) y tejido adiposo (Jaraczewska et al., 2006) evidenciando la acumulación selectiva de los congéneres más persistentes.

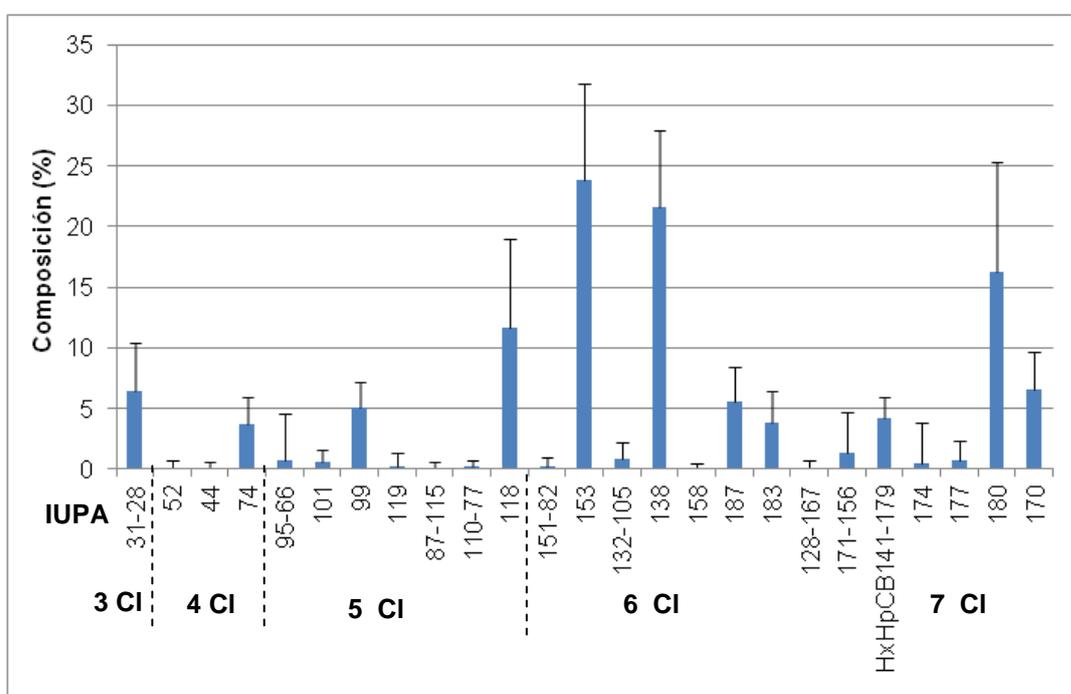


Figura 48. Contribución al total de PCBs de los congéneres individuales más representativos.

La acumulación diferencial de los congéneres individuales de PCBs está básicamente determinada por sus propiedades fisicoquímicas tales como la persistencia, la lipofilicidad y la configuración espacial según el patrón de sustitución en la molécula. Los congéneres tri- y tetraCBs no son bioacumulados eficientemente en los tejidos humanos principalmente debido a su reducida persistencia (mayor degradación metabólica) y menor lipofilicidad (Brown et al., 1994; Norström et al., 2010). En

condiciones particulares de exposición a atmósferas contaminadas se ha observado un incremento en la proporción de los congéneres menos clorados, que son también los más volátiles. En estudios realizados en ambientes cerrados, p.ej. escuelas contaminadas debido al uso de materiales de construcción con PCBs, la proporción de los di- a tetraCBs (IUPAC: 6-74) en sangre de los docentes presentó valores más elevados que los registrados en esta tesis (8-36%; Herrick et al., 2011). Resultados similares, con alta proporción de tri-CB28 en leche materna (33-55%) se reportaron para pobladores de áreas con industrias eléctricas y elevadas concentraciones de PCBs en aire de Irán (Behrooz et al., 2009). En general, los congéneres 138 y 153 son los predominantes en los tejidos humanos y sólo en casos de exposición ocupacional o reciente se observa un incremento en la proporción de los congéneres menos clorados por exposición inhalatoria en sitios contaminados (Nims et al., 1994; Broding et al., 2007).

La mayor acumulación de penta- a heptaCBs que ha sido observada en esta tesis, coincide con estudios realizados en otros mamíferos (Wang et al., 2010; Storelli et al., 2012). En estudios realizados con ratas expuestas a través de la dieta a Aroclor 1254 se observó que no sólo el grado de cloración sino que además el patrón de sustitución es determinante en la acumulación de los PCBs (Nims et al., 1994). Específicamente, los congéneres con átomos de hidrógeno vecinos en las posiciones *meta* y *para* de los fenilos, es decir sin cloros en estas posiciones, son metabolizados con mayor eficiencia por la citocromo P450 mono-oxigenasa y por ello presentan tasas de degradación más elevadas y menor acumulación en los organismos (Borlakoglu et al. 1989). Los congéneres predominantes 153, 138, 180 y 118 efectivamente no poseen átomos de hidrógeno vecinos en las posiciones *meta* y *para*, tal como se observa en la Figura 49 que muestra su estructura molecular. Debido a la alta resistencia de estos congéneres al metabolismo de los organismos, son transferidos con mayor eficiencia a través de la cadena trófica y su presencia en tejidos humanos es asociada a la exposición a través de la dieta (Nims et al., 1994).

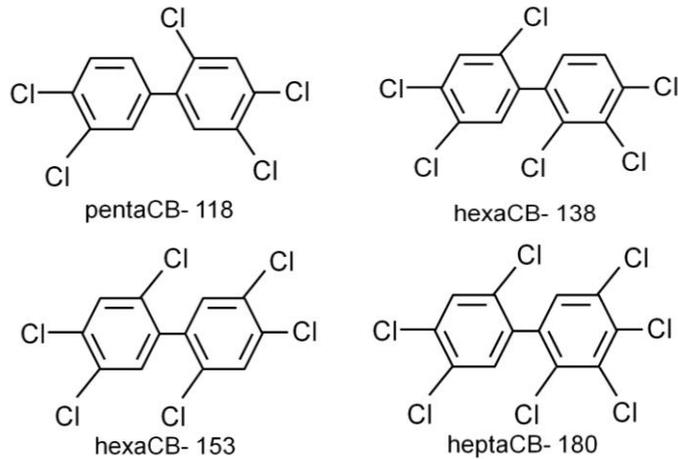


Figura 49. Estructura molecular de los congéneres de PCBs más persistentes.

La evaluación de la composición de los congéneres individuales en la leche materna permite evaluar las vías de exposición y principalmente la degradación/frescura de la señal, la presencia de congéneres menos persistentes y más fácilmente metabolizables sugiere una exposición reciente (Herrick et al., 2011). Con este objetivo se evaluó la relación entre el hexaCB-153 más persistente y detectado en todas las muestras, y la suma de los congéneres de menor cloración y más metabolizables triCB-31/28 y tetraCB-74, que se detectaron en 50 y 82 de 189 muestras, respectivamente. La relación $153/31-28+74$ osciló entre 0,3-15 ($5,1\pm 0,3$). La Figura 50 presenta la distribución de frecuencias de muestras de esta relación. En la mayoría de las muestras en las que se pudo calcular el índice, la relación presentó valores altos (>2) indicando una composición más degradada compatible con una exposición dietaria predominante. Sin embargo, un 22% de las muestras presentó una relación baja (0,3-2,1) sugiriendo una exposición reciente. No se hallaron datos relevantes en las encuestas que permitan explicar estas diferencias en función de una exposición laboral.

En la Figura 51 se observa que la relación $153/31-28+74$ aumenta significativamente ($p=0,017$; $R^2=0,21$) con las concentraciones totales de PCBs, reflejando un patrón más degradado en las muestras con mayor concentración de residuos como también fuera observado para DDTs y HCHs. No se observan diferencias respecto de procedencia de las donantes.

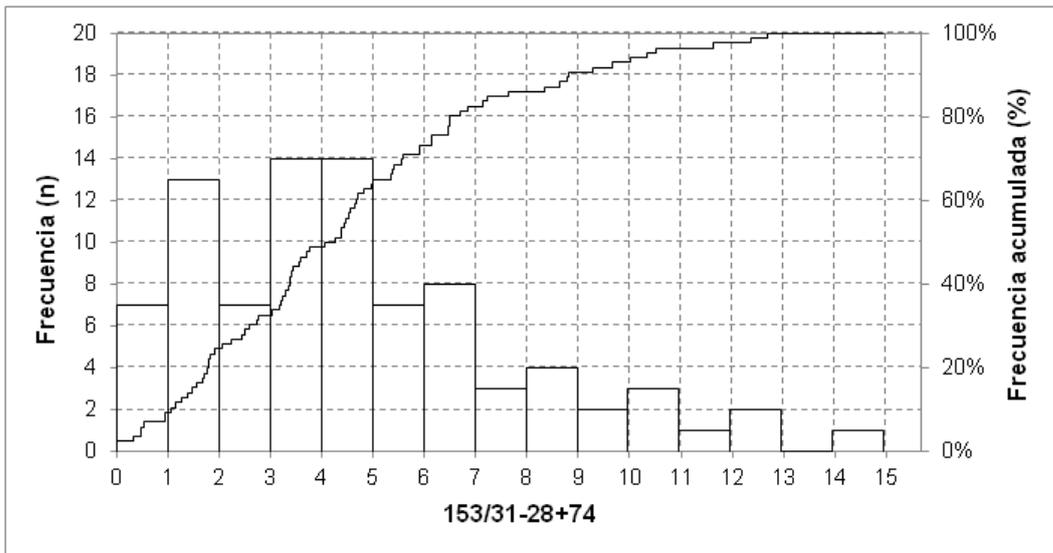


Figura 50. Distribución de frecuencia de la relación 153/31-28+74.

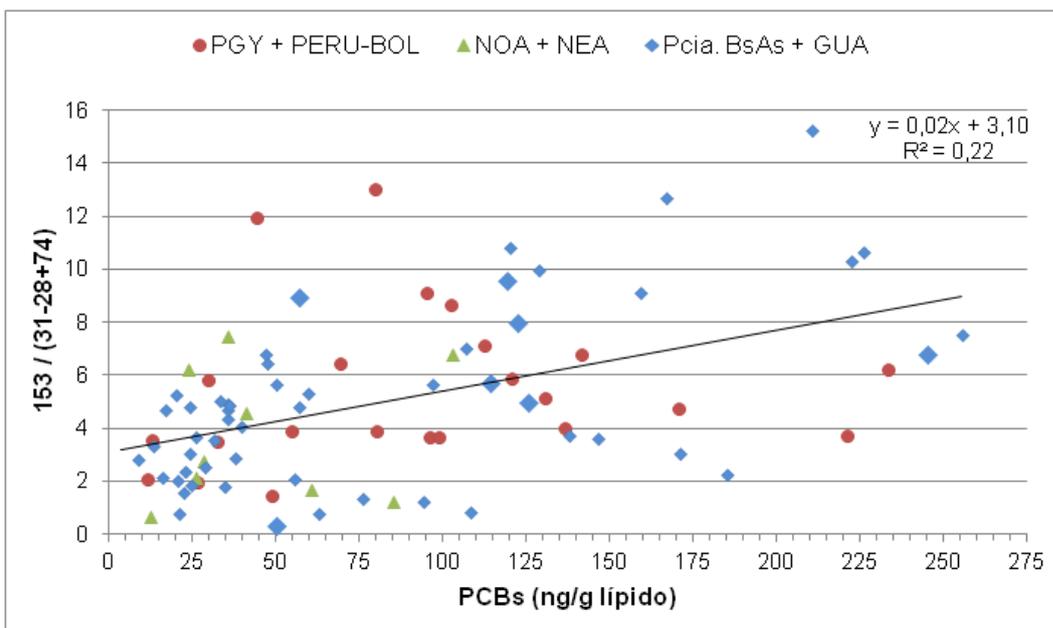


Figura 51. Relación entre las concentraciones totales de PCBs y el índice composicional 153/31-28+74 según el sitio de nacimiento de las donantes.

En el caso de los PCBs octa- a decaCBs, la bioacumulación en la biota y los tejidos humanos es menor que la esperada en función de su alta lipofiliidad ($Kow > 7,5$) debido a la baja permeabilidad de las moléculas de mayor tamaño para difundir a través de las membranas celulares (Dimitrov et al., 2002; Wen et al., 2012). Estos congéneres no han sido detectados en la leche materna analizada en esta tesis; en los estudios de leche materna en los que sí se detectaron, los autores reportan contribuciones al total de

PCBs muy bajas (<9%, Jaraczewska et al., 2006; Ennaceur et al., 2008) que evidencian su menor bioacumulación.

3.4.5 PBDEs

La Figura 52 presenta la composición de PBDEs discriminando los grupos de congéneres con 2 a 10 átomos de bromos por molécula. El patrón general muestra una elevada predominancia de los compuestos tetrabromados (tetraBDEs: $62 \pm 8,5\%$) seguida de penta- y hexabromados (pentaBDEs: $18 \pm 3,8$ y hexaBDEs: $15 \pm 5,8\%$), una contribución menor de los dibromados (diBDEs: $10 \pm 4,9\%$) y muy baja de los heptabromados (heptaBDEs: $2,2 \pm 2,4\%$). La única muestra que difiere de este patrón general es el pool de Florencio Varela que presenta mayor contribución de los heptaBDEs (29%) y los diBDEs (18%). La predominancia de los tetra- y pentaBDEs en leche materna es el perfil más reportado en la bibliografía (Jaraczewska et al., 2006; Ingelido et al., 2007; Kim et al., 2011), en la leche materna de esta tesis representan el $76 \pm 19\%$ del total de PBDEs y son los constituyentes principales de las mezclas técnicas pentabromadas.

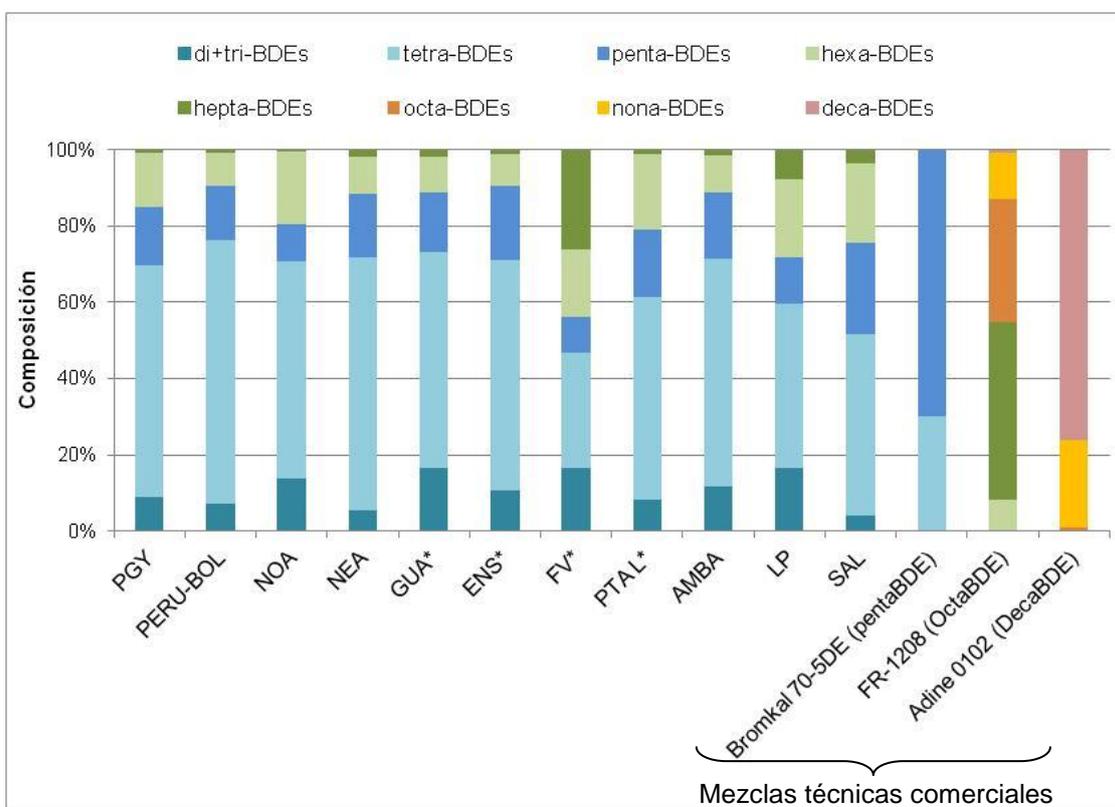


Figura 52. Contribución al total de PBDEs según el grado de bromación y sitio de procedencia de las donantes (*pooles).

La Figura 53 muestra la contribución al total de PBDEs de los congéneres individuales más representativos. La composición de la mayoría de las muestras presenta una amplia predominancia del congénere tetraBDE-47 ($52\pm 8,9\%$) seguida del hexaBDE-153 ($13\pm 5,9\%$), el pentaBDE-99 ($10\pm 2,2\%$), el triBDE-28/33 ($8,5\pm 3,4\%$), el pentaBDE-100 ($7,3\pm 2,0\%$), el hexaBDE-154 ($2,5\pm 4,0\%$) y menores contribuciones del diBDE-15 ($2,3\pm 2,0$) y el heptaBDE-183 ($2,3\pm 2,4\%$). Esta clara predominancia del congénere tetraBDE-47 es el patrón más común observado en leche materna de distintos países tales como el Reino Unido, Noruega, Corea, Japón, Vietnam y Rusia (Kalantzi et al., 2004; Jaraczewska et al., 2006; Polder et al., 2008; Haraguchi et al., 2009; Thomsen et al., 2010; Kim et al., 2011). Sobre este patrón general se observan algunas diferencias; en dos muestras correspondientes a donantes nacidas en Paraguay y otra en Buenos Aires, el hexaBDE-153 predominó sobre el tetraBDE-47. Esto también ha sido reportado para el 7% de las muestras de un estudio realizado en Alemania (Raab et al., 2008), el 60% de las muestras de un estudio realizado en EEUU y Canadá (She et al., 2007) y en leche materna de las Islas Faroe (Fängström et al., 2005).

En el caso del pool de Florencio Varela, el congénere predominante es el heptaBDE-183 (29%) seguido del tetraBDE-47 (22%) y el hexaBDE-153 (18%). Una elevada contribución del heptaBDE-183 al total de PBDEs ha sido reportada también en una muestra, de un total de 28, de un estudio realizado en Sudáfrica (Darnerud et al., 2011). Similarmente, en estudios de leche materna de China de áreas cercanas a industrias productoras de mezclas técnicas decabromadas los congéneres predominantes fueron el heptaBDE-183, el hexaBDE-153 y el triBDE-28/33 (Jin et al., 2009; Ma et al., 2012). En el pool de Florencio Varela que presenta mayor proporción de heptaBDE-183 también se observa una mayor contribución de los congéneres de menor bromación, triBDE-28/33 (9,4%) y diBDE-15 (8,8%), respecto de los congéneres pentaBDEs, pentaBDE-99 (5,6%) y pentaBDE-100 (4,6%).

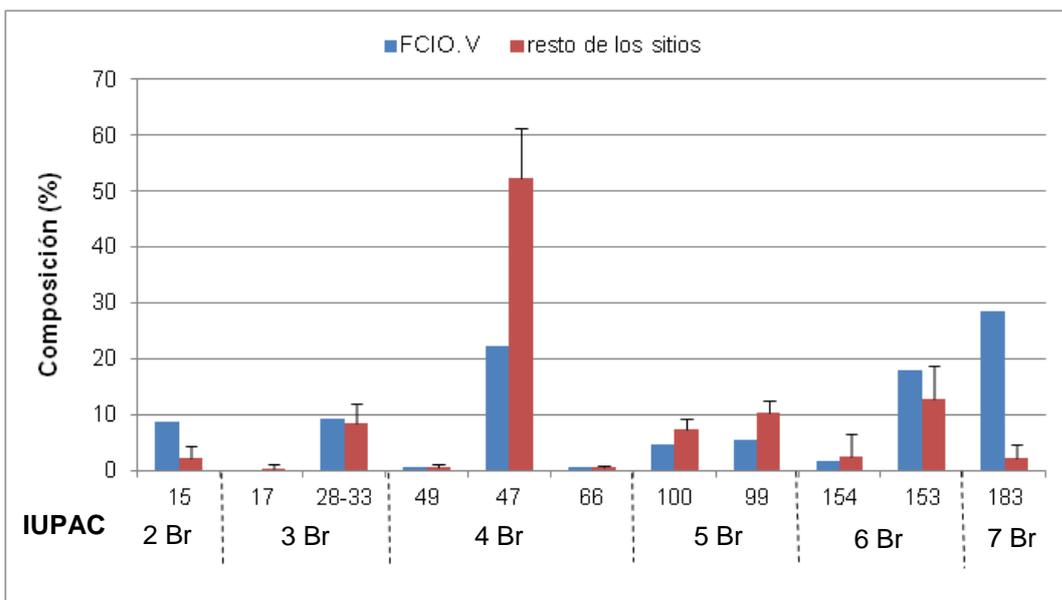


Figura 53. Contribución al total de PBDEs de los congéneres individuales más representativos.

Los perfiles de PBDEs reflejan la absorción selectiva y persistencia diferenciales, especialmente resultante de la debromación que es más relevante para los congéneres de mayor contenido de Br (hepta a decaBDEs). En general, en la biota se observa una elevada bioacumulación de los PBDEs di- a hexaBDEs, atribuida a su mayor absorción gastrointestinal y persistencia, respecto a los hepta- a decaBDE que presentan tasas de absorción inferiores y mayor susceptibilidad a la debromación (Darnerud et al., 2001).

Estudios realizados con animales para evaluar la absorción gastrointestinal de los PBDEs indican que la absorción disminuye con el número de átomos de bromo de la molécula. En ratas a las cuales se suministró pentaBDE-100, pentaBDE-99 y decaBDE-209 marcados radioactivamente se observó que la absorción gastrointestinal osciló entre 50-70% para los congéneres pentabromados mientras que para el decaBDE-209 resultó inferior al 10% (Mörck et al., 2003; Hakk et al., 2006). En peces también se observó una menor biodisponibilidad gástrica de los congéneres de mayor bromación (Burreau et al., 2006). Estos resultados indican una menor absorción gastrointestinal al aumentar el número de átomos de bromo de la molécula, que es consistente con la menor permeabilidad de los compuestos de mayor peso molecular en las membranas celulares.

La mayor persistencia de los PBDEs di- a hexaBDEs en relación a los hepta- a decaBDEs es otro factor que favorece la bioacumulación de los PBDEs con menor número de átomos de bromo. La vida media de los di a hexa-BDEs en humanos derivada a partir de ensayos realizados con ratas, aumenta con el grado de bromación

en el orden pentaBDE-100 ~tetraBDE- 47< pentaBDE-99<hexaBDE-154<hexaBDE-153 (1,6; 1,8; 2,9; 3,3; y 6,5 años respectivamente; Geyer, 2004). Esta tendencia con el grado de bromación no se sostiene para los hepta a deca-BDEs que en sangre de una población masculina expuesta ocupacionalmente, presentaron vidas medias más bajas y una tendencia opuesta: hepta- (83 días)> octa- (40-90 días)> nona- (18-40 días)> decaBDEs (15 días) reflejando mayor susceptibilidad a la debromación de los PBDEs más bromados (Sjödin et al., 1999; Thuresson et al., 2006).

Las vías metabólicas de PBDEs varían según los grupos de organismos y aún entre especies de un mismo grupo (McKinney et al., 2006; Stapleton et al., 2009; Roberts et al., 2011). Por ejemplo, en roedores expuestos por dieta a pentaBDE-99 se observa que los metabolitos de degradación principales son compuestos hidroxilados productos del metabolismo oxidativo (Hakk et al. 2002; Chen et al. 2006). En ensayos *in vitro* con carpas (*Cyprinus carpio*) expuestas a pentaBDE-99 se observó una significativa acumulación de tetraBDE-47, sugiriendo que la debromación reductiva es la vía preferencial de metabolismo en peces (Stapleton et al. 2004). La debromación metabólica de deca- a hexaBDE-153 y a octa y nonaBDEs ha sido comprobada en ensayos con peces (Kierkegaard et al., 1995; Stapleton et al., 2004, 2006; Kuo et al., 2010) y roedores (Mörck et al., 2003; Zhang et al., 2011) y evidenciada en estudios realizados con aves (Holden et al., 2009; Park et al., 2009). En la Figura 54 se muestran las posibles vías metabólicas de debromación de los PBDEs hexa- a tetraBDEs propuestas por Pirard y Pauw (2007) para el metabolismo de *Gallus gallus domesticus*. A partir de hexaBDE-153 y -154 la debromación procede a pentaBDEs (99 y 100) que son intermediarios temporales que convergen en el tetraBDE-47 que presenta mayor estabilidad. En la bibliografía se reportan resultados inconsistentes sobre la significancia de la debromación en el metabolismo humano de PBDEs. Estudios realizados en poblaciones expuestas ocupacionalmente a mezclas decabromadas, reportan elevadas concentraciones de congéneres octa- y nonaBDEs en sangre sugiriendo la debromación del decaBDE-209 (Thuresson et al., 2005). Sin embargo, estos resultados no fueron corroborados por ensayos *in vitro* con preparados microsomales de hígado humano (Stapleton et al., 2009). La secuencia degradativa de la Figura 54 podría explicar la correlación negativa entre el hexaBDE-153 y tetraBDE-47 - pentaBDE-99 observada en varios estudios de leche materna (She et al., 2007; Park et al., 2011); aunque esta secuencia tampoco fue corroborada por los ensayos *in vitro*, posiblemente debido a insuficiente tiempo de incubación (Stapleton et al., 2009; Lupton et al., 2009).

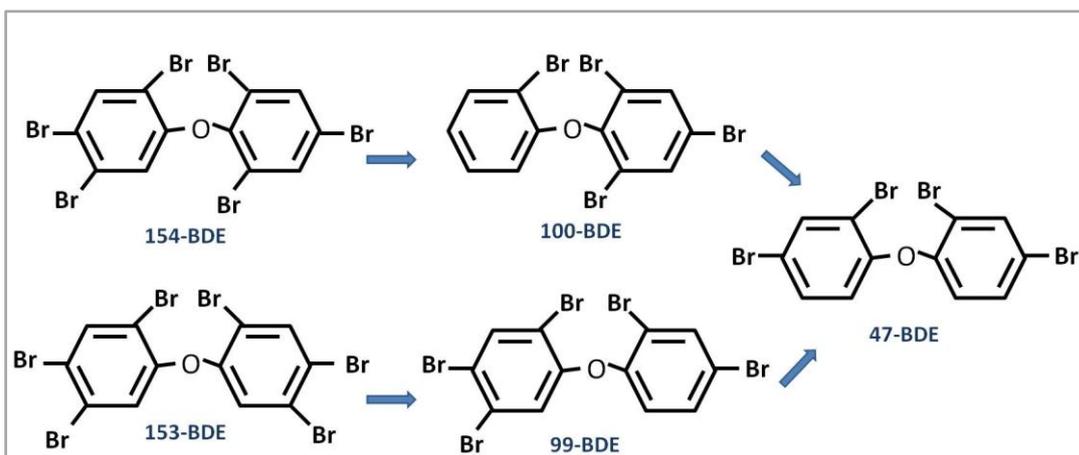


Figura 54. Vías metabólicas de PBDEs en *Gallus gallus domesticus* (Pirard y Pauw, 2007).

La composición de PBDEs de las muestras de leche materna analizadas en esta tesis parecen reflejar estos pasos metabólicos con acumulación selectiva de los congéneres más persistentes. La proporción de tetraBDE-47 presenta una correlación negativa significativa con la del hexaBDE-153 ($p=0,015$; $R^2=0,44$; Figura 55) probablemente reflejando la debromación de hexaBDE-153 a tetraBDE-47. En contraste, el pentaBDE-99 no presenta correlación significativa con el hexaBDE-153 ni el tetraBDE-47, posiblemente debido a una mayor tasa de degradación de este congénere. Esta interpretación es reforzada por los ensayos realizados con preparados microsomales de hígado humano en los que se reportan tasas de degradación hasta 1,5 veces mayores del pentaBDE-99 respecto al hexaBDE-153 y el tetraBDE-47 (Lupton et al., 2009).

Con el objeto de evaluar la degradación/frescura de la señal, se evaluó la relación entre el tetraBDE-47 más persistente y detectado en todas las muestras y el heptaBDE-183 detectado en 38 muestras. La relación 47/183 osciló entre 0,68-163 (34 ± 34) y aumenta significativamente con las concentraciones totales de PBDEs ($p<0,001$; $R^2=0,50$) indicando un patrón más degradado en las muestras con mayor concentración de residuos (Figura 56). La única muestra que presentó un valor bajo de esta relación fue el pool de Florencio Varela (0,64 vs >4 en el resto de las muestras) indicando una exposición más reciente en este grupo de donantes.

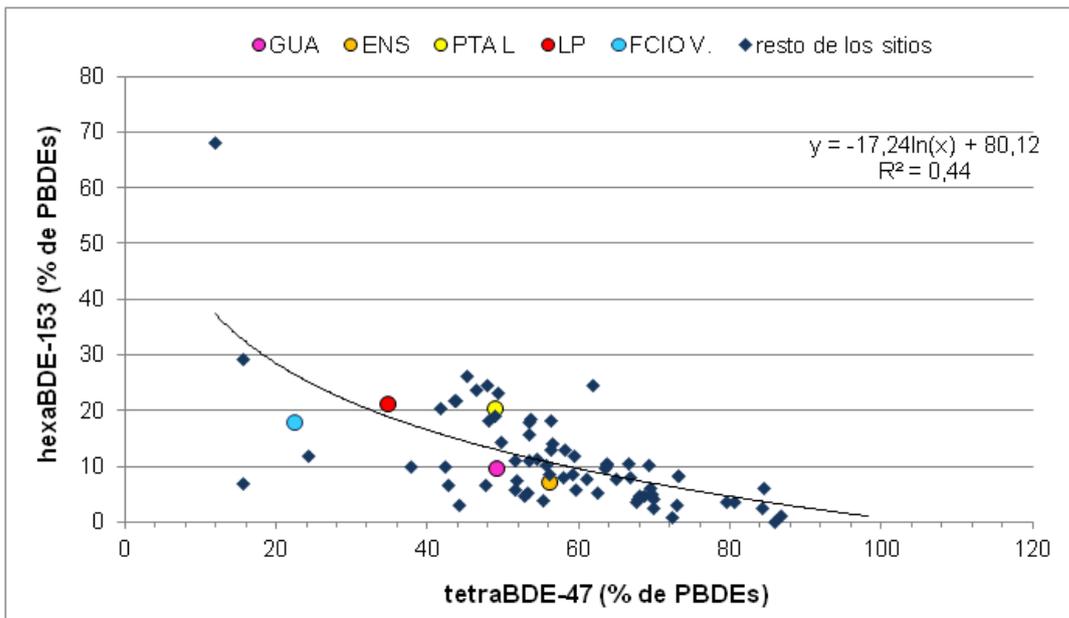


Figura 55. Relación entre las contribuciones al total de PBDEs de los congéneres tetraBDE-47y hexaBDE-153 (círculos=pooles, rombos=muestras individuales).

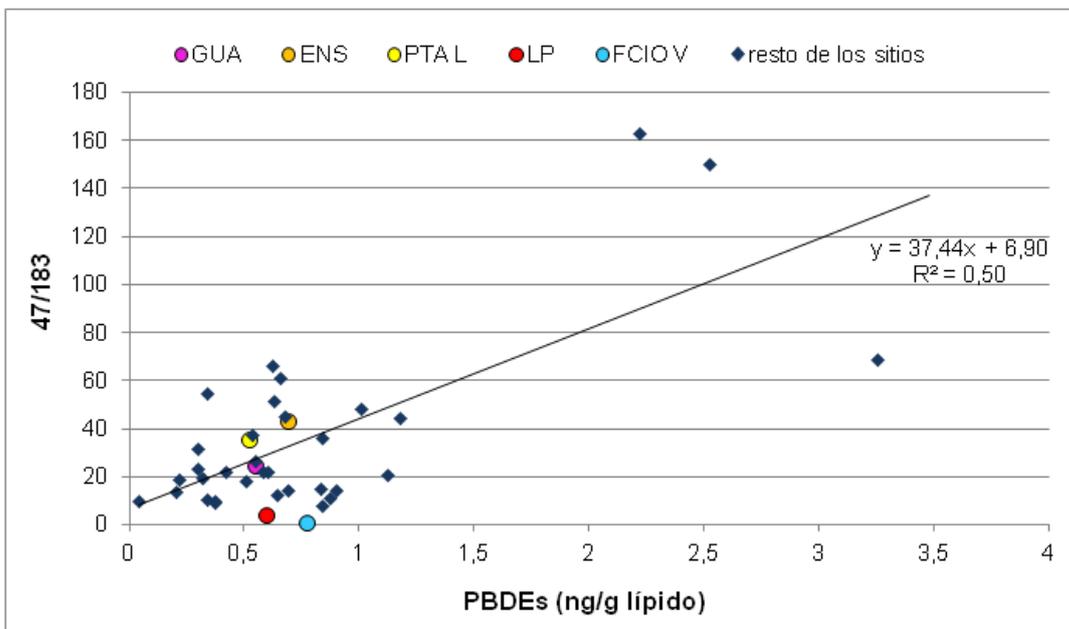


Figura 56. Relación entre las concentraciones totales de PBDEs y el índice composicional 47/18 (círculos = pooles, rombos = muestras individuales).

3.5 Estimación del riesgo asociado a la transferencia de COPs a través de la lactancia.

Considerando que la evaluación de los riesgos de los contaminantes sobre la salud se ha enfocado tradicionalmente en los adultos, la OMS sugiere la necesidad de ampliar el esquema de evaluación para incluir las etapas más vulnerables, es decir la infancia (EHC 237-WHO, 2006). En los estadios tempranos de desarrollo los mecanismos fisiológicos y metabólicos se encuentran en proceso de maduración resultando en una menor capacidad de detoxificación y mayor susceptibilidad a efectos adversos en órganos vitales.

La leche materna es el alimento natural que contiene todos los requerimientos nutritivos para el correcto desarrollo del neonato durante los primeros 6 meses de vida. En este sentido, la estimación de la ingesta de COPs a partir de la lactancia resulta fundamental para la evaluación de la exposición a estos compuestos en estos estadios críticos de desarrollo.

Con el objeto de realizar una aproximación al riesgo asociado a la ingesta de COPs a través de la leche materna, en esta sección se compara la ingesta diaria de COPs, estimada a partir del peso del neonato, la cantidad de leche consumida por día y las concentraciones de estos contaminantes en las muestras de leche materna, con los valores límites establecidos (IDT: ingesta diaria tolerable) para cada grupo de COPs. La IDT es la ingesta diaria a la cual una persona puede estar expuesta durante 70 años de vida sin causar efectos perjudiciales para su salud. La IDT puede superarse en algún período sin que ello necesariamente signifique un riesgo para la salud, siempre que el consumo medio permanezca por debajo del límite. Este valor es el más utilizado en la bibliografía para establecer el riesgo de la transferencia de COPs a través de la lactancia (van Oostdam et al., 1999; Minh et al., 2004; Sudaryanto et al., 2006; Devanathan et al., 2009; Bouwman et al., 2012).

3.5.1 Estimación de la ingesta diaria

La ingesta diaria estimada (IDE) se calculó a partir del peso del neonato (P_N , en kilogramos), la leche consumida por día ($L_{DÍA}$, en gramos), las concentraciones de COPs (C_{COPs} , en μ/g lípido) y proporción de lípidos de la leche materna (LIP) a través de la siguiente ecuación (van Oostdam, 1999; Minh et al., 2004):

$$IDE (\mu g/kg.día) = LIP * C_{COPs} * L_{DÍA} / P_N$$

El consumo diario de leche materna se obtuvo a partir de los valores tabulados por la OMS de acuerdo al peso del neonato (WHO, 2006).

3.5.2 Evaluación de las IDE respecto a las ingestas diarias tolerables (IDT)

DDTs

La Junta sobre Residuos Peligrosos (JMRP) en 1984 estableció una IDT de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$ para DDTs (Tabla 9). Este valor se obtuvo a partir de estudios realizados en poblaciones expuestas ocupacionalmente en los cuales se observó que la ingesta de 0,25 $\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{día}$ durante 25 años no resultó en efectos adversos para la salud de los trabajadores, considerando un factor de incertidumbre de 10 (Baars et al., 2001). A lo largo del tiempo la IDT ha sido reevaluada debido a nuevas evidencias de efectos tóxicos en animales y humanos (WHO/FAO, 2005). Actualmente, el Ministerio de Salud de Canadá adopta un valor de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$ que es el establecido por la OMS/FAO (FAO/WHO, 2000; Health Canadá, 2004). Recientemente, la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (US-EPA), ha propuesto un valor más de un orden de magnitud inferior (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$) en base a evidencias de efectos adversos en hígado de ratas con un factor de incertidumbre de 100 (US EPA, 2007).

La Figura 57 presenta los resultados de las IDE calculadas para DDTs según el lugar de nacimiento de las donantes. Los valores oscilaron entre 5×10^{-3} -19 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$ ($0,7 \pm 1,9$). Si se considera la IDT más permisiva (20 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$, JMRP-1984) ninguna IDE calculada supera este valor guía, sólo una donante de Paraguay presenta un valor cercano (19 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$). Considerando el valor guía intermedio (10 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$, OMS/FAO) la IDE calculada para esta muestra de Paraguay es la única que lo supera; el 2% presenta valores del mismo orden que la IDT (PGY: 9,8 y 8,7, PTA L: 8,9 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$) y el resto presentan IDEs entre 1-3 veces inferiores.

En el caso de la IDT más restrictivo (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$, US EPA), el 27% de las IDE calculadas lo superan y corresponden, principalmente a donantes procedentes de Paraguay (14 muestras, 1-38 veces>IDT), Perú-Bolivia (7 muestras, 1-7 veces>IDT) y AMBA (10 muestras, 1-5 veces>IDT).

En resumen, si consideramos el límite intermedio no existe riesgo para los neonatos por ingesta de COPs a través de la leche materna; pero al considerar la norma más restrictiva, el 27% de las ingestas superan la IDT indicando un posible riesgo para los neonatos.

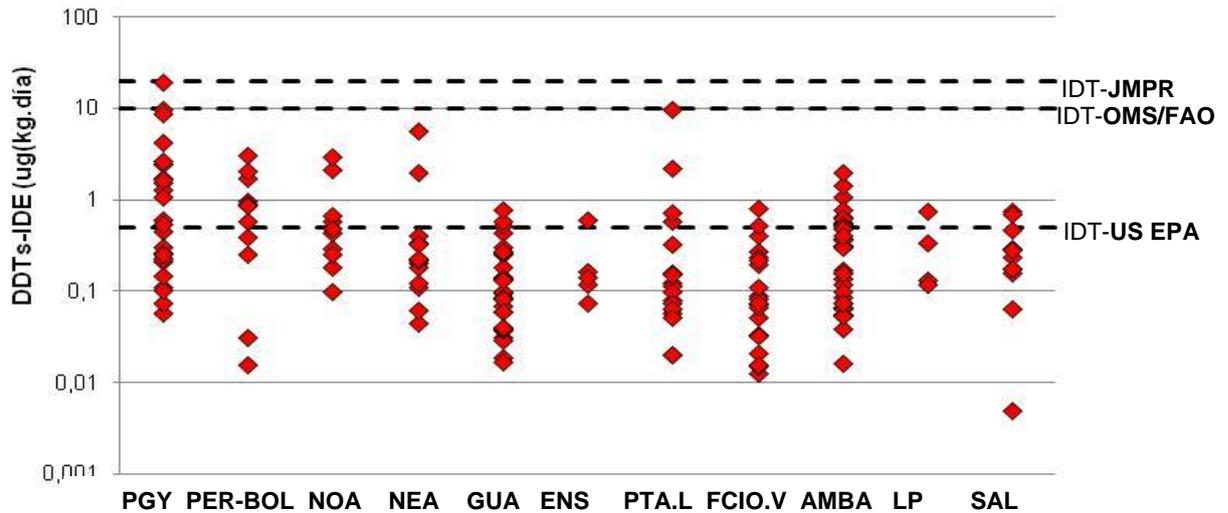


Figura 57. Ingesta diaria estimada para DDTs según sitio de nacimiento (notar escala logarítmica). Las rectas punteadas corresponden a las distintas IDTs.

HCHs

En el caso de los HCHs, tanto la OMS/FAO y US EPA sugieren una IDT de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$ (Tabla 9). Las IDEs calculadas oscilaron entre 4×10^{-3} -0,81 ($0,12 \pm 0,14$). Sólo el 12% de las IDEs supera el valor límite entre 1-3 veces y corresponden principalmente a donantes procedentes de Gualeguaychú, AMBA y Perú-Bolivia (Figura 58). Las IDEs calculadas para las donantes procedentes de Paraguay, Ensenada y La Plata no superan la IDT.

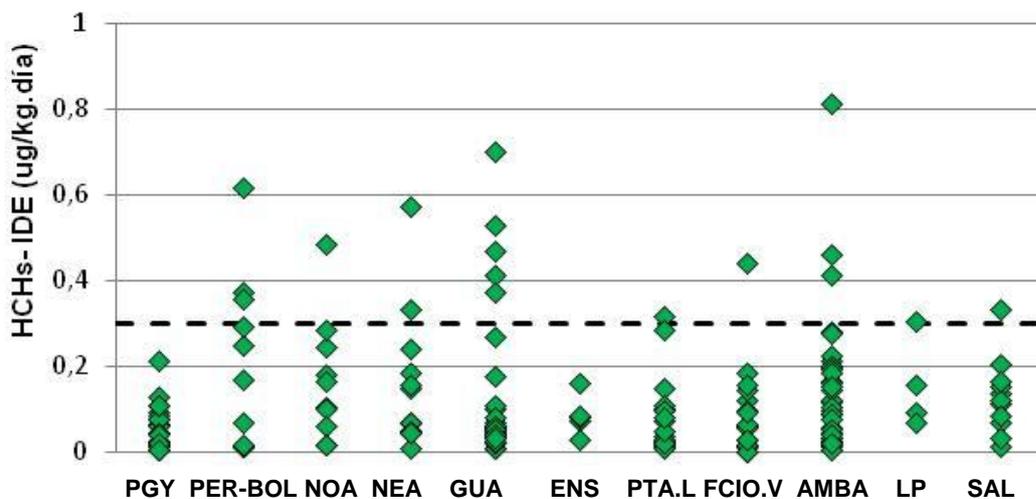


Figura 58. Ingesta diaria estimada para HCHs según sitio de nacimiento.

CHLDs

En el caso de los clordanos, OMS/FAO establece una IDT para heptacloro, incluido el epóxido de heptacloro ($0,1 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$) y otra para el resto de los clordanos ($0,05 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$; Tabla 9; WHO/FAO, 2005).

Las IDEs del heptacloro y su epóxido oscilaron entre 1×10^{-3} - $0,31 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$ ($0,03 \pm 0,04$). El 5% supera la IDT entre 1-3 veces (Figura 59). Ninguna de las IDEs de las donantes procedentes de Paraguay, Guauguaychú, Ensenada ni Florencio Varela superan la IDT.

Para los clordanos (sin heptacloro) las IDEs oscilaron entre 1×10^{-3} - $0,37 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$ ($0,04$ - $0,06$), el 19% supera el valor límite entre 1-7 veces (Figura 59). Florencio Varela es el único sitio cuyas IDEs no superan la IDT y Ensenada presenta todas las IDEs ($n=5$) sobre el valor de referencia sugiriendo un riesgo mayor de exposición en los neonatos de este último sitio.

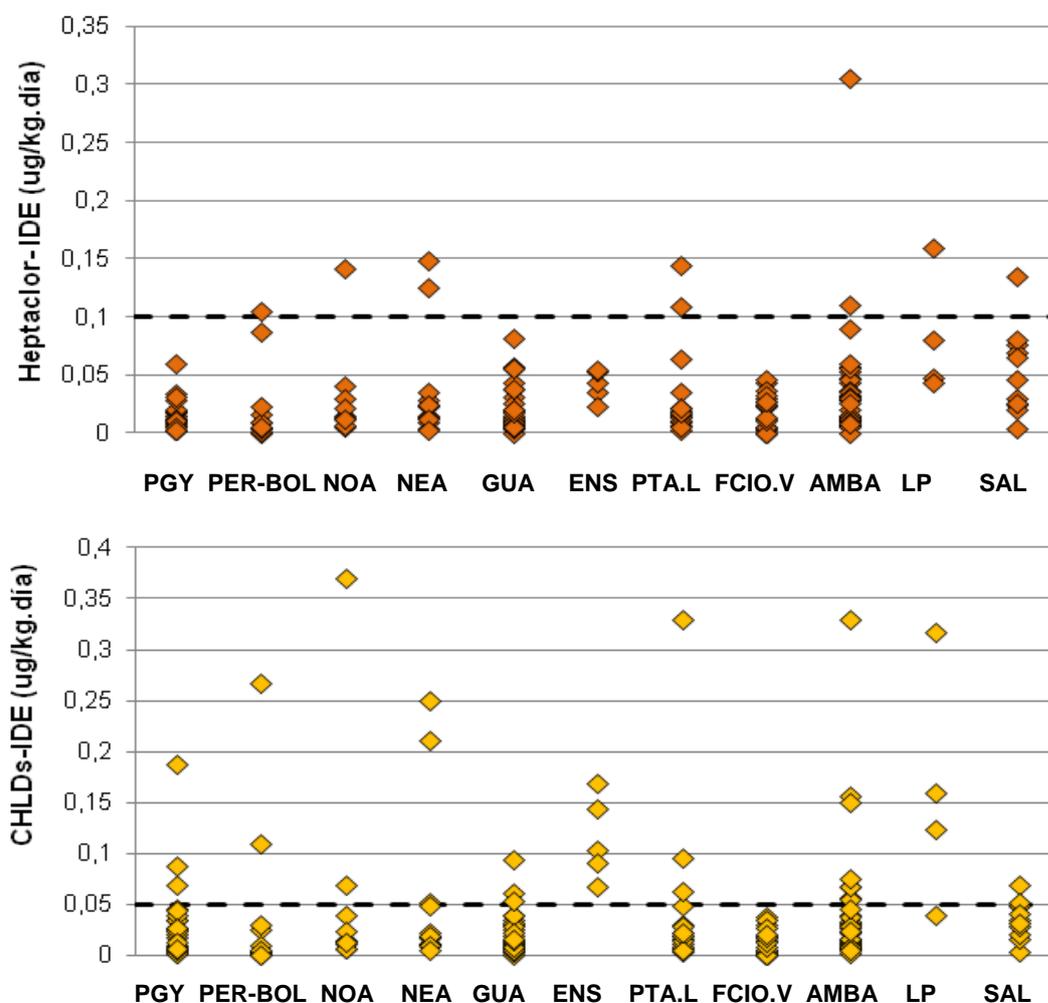


Figura 59. Ingesta diaria estimada para Heptacloro (arriba) y resto de CHLDs (abajo) según sitio de nacimiento.

PCBs

La IDT establecida para PCBs por la OMS/FAO es de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$ (Health Canadá, 2004; Tabla 9). Las IDEs calculadas oscilaron entre 0,01-1,58 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$ ($0,2\pm 0,3$). El 3,3% de las IDEs supera la IDT sólo entre 1,2-1,6 veces (Figura 60) y corresponden principalmente a donantes procedentes de Gualeguaychú, Punta Lara, La Plata y AMBA.

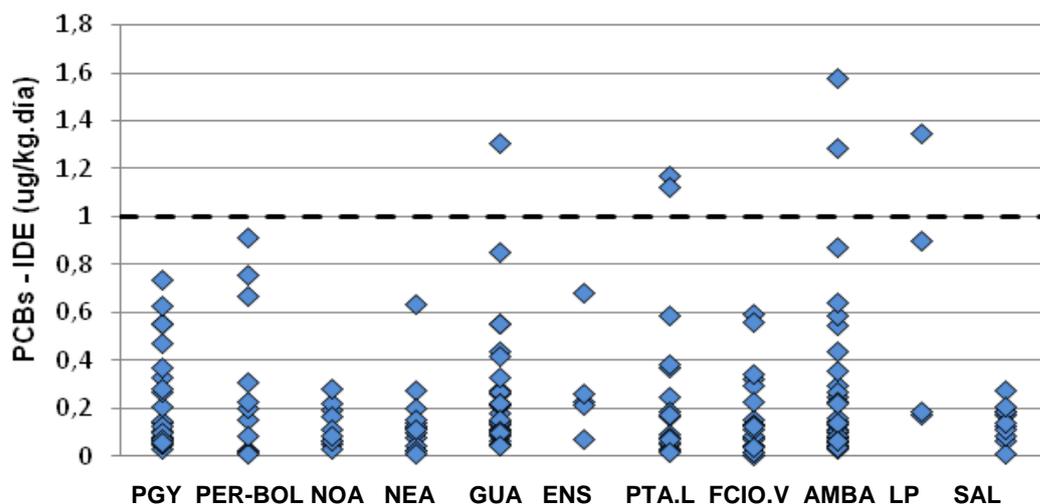


Figura 60. Ingesta diaria estimada para PCBs según sitio de nacimiento.

PBDEs

En el caso de los PBDEs, en 2005 el comité de expertos de la Junta FAO/OMS de aditivos en alimentos concluyó que los datos de toxicidad de PBDEs disponibles son inadecuados para establecer una IDT (JECFA, 2006). Sin embargo, basado en estudios sobre la neurotoxicidad y cambios en la hormona tiroidea en roedores, McDonald (2005) sugiere un NOAEL de 0,14-1 mg/kg para humanos considerando las diferencias inter-específicas y un factor de incertidumbre de 10. Los valores de IDE calculados en esta tesis son muy bajos, oscilan entre 3×10^{-4} -0,015 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{día}$ ($2,3\times 10^{-3}\pm 2,3\times 10^{-3}$), muy inferiores a los valores límites sugeridos indicando la inexistencia de riesgo asociado a la exposición a PBDEs a través de la lactancia (Figura 61).

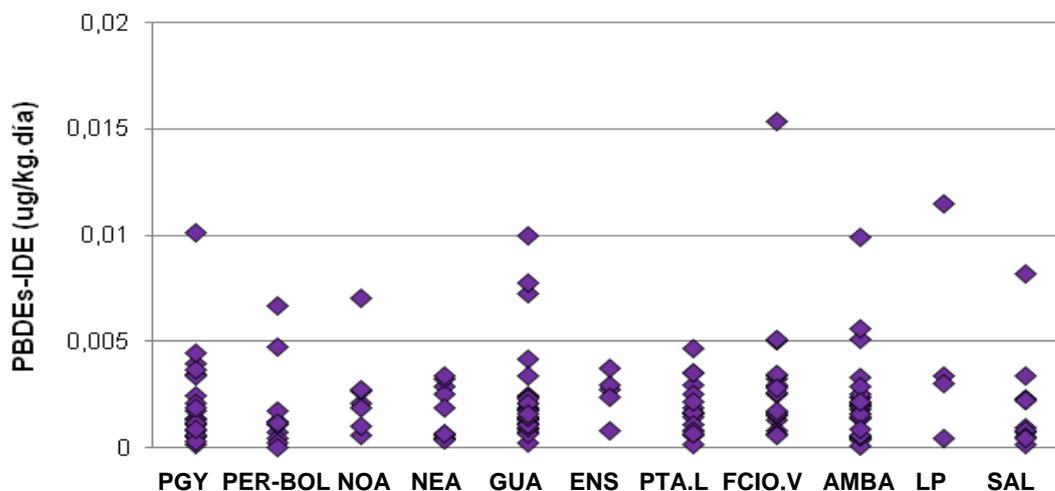


Figura 61. Ingesta diaria estimada para PBDEs según sitio de nacimiento.

En la Tabla 22 se muestra la proporción de IDEs que superan las IDTs en esta tesis comparada con otros países.

En el caso de los DDTs, para la evaluación de riesgo la mayoría de los autores recurren a las IDTs de 20 y 10 µg/kg.día. Respecto a estos valores límites, las IDEs calculadas en esta tesis indican riesgo muy bajo de exposición a través de la lactancia. En contraste, en países como Sudáfrica y Brasil, con uso antipalúdico reciente de este plaguicida, el riesgo a un efecto adverso en la salud de los niños es mayor.

En el caso de los HCHs, las IDEs de una proporción baja de donantes (12%) indican la posibilidad de riesgo debido a la exposición a través de la lactancia. Se observa un riesgo mayor en países tales como Irán, India, Ghana y Rusia.

Entre los pesticidas organoclorados, los CHLDs presentaron la mayor proporción de IDEs con valores superiores a la IDT, indicando un mayor riesgo de exposición a través de la lactancia a este pesticida en comparación con los DDTs y HCHs.

Respecto a los PCBs, sólo 6 IDEs calculadas en esta tesis superan el IDT, esta baja proporción sugiere un riesgo muy bajo de exposición asociado a la lactancia y coincide con lo reportado para Vietnam, India y Turquía.

Para los PBDEs aún no se estableció ninguna IDT, sin embargo las IDEs calculadas para estos compuestos son muy bajas respecto a los valores umbral de la literatura y sugieren un riesgo muy bajo de exposición a través de la lactancia.

A modo de resumen, en cada grupo de COP analizado la mayor proporción de las IDEs calculadas en esta tesis (70-100%) se encuentran por debajo de la IDT (incluso teniendo en cuenta la IDT más restrictiva para DDTs) sugiriendo que el riesgo de efectos adversos es muy bajo en la mayoría de los casos. Considerando la proporción de IDEs que superan las IDTs, el riesgo decrece en el orden CHLDs> HCHs>Heptacloro y su epóxido>DDTs> PCBs> PBDEs (IDT-DDTs=10 µg/kg.día). Esto es consistente con la ubicación de Argentina en el ranking general de concentraciones de COPs en leche materna (sección 3.3) que la ubica en un rango medio para clordanos y bajo-muy bajo para los demás COPs.

Tabla 22. Número de casos sobre el total y porcentaje de IDEs que superan las IDTs de cada COP según país de procedencia de las donantes.

IDT (µg/kg.día)	DDTs		HCHs	Clordanos		PCBs	Referencia
	20	10	0,3	CHLDs*	Heptacloro	1	
Argentina	0/145 (0%)	0/145 (0%)	15/145 (10%)	29/145 (20%)	9/145 (6%)	6/145 (4%)	Esta tesis
Paraguay	0/26 (0%)	1/26 (3%)	0/26 (0%)	1/26 (3%)	0/26 (0%)	0/26 (0%)	Esta tesis
Perú-Bolivia	0/11 (0%)	0/11 (0%)	3/11 (27%)	2/11 (18%)	1/11 (9%)	0/11 (0%)	Esta tesis
Brasil	6/69 (8%)		-	-	-	-	Azeredo et al., 2008
Irán	3/23 (13%)		20/23 (86%)	-	-	11/23 (47%)	Behrooz et al., 2009
Sudáfrica (área con paludismo)		43/43 (100%)	-	-	-	-	Bowman et al., 2012
Turquía	1/47 (2%)		5/47 (10%)	-	-	0/47 (0%)	Cok et al., 2012
India	1/21 (4%)		10/21 (47%)	0/21 (0%)	-	0/21 (0%)	Devanathan et al., 2009
Vietnam	1/42 (2%)		0/42 (0%)	-	-	1/42 (2%)	Minh et al., 2004
Ghana	6/109 (5%)		109/109 (100%)	-	-	-	Ntow et al., 2008
Indonesia	0/55 (0%)		-	-	-	0/55 (0%)	Sudaryanto et al., 2006
Rusia	0/35 (0%)		35/35 (100%)	12/35 (34%)	-	6/35 (17%)	Tsydenova et al., 2007

*exceptuando Heptacloro

CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo permitieron evaluar contaminantes orgánicos persistentes incluidos en el Convenio de Estocolmo (DDTs, HCHs, CHLDs, PCBs y PBDEs) en leche materna de donantes residentes de la Provincia de Buenos Aires y Gualaguaychú, nacidas en distintas áreas de Argentina y en países limítrofes (n=189). Además se evaluó la relación con variables biológicas y socio-demográficas y se estimó la ingesta diaria de COPs de los neonatos a través de la lactancia.

A continuación se enumeran las principales conclusiones obtenidas en este trabajo respecto a:

❖ CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO:

- Los parámetros biológicos de la población estudiada resultaron relativamente homogéneos; la mayoría de las donantes tenía una edad menor a 26 años (60%), entre 1 y 2 hijos (69%), se encontraba dentro de las 10 primeras semanas del período de lactancia (70%) y presentó una condición nutricional normal (58%). El contenido lipídico osciló entre 0,2-15% ($2,6 \pm 1,9\%$).
- Las donantes presentaron bajo nivel de instrucción (72% sin estudios secundarios). Ninguna se encontraba expuesta ocupacionalmente a COPs.
- El consumo de cigarrillo no resultó un hábito relevante (73% no fumadoras). El uso domiciliario de plaguicidas no incluyó productos con COPs en sus formulaciones.
- Respecto a la dieta, se observó una mayor frecuencia de consumo de carne (47% consume todos los días), lácteos (57% todos los días) y verduras (54% todos los días) y menor consumo de queso (47% sólo 1-2 veces por semana), huevo (42% sólo 1-2 veces por semana) y pescado (71% no consume).
- En cuanto a la procedencia, la población en estudio comprendió tanto donantes nacidas en Argentina (n=149) como inmigrantes de Paraguay (n=26), Perú (n=9), Bolivia (n=2), Chile (n=2) y Uruguay (n=1). Entre las donantes argentinas, reflejando el esquema de muestreo planteado, predominaron las nacidas en la provincia de Buenos Aires (n=92) seguidas de las nacidas en Gualaguaychú (n=29) y una menor proporción de donantes procedentes del noreste (n=13; Santa Fe, Formosa, Chaco, Misiones) y noroeste (n=10); Jujuy, Tucumán, Salta).

- En general, las variables biológicas y socio-demográficas, los hábitos de consumo de cigarrillo y el uso domiciliario de plaguicidas no presentaron diferencias significativas respecto al sitio de nacimiento ni residencia de las donantes.

❖ **LAS CONCENTRACIONES TOTALES DE COPs COMPARADA CON OTROS PAÍSES:**

- Las concentraciones de COPs en leche materna decrecieron en el orden DDTs> PCBs> HCHs> CHLDs> PBDEs. Los DDTs presentaron mayor variabilidad (6,9-8754 ng/g lípido) respecto al resto de los COPs (HCHs: 1,9-193; CHLDs: 1,3-125; PCBs: 3,6-256 y PBDEs: 0,1-3,3 ng/g lípido) reflejando diferencias de exposición en el lugar de nacimiento.
- Las concentraciones halladas en esta tesis se encuentran dentro del rango muy bajo y bajo respecto a lo reportado para otros países, exceptuando los DDTs en las donantes paraguayas y los CHLDs que se encuentran dentro del rango medio. Las concentraciones de COPs en la leche están correlacionadas con la actividad económica predominante de los países (agrícola-industrial).
- En el caso de los DDTs, las concentraciones en las donantes procedentes de Paraguay y Perú-Bolivia resultaron significativamente más elevadas (844 ± 1802 y 302 ± 330 ng/g lípido, respectivamente) que las halladas en las donantes argentinas (106 ± 220 ng/g lípido), reflejando el uso antipalúdico de DDT en las áreas subtropicales. Esto se confirma también en las donantes procedentes de Argentina ya que las nacidas en el noreste y noroeste, áreas endémicas de paludismo, presentan valores más elevados de DDTs (192 ± 266 ng/g lípido) respecto a las nacidas en provincia de Buenos Aires y Gualeguaychú (89 ± 260 ng/g lípido).
- Las concentraciones de HCHs se encuentran en el rango bajo y muy bajo con diferencias entre las donantes procedentes de Argentina y Perú-Bolivia con valores más elevados que las de Paraguay (32 ± 30 y 44 ± 53 vs 20 ± 16 ng/g lípido, respectivamente) pero 1 y 2 órdenes de magnitud inferiores a las de los países con mayor actividad agrícola (p.ej. China e India).
- En el caso de los CHLDs, las concentraciones se encuentran dentro del rango medio, sin diferencias respecto al país de nacimiento de las donantes (Argentina: 21 ± 26 , Paraguay: 13 ± 14 , Perú-Bolivia: 23 ± 38 ng/g lípido); superan a las

reportadas para países asiáticos y europeos en 1 y 2 órdenes de magnitud y son hasta 4 veces inferiores que las reportadas para Japón.

- Las concentraciones de PCBs se encuentran en el rango bajo y tampoco presentan diferencias respecto al país de nacimiento (Argentina: 59 ± 54 , Paraguay: 78 ± 59 , Perú-Bolivia: 82 ± 78 ng/g lípido); superan hasta 2 veces las reportadas para India, Indonesia y Sudáfrica, y son inferiores a las halladas en Noruega, Reino Unido, Alemania, Japón reflejando las diferencias en el nivel de industrialización.
- Las concentraciones de PBDEs corresponden al rango muy bajo y no presentan diferencias respecto al país de nacimiento (Paraguay: $0,76\pm 0,88$, Argentina: $0,59\pm 0,57$ y Perú-Bolivia: $0,44\pm 0,31$ ng/g lípido). Los valores hallados en esta tesis son 1-2 órdenes de magnitud inferiores a los reportados para Europa-Asia y Estados Unidos probablemente debido al menor uso de PBDEs en nuestra región.
- La evaluación simultánea de las concentraciones de todos los COPs en leche materna de esta tesis y de otros países mediante análisis de componentes principales permitió confirmar la influencia de la actividad industrial y agrícola sobre el perfil dominante de COPs. El 36% de la variabilidad de los datos es explicada por la covariación inversa entre PCBs y DDTs-HCHs que separa los países europeos y asiáticos industriales (Reino Unido, Noruega, Rusia, Corea y Japón) de los países asiáticos tropicales, principalmente dedicados a la agricultura y afectados por paludismo (Indonesia, India, China, Vietnam). El índice industrial-agrícola de los distintos países (%PBI industria/%PBI agricultura) presenta una correlación positiva significativa con la carga a este componente principal.

❖ LA RELACIÓN DE LOS COPs CON LAS VARIABLES BIOLÓGICAS Y SOCIO-DEMOGRÁFICAS:

- Las concentraciones de los COPs en leche materna son afectadas principalmente por la edad de las donantes y el número de hijos. Además, como se mencionó anteriormente, para DDTs otro factor determinante es el lugar de nacimiento.
- En cuanto a la incidencia de la edad en las concentraciones de COPs se observan tendencias opuestas entre los compuestos clorados (DDTs, HCHs, CHLDs y PCBs) y los PBDEs. Los COPs clorados presentan una tendencia creciente con la edad de las donantes primizas (sin eventos de lactancia previos), reflejando la persistencia de estos compuestos sujetos a una bioacumulación continua con la

edad. En el caso de los PBDEs, la tendencia decreciente con la edad evidencia la exposición más reciente y actual en contraste con la exposición histórica a los compuestos clorados.

- La incidencia del número de hijos en las concentraciones de COPs también muestra tendencias contrastantes entre COPs clorados y PBDEs. Los COPs clorados presentan una tendencia decreciente con el número de hijos reflejando la importancia de la lactancia como vía de excreción de estos compuestos. En contraste, los PBDEs insinúan una tendencia creciente con el número de hijos que resulta consistente con un incremento por exposición más reciente a estos compuestos.
- Respecto al sitio de residencia de las donantes, la homogeneidad en las concentraciones de COPs en donantes residentes de áreas con diferencias notorias en calidad ambiental (Riachuelo vs rural y urbano) indica que este factor no incide significativamente en la exposición y que la dieta, que es más homogénea, sería la vía principal de incorporación de COPs.
- No se encontraron evidencias de que variables tales como la condición nutricional, período de lactancia, el consumo de cigarrillo y la ocupación de las donantes o el tipo y frecuencia de aplicación de plaguicidas en el hogar afectaran los niveles de COPs en la leche materna.

❖ LA COMPOSICIÓN DE LOS COPs :

- La composición de los COPs en la leche materna es relativamente conservativa con predominancia de los productos de degradación (DDE, epóxido de heptacloro, t-nonaclordano), isómeros (β -HCH) y congéneres más persistentes (PCBs hexaCB153: $24\pm 8\%$, hexaCB138: $22\pm 6\%$, heptaCB180: $16\pm 9\%$, pentaCB118: $12\pm 7\%$; PBDEs tetraBDE-47: $52\pm 8,9\%$, hexaBDE-153: $13\pm 5,9\%$) evidenciando una señal degradada que indica una exposición histórica predominantemente a través de la dieta.
- Los índices composicionales calculados como cocientes entre los compuestos más persistentes sobre los metabolizables (DDE/DDT, β/γ -HCH, tNona/tClD, 153/31-28+74-CBs, 47/183-BDEs) presentaron en general valores elevados que reflejan la exposición predominantemente histórica. En los HCHs, a diferencia del resto de los COPs, se observó una mayor proporción de donantes con valores bajos del índice (exposición más reciente; HCHs: 47% vs DDTs: 13%, CHLDs:

22%, PCBs: 10%, PBDEs: sólo el pool de Florencio Varela) posiblemente debido a la reciente prohibición del lindano en Argentina (año 2011) en productos de aplicación directa a humanos (p.ej. piojicidas).

- Los índices composicionales aumentan con las concentraciones totales de cada COP reflejando un patrón más degradado en las muestras con mayor concentración de residuos. El índice correspondiente a CHLDs (tNona/tClid) no presenta esta tendencia sugiriendo una exposición reciente de las donantes con elevadas concentraciones.

❖ LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO PARA LOS NEONATOS:

- El riesgo de efectos adversos asociado a la transferencia de COPs a través de la lactancia resultó muy bajo en la mayoría de los casos. La mayor proporción de las ingestas diarias estimadas (IDEs) calculadas para cada grupo de COPs (70-100%) se encuentran por debajo de las ingestas diarias tolerables establecidas (IDTs).
- Considerando la proporción de IDEs que superan las IDTs, el riesgo decrece en el orden CHLDs> HCHs>Heptacloro y su epóxido> DDTs> PCBs> PBDEs (IDT-DDTs=10 µg/kg.día) y es consistente con la ubicación de Argentina en el ranking general de concentraciones de COPs en leche materna (rango medio para clordanos y bajo-muy bajo para los demás COPs).

ANEXOS

ANEXO 1. Consentimiento informado firmado por las donantes

Consentimiento informado de Donación de Leche para investigación:

Yo, con DNI....., teniendo la consideración que la donación de leche es un acto voluntario y espontáneo, **acepto** que mi leche pueda ser utilizada para la realización del estudio de investigación denominado “Incidencia de la dieta y factores socio-demográficos sobre los niveles de contaminantes orgánicos persistentes (COPs) en leche materna de poblaciones urbanas y rurales de Argentina” sobre la composición de sustancias contenidas en mi leche.

La leche donada para el estudio de investigación no será usada para investigaciones genómicas.

Autorizo que los resultados del presente trabajo de investigación sean publicados guardando siempre la confidencialidad de mis datos.

Se me informó que se respetan las normas éticas de la declaración de Helsinki con sus modificaciones.

No recibiré remuneración económica por mi participación.

Puedo dejar de donar leche en cualquier momento sin que esto afecte la calidad de atención médica recibida.

Se me ha informado de forma simple y comprensible el destino de mi leche, pude preguntar libremente mis dudas.

Al firmar este formulario no estoy renunciando a ninguno de mis derechos legales.

.....
Firma de la donante

.....
Aclaración

ANEXO 2. Encuesta realizada a las donantes en el momento de obtención de la muestra.

ENCUESTA MADRES DONANTES DE LECHE MATERNA						
INFORMACION CONFIDENCIAL						
Código muestra:	Fecha:	Lugar (centro de salud):				
Nombre entrevistador: _____						
1. Datos personales del donante:						
1.1. Nombre y apellido:			1.2. Lugar de Nacimiento:			
1.3. Dirección:			1.4. Teléfono:			
2. Datos socio-economicos:						
2.1. Lugar de Residencia (últimos 10 años; ¿rural o urbano?): _____						
2.2. Ocupación (detallar si tiene relación con productos químicos): _____						
2.3. Ingresos :	HASTA \$400 <input type="checkbox"/>	HASTA \$900 <input type="checkbox"/>	MAYOR de \$900 <input type="checkbox"/>			
2.4. Nivel de estudio :	PRIMARIO <input type="checkbox"/>	SECUNDARIO <input type="checkbox"/>	OTRO: _____			
2.5. Enfermedades : _____						
2.6. Mortalidad infantil :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CANTIDAD	<input type="checkbox"/>		
2.7. Fumiga su casa para combatir los mosquitos?	NO		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2.8. Que insecticidas usa? _____						
3. Datos Biológicos:						
3.1. de la madre:	EDAD <input type="checkbox"/>	Nro HIJOS: <input type="checkbox"/>	CIGARRILL/día <input type="checkbox"/>	Lts.ALCOHOL/día <input type="checkbox"/>	MEDICAMENTOS: _____	
	Peso parto <input type="checkbox"/>	Peso máx embarazo (kg) <input type="checkbox"/>	Peso actual <input type="checkbox"/>	Altura <input type="checkbox"/>		
3.2. del niño:	EDAD (semanas) <input type="checkbox"/>	Peso al nacer (kg): <input type="checkbox"/>	Peso actual (kg): <input type="checkbox"/>			
4. Dieta:						
4.1. ¿Consume pescado de río?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	¿DESDE CUANDO?	_____		
4.2. ¿Cuál?	CARPA <input type="checkbox"/>	PEJERREY <input type="checkbox"/>	SÁBALO <input type="checkbox"/>	LISA <input type="checkbox"/>	BAGRE <input type="checkbox"/>	
	OTROS: _____					
4.3. Frecuencia:	<input type="checkbox"/>	SEMANAL <input type="checkbox"/>	MENSUAL <input type="checkbox"/>			
4.4. Cantidad (Kg):	(< 0,250) <input type="checkbox"/>	(0,5 - 1) <input type="checkbox"/>	(1 - 2) <input type="checkbox"/>	(3 - 4) <input type="checkbox"/>	(>5) <input type="checkbox"/>	
4.5. Forma de	BRASAS <input type="checkbox"/>	PARRILLA <input type="checkbox"/>	HERVIDO <input type="checkbox"/>	FRITO <input type="checkbox"/>	GUISO <input type="checkbox"/>	
	HORNO <input type="checkbox"/>					
	OTRA _____					
4.6. ¿Dónde lo consigue?	PESCADOR <input type="checkbox"/>	FERIA (indicar lugar): _____	PESCADERÍA. /SUPERMERCADO.: _____			
4.7. Otros hábitos alimenticios:						
		LECHE Y LACTEOS	CARNE VACUNA	QUESO	VEGETALES	HUEVO
NUNCA						
menos de una vez a la semana						
una vez por semana						
2 veces por semana						
mas de dos veces por semana pero no todos los días						
TODOS LOS DIAS						
5. Comentarios :						

BIBLIOGRAFÍA

- Akutsu, K., Kitagawa, M., Nakazawa, H., Makino, T., Iwazaki, K., Oda, H., Hori, S., 2003. Time-trend (1973-2000) of polybrominated diphenyl ethers in Japanese mother's milk. *Chemosphere* 53, 645-654.
- Alaee, M., Ariasb, P., Sjöding, A., Bergman, A., 2003. An overview of commercially used brominated flame retardants, their applications, their use patterns in different countries/regions and possible modes of release. *Environment International* 29, 683-689.
- Alavanja, M.C.R., Hoppin, J.A., Kamel, F., 2004. Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. *Annual Review of Public Health* 25, 155-97
- Alcock, R.E., Sweetman, A.J., Juan, C.-Y., Jones, K.C., 2000. A generic model of human lifetime exposure to persistent organic contaminants: development and application to PCB-101. *Environmental Pollution* 110, 253-265.
- Álvarez, G.B., Olivera, N.M., Quiroga, P.N., Rodríguez Girault, M.E., Sassone, A.H., Cacciagiú, L., Pongelli, V., Roses, O., Bovi Mitre, G, Tschambler, J., Pantaleon, C., Villaamil Lepori, E., Ridolfi, A.S., 2011. Exposición ambiental a éteres de bifenilos polibromados en dos poblaciones infantiles de Argentina. XVII Congreso argentino de Toxicología. *Acta Toxicológica Argentina* 19 (Suplemento), 30.
- Anderson, H.G., Atkinson, S.A., Bryan, M.H., 1981. Energy and macronutrient content of human milk during early lactation from mothers giving birth prematurely and at term. *The American Journal of Clinical Nutrition* 34, 258-265.
- Andreas Moser, G., McLachlan, M.S., 2001. The influence of dietary concentration on the absorption and excretion of persistent lipophilic organic pollutants in the human intestinal tract. *Chemosphere* 45, 201-211.
- Androusoyopoulos, V.P., Hernandez, A.F., Liesivuori, J., Tsatsakis, A.M., 2012. A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. *Toxicology*. DOI: 10.1016/j.tox.2012.09.011.
- Antignac, J.-P., Cariou, R., Zalko, D., Berrebi, A., Cravedi, J.-P., Maume, D., Marchand, P., Monteau, F., Riu, A., Andre, F.o., Le Bizec, B., 2009. Exposure assessment of French women and their newborn to brominated flame retardants: Determination of tri- to deca- polybromodiphenylethers (PBDE) in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *Environmental Pollution* 157, 164-173.
- Anway, M.D., Skinner, M.K., 2006. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology* 147 (6), 43-49.
- Apostoli, P., Magoni, M., Bergonzi, R., Carasi, S., Indelicato, A., Scarcella, C., Donato, F., 2005. Assessment of reference values for polychlorinated biphenyl concentration in human blood. *Chemosphere* 61, 413-421.
- Aranda Batalla, M., Del Prado Mariquez, M., 2003. El origen de los lípidos en la leche materna. *ContactoS* 48, 65-70.
- Arrebola, J.P., Cuellar, M., Claire, E., Quevedo, M., Antelo, S.R., Mutch, E., Ramirez, E., Fernandez, M.F., Olea, N., Mercado, L.A., 2012. Concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum and adipose tissue from Bolivia. *Environmental Research* 112, 40-47.
- Asante, K.A., Adu-Kumi, S., Nakahiro, K., Takahashi, S., Isobe, T., Sudaryanto, A., Devanathan, G., Clarke, E., Ansa-Asare, O.D., Dapaah-Siakwan, S., Tanabe, S., 2011. Human exposure to PCBs, PBDEs and HBCDs in Ghana: Temporal variation, sources of exposure and estimation of daily intakes by infants. *Environment International* 37, 921-928.
- Astolfi, E., Guglielmone, P., Higa de Landoni, J., Crescenti, C., Gotelli, C., 1982. Residuos de plaguicidas organoclorados en leche materna. *Boletín de plaguicidas-Centro de Investigación y Asistencia Toxicológica* 23, 1-5.

- ATSDR, 1994. Toxicological profile for chlordane. U.S. Department of health and human services. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR, 2000. Toxicological profile of DDT, DDE and DDD. U.S. Department of health and human services. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR, 2002. Toxicological profile for Polychlorinated Biphenyls (PCBs). U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR, 2005. Toxicological profile for alpha-, beta-, gamma-, and delta-hexachlorocyclohexane. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR, 2007. Toxicological profile of Heptachlor and Heptachlor Epoxide. U.S. Department of health and human services. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Azeredo, A., Torres, J.P.M., de Freitas Fonseca, M., Britto, J.L., Bastos, W.R., Azevedo e Silva, C.E., Cavalcanti, G., Meire, R.O., Sarcinelli, P.N., Claudio, L., Markowitz, S., Malm, O., 2008. DDT and its metabolites in breast milk from the Madeira River basin in the Amazon, Brazil. *Chemosphere* 73, 246-251.
- Baars, A.J., Theelen, R.M.C., Janssen, P.M.J.C., Hesse, J.M., van Apeldoorn, M.E., Meijerink, M.C.M., Verdun, L., Zeilmaker, M.J., 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. Research for Man and Environment Report 711701-025. Directorate General for Environmental Protection, Bilthoven.
- Ballschmiter, K., Zell, M., 1980. Analysis of polychlorinated biphenyls (PCB) by glass capillary gas chromatography. *Fresenius Zeitschrift für Analytische Chemie* 302, 20-31.
- Barlow, S.M., Greig, J.B., Bridges, J.W., Carere, A., Carpy, A.J.M., Galli, C.L., Kleiner, J., Knudsen, I., Koëter, H.B.W.M., Levy, L.S., Madsen, C., Mayer, S., Narbonne, J.F., Pfannkuch, F., Prodanchuk, M.G., Smith, M.R., Steinberg, P., 2002. Hazard identification by methods of animal-based toxicology. *Food and Chemical Toxicology* 40, 145-191.
- Behrooz, R.D., Sari, A.E., Bahramifar, N., Ghasempouri, S.M., 2009. Organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl residues in human milk from the Southern Coast of Caspian Sea, Iran. *Chemosphere* 74, 931-937.
- Bestor, T.H., 2000. The DNA methyltransferases of mammals. *Human Molecular Genetics* 9 (16), 2395-2402.
- Bidlan, R., Manonmani, H.K., 2002. Aerobic degradation of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) by *Serratia marcescens* DT-1P. *Process Biochemistry* 38, 49-56.
- Bitman J., Wood, L., Hamosh, M., Hamosh, P., Mehta, N.R., 1983. Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *American Journal of Clinical Nutrition* 38 (2), 300-312.
- Borga, K., Gabrielsen, G.W., Skaare, J.U., 2001. Biomagnification of organochlorines along a Barents Sea food chain. *Environmental Pollution* 113, 187-198.
- Borlakoglu, J., Walker, C., 1989. Comparative aspects of congener specific PCB metabolism. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 14, 127-131.
- Bouwman, H., Reinecke, A.J., Cooppan, R.M., Becker, P.J., 1990. Factors affecting levels of DDT and metabolites in human breast milk from KwaZulu. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 31, 93-115.

- Bouwman, H., Sereda, B., Meinhardt, H.M., 2006. Simultaneous presence of DDT and pyrethroid residues in human breast milk from a malaria endemic area in South Africa. *Environmental Pollution* 144, 902-917.
- Bouwman, H., Kylin, H., Sereda, B., Bornman, R., 2012. High levels of DDT in breast milk: Intake, risk, lactation duration, and involvement of gender. *Environmental Pollution* 170, 63-70.
- Broding, H.C., Schettgen, T., Göen, T., Angerer, J., Drexler, H., 2007. Development and verification of a toxicokinetic model of polychlorinated biphenyl elimination in persons working in a contaminated building. *Chemosphere* 68, 1427-1434.
- Brown, J.F., Lawton, R.W., Morgan, C.B., 1994. PCB metabolism, persistence, and health effects after occupational exposure: implications for risk assessment. *Chemosphere* 29, 2287-2294.
- Burreau, S., Zebühr, Y., Broman, D., Ishaq, R., 2006. Biomagnification of PBDEs and PCBs in food webs from the Baltic Sea and the northern Atlantic Ocean. *Science of The Total Environment* 366, 659-672.
- Capdevila, J.H., Faick, J.R. & Harris, R.C., 2000. Cytochrome P-450 and arachidonic acid bioactivation. Molecular and functional properties of the arachidonate monooxygenase. *Journal of Lipid Research* 41, 163-181.
- Carter, E.D., 2007. Development narratives and the uses of ecology: malaria control in Northwest Argentina, 1890-1940. *Journal of Historical Geography* 33, 610-650.
- Cerná, M., Bencko, V., Brabec, M., Smíd, J., Krsková, A., Jech, L., 2010. Exposure assessment of breast-fed infants in the Czech Republic to indicator PCBs and selected chlorinated pesticides: Area-related differences. *Chemosphere* 78, 160-168.
- CEPA (California Environmental Protection Agency). Public Health Goal for Chlordane in Drinking Water. 1997. Pesticide and Environmental Toxicology Section Office of Environmental Health Hazard Assessment.
- Chao, H.-R., Wang, S.-L., Lin, T.-C., Chung, X.-H., 2006. Levels of organochlorine pesticides in human milk from central Taiwan. *Chemosphere* 62, 1774-1785.
- Chen, J.-W., Wang, S.-L., Yu, H.-Y., Liao, P.-C., Lee, C.-C., 2006. Body burden of dioxins and dioxin-like polychlorinated biphenyls in pregnant women residing in a contaminated area. *Chemosphere* 65, 1667-1677.
- Cogliano, V.J., 1998. Assessing the Cancer Risk from Environmental PCBs. *Environmental Health Perspectives* 106, 317-323.
- Cok, I., Mazmanci, B., Mazmanci, M.A., Turgut, C., Henkelmann, B., Schramm, K.-W., 2012. Analysis of human milk to assess exposure to PAHs, PCBs and organochlorine pesticides in the vicinity Mediterranean city Mersin, Turkey. *Environment International* 40, 63-69.
- Colombo, J.C., Bilos, C., Campanaro, M., Rodriguez Presa, M.J., Catoggio, J.A., 1995. Bioaccumulation of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides by the asiatic clam *Corbicula fluminea*: Its use as sentinel organism in the Río de la Plata estuary, Argentina. *Environmental Science & Technology* 29, 914-927.
- Colombo, J.C., Cappelletti, N., Barreda, A., Migoya, M.C., Skorupka, C.N., 2005. Vertical fluxes and accumulation of PCBs in coastal sediments of the Río de la Plata estuary, Argentina. *Chemosphere* 61, 1345-1357.
- Colombo, J.C., Cappelletti, N., Migoya, M.C., Speranza, E., 2007. Bioaccumulation of anthropogenic contaminants by detritivorous fish in the Río de la Plata estuary: 2-Polychlorinated biphenyls. *Chemosphere* 69, 1253-1260.
- Colombo, J.C., Cappelletti, N., Williamson, M., Migoya, M.C., Speranza, E., Sericano, J., Muir, D.C.G., 2011. Risk ranking of multiple-POPs in detritivorous fish from the Río de la Plata. *Chemosphere* 83, 882-889.

- Connel, D.W., 1997. Basic concepts of Environmental Chemistry. CRC Press LLC, Boca Raton, Florida. United States of America.
- Copeland, M.F., Chadwick, R.W., 1979. Bioisomerization of lindane in rats. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology* 2, 737-749.
- Costa, L.G., Giordano, G., 2007. Developmental neurotoxicity of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. *NeuroToxicology* 28, 1047-1067.
- Costopoulou, D., Vassiliadou, I., Papadopoulos, A., Makropoulos, V., Leondiadis, L., 2006. Levels of dioxins, furans and PCBs in human serum and milk of people living in Greece. *Chemosphere* 65, 1462-1469.
- Covaci, A., Jorens, P., Jacquemyn, Y., Schepens, P., 2002. Distribution of PCBs and organochlorine pesticides in umbilical cord and maternal serum. *Science of the total environment* 298, 45-53.
- Cuozzo, S.A., Fuentes, M.S., Bourguignon, N., Benimeli, C.S., Amoroso, M.J., 2012. Chlordane biodegradation under aerobic conditions by indigenous *Streptomyces* strains. *International Biodeterioration & Biodegradation* 66, 19-24.
- Curto S. I., Carbajo A. E., Boffi R., 2003. Aplicación de Sistemas de Información Geográfica en Epidemiología. Caso de estudio: malaria en la Argentina (1902-2000). *Contribuciones Científicas, GAEA, Sociedad Argentina de Estudios Geográficos*. 193-206.
- Czub, G., McLachlan, M., 2004. Bioaccumulation potential of persistent organic chemicals in humans. *Environmental Science & Technology* 38, 2406-2412.
- Dahl, P., Lindström, G., Wiberg, K., Rappe, C., 1995. Absorption of polychlorinated biphenyls, dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans by breast-fed infants. *Chemosphere* 30, 2297-2306.
- Danielly, C., 2011. Agrotóxicos em leite humano de mães residentes em Lucas do Rio Verde - MT. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva., Cuiabá, Brasil.
- Darnerud, P.O., Eriksen, G.S., Jóhannesson, T., Larsen, P.B., Viluksela, M., 2001. Polybrominated Diphenyl Ethers: Occurrence, Dietary Exposure, and Toxicology. *Environmental Health Perspectives* 109, 49-68.
- Darnerud, P., Aune, M., Atuma, S., Becker, W., Bjerselius, R., Cnattingius, S., Glynn, A., 2002. Time trend of polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels in breast milk from Uppsala, Sweden, 1996–2001. *Organohalogen Compounds*. 58, 233–236.
- Darnerud, P.O., Aune, M., Larsson, L., Lignell, S., Mutshatshi, T., Okonkwo, J., Botha, B., Agyei, N., 2011. Levels of brominated flame retardants and other persistent organic pollutants in breast milk samples from Limpopo province, South Africa. *Science of The Total Environment* 409, 4048-4053.
- Darko, G., Akoto, O., Oppong, C., 2008. Persistent organochlorine pesticide residues in fish, sediments and water from Lake Bosomtwi, Ghana. *Chemosphere* 72, 21-24.
- Deng, D., Guo, J., Sun, G., Chen, X., Qiu, M., Xu, M., 2011. Aerobic debromination of deca-BDE: Isolation and characterization of an indigenous isolate from a PBDE contaminated sediment. *International Biodeterioration & Biodegradation* 65, 465-469.
- Dimitrov, S.D., Dimitrova, N.C., Walker, J.D., Veith, G.D., Mekenyan, O.G., 2002. Predicting bioconcentration factors of highly hydrophobic chemicals. *Effects of molecular size*. *Pure Application Chemistry* 74, 1823–1830.
- Deng, B., Zhang, J., Zhang, L., Jiang, Y., Zhou, J., Fang, D., Zhang, H., Huang, H., 2012. Levels and profiles of PCDD/Fs, PCBs in mothers' milk in Shenzhen of China: Estimation of breast-fed infant's intakes. *Environment International* 42, 47-52.

- De Gregorio, F., Pellegrino, M., Picchiatti, S., Belardinelli, M.C., Taddei, A.R., Fausto, A.M., Rossi, M., Maggio, R., Giorgi, F., 2011. The insecticide 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane (DDT) alters the membrane raft location of the TSH receptor stably expressed in Chinese hamster ovary cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 253, 121-129.
- Der Parsehian, S., 2008. Plaguicidas organoclorados en leche materna. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá* 27, 70-78.
- Devanathan, G., Subramanian, A., Someya, M., Sudaryanto, A., Isobe, T., Takahashi, S., Chakraborty, P., Tanabe, S., 2009. Persistent organochlorines in human breast milk from major metropolitan cities in India. *Environmental Pollution* 157, 148-154.
- Devanathan, G., Subramanian, A., Sudaryanto, A., Takahashi, S., Isobe, T., Tanabe, S., 2012. Brominated flame retardants and polychlorinated biphenyls in human breast milk from several locations in India: Potential contaminant sources in a municipal dumping site. *Environment International* 39, 87-95.
- Dewailly, E., Bruneau, S., Ayotte, P., Laliberté, C., Gingras, S., Bélanger, D., Ferron, L., 1993. Health status at birth of inuit newborn prenatally exposed to organochlorines. *Chemosphere* 27, 359-366.
- Donato, F., Magoni, M., Bergonzi, R., Scarcella, C., Indelicato, A., Carasi, S., Apostoli, P., 2006. Exposure to polychlorinated biphenyls in residents near a chemical factory in Italy: The food chain as main source of contamination. *Chemosphere* 64, 1562-1572.
- Dorea, J.G., Granja, A.C., Romero, M.L., 1997. Pregnancy-related changes in fat mass and total DDT in breast milk and maternal adipose tissue. *Ann Nutr Metab* 41, 250-254.
- EHC 38, 1984. Environmental Health Criteria: Heptachlor. International Programme on Chemical Safety, Geneva. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc38.htm>
- EHC 237-WHO, 2006. Environmental Health criteria 237: Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Emmett, P.M., Rogers, I.S., 1997. Properties of human milk and their relationship with maternal nutrition. *Early Human Development* 49, Supplement, 7-28.
- Ennaceur, S., Gandoura, N., Driss, M.R., 2008. Distribution of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in human breast milk from various locations in Tunisia: Levels of contamination, influencing factors, and infant risk assessment. *Environmental Research* 108, 86-93.
- EP, 2002. European Parliament Report A5-0437/2002.
- EPA, 1997. Toxicological review of Chlordane (technical). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC.
- Eskenazi, B., Marks, A.R., Bradman, A., Fenster, L., Johnson, C., Barr, D.B., 2006. In utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children. *Pediatrics* 118, 233-241.
- Fängström, B., Strid, A., Grandjean, P., Weihe, P., Bergman, Å., 2005. A retrospective study of PBDEs and PCBs in human milk from the Faroe Islands. *Environmental Health* 4, pp. 9
- Fernandez, P., Grimalt, J.O., 2003. On the global distribution of persistent organic pollutants. *Chimia* 57 514-521.
- Finizio, A., Villa, S., Raffaele, F., Vighi, M., 2006. Variation of POP concentrations in fresh-fallen snow and air on an Alpine glacier (Monte Rosa). *Ecotoxicology and Environmental Safety* 63, 25-32.

- Fraser, A.J., Webster, T.F., McClean, M.D., 2009. Diet Contributes Significantly to the Body Burden of PBDEs in the General U.S. Population. *Environmental Health Perspectives* 117, 1520-1525.
- García Fernández, J.C., 1974. Estudios y comentarios sobre impregnación humana por plaguicidas organoclorados en la República Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 34, 393-410.
- Gascon, M., Verner, M.-A., Guxens, M.n., Grimalt, J.O., Forn, J., Ibarluzea, J.s., Lertxundi, N., Ballester, F., Llop, S., Haddad, S., Sunyer, J., Vrijheid, M., 2012. Evaluating the neurotoxic effects of lactational exposure to persistent organic pollutants (POPs) in Spanish children. *NeuroToxicology*.
- Gerecke, A.C., Giger, W., Hartmann, P.C., Heeb, N.V., Kohler, H.-P.E., Schmid, P., Zennegg, M., Kohler, M., 2006. Anaerobic degradation of brominated flame retardants in sewage sludge. *Chemosphere* 64, 311-317.
- Geyer, H.J., 2004. Terminal elimination half-lives of the brominated flame retardants TBBPA, HBCD, and lower brominated PBDEs in humans. *Organohalogen Compounds* 66, 3820-3825.
- Gianuzzi, L., 1994. Residuos de Plaguicidas Organoclorados en papas que se comercializan en la Ciudad de La Plata y Gran La Plata (Argentina). *Acta Farmacéutica Bonaerense* 13 103-112.
- Glynn, A., Lignell, S., Darnerud, P.O., Aune, M., Halldin Ankarberg, E., Bergdahl, I.A., Barregård, L., Bensryd, I., 2010. Regional differences in levels of chlorinated and brominated pollutants in mother's milk from primiparous women in Sweden. *Environment International* 37, 71-79.
- Gobas, F., McCorquodale, M., Haffner, G.D., 1993. Intestinal absorption and biomagnification of organochlorines. *Environmental Toxicology and Chemistry* 12, 567-576.
- Goërke, H., Weber, K., Bornemann, H., Ramdohr, S., Plötz, J., 2004. Increasing levels and biomagnification of persistent organic pollutants (POPs) in Antarctic biota. *Marine Pollution Bulletin* 48, 295-302.
- Gómara, B., Herrero, L., Pancepavicius, G., Ohta, S., Alae, M., González, M.J., 2011. Occurrence of co-planar polybrominated/chlorinated biphenyls (PXBs), polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in breast milk of women from Spain. *Chemosphere* 83, 799-805.
- González, M., Miglioranza, K.S.B., Aizpún de Moreno, J.E., Moreno, V.J., 2005. Evaluation of conventionally and organically produced vegetables for high lipophilic organochlorine pesticide (OCP) residues. *Food and Chemical Toxicology* 43, 261-269.
- Gouin, T., Mackay, D., Jones, K.C., Harner, T., Meijer, S.N., 2004. Evidence for the "grasshopper" effect and fractionation during long-range atmospheric transport of organic contaminants. *Environmental Pollution* 128, 139-148.
- Groshart, C.P., Wassenberg, W.B.A., Laane, R.W.P.M., 2000. Chemical Study on Brominated Flame-retardants, Report 2000-017, National Institute for Coastal and Marine Management (RWS RIKZ), The Hague, The Netherlands.
- Guan, P., Tajimi, M., Uehara, R., Watanabe, M., Oki, I., Ojima, T., Nakamura, Y., 2006. Congener profiles of PCDDs, PCDFs, and dioxin-like PCBs in the breast milk samples in Tokyo, Japan. *Chemosphere* 62, 1161-1166.
- Gupta, A., Kaushik, C.P., Kaushik, A., 2000. Degradation of hexachlorocyclohexane (HCH; α , β , γ and δ) by *Bacillus circulans* and *Bacillus brevis* isolated from soil contaminated with HCH. *Soil Biology and Biochemistry* 32, 1803-1805.
- Haddad, S., Poulin, P., Krishnan, K., 2000. Relative lipid content as the sole mechanistic determinant of the adipose tissue: blood partition coefficients of highly lipophilic organic chemicals. *Chemosphere* 40, 839-843.

- Hakk, H., Larsen, G., Klasson-Wehler, E., 2002. Tissue disposition, excretion and metabolism of 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (BDE-99) in the male Sprague-Dawley rat. *Xenobiotica* 32, 369-382.
- Hakk, H., Huwe, J., Low, M., Rutherford, D., Larsen, G., 2006. Tissue disposition, excretion and metabolism of 2,2',4,4',6-pentabromodiphenyl ether (BDE-100) in male Sprague-Dawley rats. *Xenobiotica* 36, 79-94.
- Hakkola, J., Pasanen, M., Purkunen, R., Saarikoski, S., Pelkonen, O., Maenpaa, J., Rane, A. & Raunio H. 1994. Expression of xenobiotic-metabolizing cytochrome P-450 forms in human adult and fetal liver. *Biochem Pharmacol* 48, 59-64.
- Hall, B., 1979. Uniformity of human milk. *The American Journal of Clinical Nutrition* 32, 304-312.
- Halsall, C.J., Bailey, R., Stern, G.A., Barrie, L.A., Fellin, P., Muir, D.C.G., Rosenberg, B., Rovinsky, F.Y., Kononov, E.Y., Pastukhov, B., 1998. Multi-year observations of organohalogen pesticides in the Arctic atmosphere. *Environmental Pollution* 102, 51-62.
- Haraguchi, K., Koizumi, A., Inoue, K., Harada, K.H., Hitomi, T., Minata, M., Tanabe, M., Kato, Y., Nishimura, E., Yamamoto, Y., Watanabe, T., Takenaka, K., Uehara, S., Yang, H.-R., Kim, M.-Y., Moon, C.-S., Kim, H.-S., Wang, P., Liu, A., Hung, N.N., 2009. Levels and regional trends of persistent organochlorines and polybrominated diphenyl ethers in Asian breast milk demonstrate POPs signatures unique to individual countries. *Environment International* 35, 1072-1079.
- Harris, C.A., Woolridge, M.W., Hay, A.W.M., 2001. Factors affecting the transfer of organochlorine pesticide residues to breastmilk. *Chemosphere* 43, 243-256.
- Hassine, S.B., Ameer, W.B., Gandoura, N., Driss, M.R., 2012. Determination of chlorinated pesticides, polychlorinated biphenyls, and polybrominated diphenyl ethers in human milk from Bizerte (Tunisia) in 2010. *Chemosphere* 89, 369-377.
- Health Canada, 2004. Federal contaminated site risk assessment in Canada, part II: Health Canada Toxicological Reference Values (TRVs). Environmental Health Assessment Services, Safe Environments Program. Ottawa.
- Hedley, A.J., Hui, L.L., Kypke, K., Malisch, R., van Leeuwen, F.X.R., Moy, G., Wong, T.W., Nelson, E.A.S., 2010. Residues of persistent organic pollutants (POPs) in human milk in Hong Kong. *Chemosphere* 79, 259-265.
- Herrman, J.L., Younes, M., 1999. Background to the ADI/TDI/PTWI. *Regulatory toxicology and pharmacology* 30, 109-113.
- Herrick, R.F., Meeker, J.D., Altshul, L., 2011. Serum PCB levels and congener profiles among teachers in PCB-containing schools: a pilot study. *Environmental Health* 10, 1-10.
- Holden, A., Park, J.S., Chu, V., Kim, M., Choi, G., Shi, Y., Chin, T., Chun, C., Linthicum, J., Walton, B.J., Hooper, K., 2009. Unusual hepta- and octabrominated diphenyl ethers and nonabrominated diphenyl ether profile in California, USA, peregrine falcons (*Falco peregrinus*): more evidence for brominated diphenyl ether-209 debromination. *Environmental Toxicology and Chemistry* 28 (9), 1906-11.
- Hooper, K., She, J., Sharp, M., Chow, J., Jewell, N., Gephart, R., Holden, A., 2009. Depuration of Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Polychlorinated Biphenyls (PCBs) in Breast Milk from California First-Time Mothers (Primiparae). *Environmental Health Perspectives* 117.
- Iida, T., Todaka, T., Hirakawa, H., Hori, T., Tobiishi, K., Matsueda, T., Watanabe, S., Yamada, T., 2007. Concentration and distribution of dioxins and related compounds in human tissues. *Chemosphere* 67, S263-S271.
- Ingelido, A.M., Ballard, T., Dellatte, E., di Domenico, A., Ferri, F., Fulgenzi, A.R., Herrman, T., Iacovella, N., Miniero, R., Pöpke, O., Porpora, M.G., Felip, E.D.,

2007. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in milk from Italian women living in Rome and Venice. *Chemosphere* 67, S301-S306.
- Iwata, H., Tanabe, S., Tatsukawa, R., 1993. A new view on the divergence of HCH isomer compositions in oceanic air. *Marine Pollution Bulletin* 26, 302-305.
- Jaraczewska, K., Lulek, J., Covaci, A., Voorspoels, S., Kaluba-Skotarczak, A., Drews, K., Schepens, P., 2006. Distribution of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, maternal serum and milk from Wielkopolska region, Poland. *Science of The Total Environment* 372, 20-31.
- JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). 2006. Evaluation of polybrominated diphenyl ethers. TRS 930-JECFA 64/44.
- Jensen, R., 1996. The lipids in human milk. *Progress in Lipid Research* 35, 53-92.
- Jimenez Torres, M., Campoy Folgado, C., Canabate Reche, F., Rivas Velasco, A., Cerrillo Garcia, I., Mariscal Arcas, M., Olea-Serrano, F., 2006. Organochlorine pesticides in serum and adipose tissue of pregnant women in Southern Spain giving birth by cesarean section. *Science of The Total Environment* 372, 32-38.
- Jin, J., Wang, Y., Yang, C., Hu, J., Liu, W., Cui, J., Tang, X., 2009. Polybrominated diphenyl ethers in the serum and breast milk of the resident population from production area, China. *Environment International* 35, 1048-1052.
- JMPR, 1984. Pesticide residues in food - evaluation. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticides Residues, Roma, Italy.
- Johnson-Restrepo, B., Kannan, K., 2009. An assessment of sources and pathways of human exposure to polybrominated diphenyl ethers in the United States. *Chemosphere* 76, 542-548.
- Kalantzi, O.I., Martin, F.L., Thomas, G.O., Alcock, R.E., Tang, H.R., Drury, S.C., Carmichael, P.L., Nicholson, J.K., Jones, K.C., 2004. Different Levels of Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Chlorinated Compounds in Breast Milk from Two U.K. Regions. *Environmental Health Perspectives* 112, 1085-1091.
- Kalantzi, O.I., Geens, T., Covaci, A., Siskos, P.A., 2011. Distribution of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and other persistent organic pollutants in human serum from Greece. *Environment International* 37, 349-353.
- Karmaus, W., DeKoning, E.P., Kruse, H., Witten, J., Osius, N., 2001. Early childhood determinants of organochlorine concentrations in school-aged children. *Pediatric Research* 50, 331-336.
- Kierkegaard, A., Balk, L., Sellström, U., Tjärnlund, U., Örn, U., de Wit, C., Jansson, B.: Uptake of decabromodiphenyl ether (DeBDE) in rainbow trout via administration in the diet. 5th SETAC-Europe Congress, 25-28 June 1995.
- Kim, U.J., Lee, I.S., Kim, H.S., Oh, J.E., 2011. Monitoring of PBDEs concentration in umbilical cord blood and breast milk from Korean population and estimating the effects of various parameters on accumulation in humans. *Chemosphere* 85, 487-493.
- Koletzko, B., Thiel, I., Abiodun, P.O., 1992. The fatty acid composition of human milk in Europe and Africa. *The Journal of Pediatrics* 120, S62-S70.
- Koletzko, B., Rodriguez-Palmero, M., Demmelmair, H., Fidler, N.a., Jensen, R., Sauerwald, T., 2001. Physiological aspects of human milk lipids. *Early Human Development* 65, S3-S18.
- Konishi Y., Kuwabara K, Hori S., 2001. Continuous surveillance of organochlorine compounds in human breast milk from 1972 to 1998 in Osaka, Japan. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 40, 571-578.

- Kostyniak, P.J., Stinson, C., Greizerstein, H.B., Vena, J., Buck, G., Mendola, P., 1999. Relation of Lake Ontario Fish Consumption, Lifetime Lactation, and Parity to Breast Milk Polychlorobiphenyl and Pesticide Concentrations. *Environmental Research* 80, S166-S174.
- Krista, N., 2006. Environmental contaminants in breast milk. *Journal of Midwifery Womens Health* 51 (1), 24-34.
- Kumar, A., Dayal, P., Shukla, G., Singh, G., Joseph, P.E., 2006. DDT and HCH residue load in mother's breast milk: A survey of lactating mother's from remote villages in Agra region. *Environment International* 32, 248-251.
- Kunisue, T., Someya, M., Kayama, F., Jin, Y., Tanabe, S., 2004. Persistent organochlorines in human breast milk collected from primiparae in Dalian and Shenyang, China. *Environmental Pollution* 131, 381-392.
- Kunisue, T., Muraoka, M., Ohtake, M., Sudaryanto, A., Minh, N.H., Ueno, D., Higaki, Y., Ochi, M., Tsydenova, O., Kamikawa, S., Tonegi, T., Nakamura, Y., Shimomura, H., Nagayama, J., Tanabe, S., 2006. Contamination status of persistent organochlorines in human breast milk from Japan: Recent levels and temporal trend. *Chemosphere* 64, 1601-1608.
- Kuo, Y.-M., Sepúlveda, M.S., Sutton, T.M., Ochoa-Acuña, H.G., Muir, A.M., Miller, B., Hua, I., 2010. Bioaccumulation and biotransformation of decabromodiphenyl ether and effects on daily growth in juvenile lake whitefish (*Coregonus clupeaformis*). *Ecotoxicology* 19, 751-760.
- Kuranchie-Mensah, H., Atiemo, S.M., Palm, L.M.N.-D., Blankson-Arthur, S., Tutu, A.O., Fosu, P., 2012. Determination of organochlorine pesticide residue in sediment and water from the Densu river basin, Ghana. *Chemosphere* 86, 286-292.
- La Guardia, M.J., Hale, R., Harvey, H., 2006. Detailed Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) congener composition of the widely used penta-, octa-, and deca-PBDE technical flame-retardant mixtures. *Environmental Science & Technology* 40, 6247-6254.
- LaKind, J.S., Jr., C.M.B., Sjödin, A., Turner, W., Wang, R.Y., Needham, L.L., Paul, I.M., Stokes, J.L., Naiman, D.Q., Patterson Jr, D.G., 2009. Do human milk concentrations of persistent organic chemicals really decline during lactation? Chemical concentrations during lactation and milk/serum partitioning. *Environmental Health Perspectives* 117, 1625-1631.
- Langer, P., 2010. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health. *Frontiers in Neuroendocrinology* 31, 497-518.
- Lenardón, A., Maitre de Hevia, M.I., Enrique de Carbone, S., 1994. Organochlorine pesticides in argentinian butter. *The Science of the Total Environment* 144, 273-277.
- Lenardón, A.; Maitre, M. I.; Lorenzatti, E., Enrique, S., 2000. Plaguicidas organoclorados en leche materna en Santa Fé, Argentina. *Acta Toxicológica Argentina* 8, 2-4.
- Leng, J.-H., Kayama, F., Wang, P.-Y., Nakamura, M., Nakata, T., Wang, Y., 2009. Levels of persistent organic pollutants in human milk in two Chinese coastal cities, Tianjin and Yantai: Influence of fish consumption. *Chemosphere* 75, 634-639.
- Levitt, D., 2010. Quantitative relationship between the octanol/water partition coefficient and the diffusion limitation of the exchange between adipose and blood. *BMC Clinical Pharmacology* 10, 1-13.
- Lewis, D.F.V., Watson, E., Lake, B.G., 1998. Evolution of the cytochrome P450 superfamily: sequence alignments and pharmacogenetics. *Mutation Research* 410, 245-270.

- Li, Y.F., Macdonald, R.W., 2005. Sources and pathways of selected organochlorine pesticides to the Arctic and the effect of pathway divergence on HCH trends in biota: a review. *Science of the Total Environment* 342, 87-106.
- Lignell, S., Aune, M., Darnerud, P.O., Cnattingius, S., Glynn, A., 2009. Persistent organochlorine and organobromine compounds in mother's milk from Sweden 1996-2006: Compound-specific temporal trends. *Environmental Research* 109, 760-767.
- Lind, Y., Darnerud, P.O., Atuma, S., Aune, M., Becker, W., Bjerselius, R., Cnattingius, S., Glynn, A., 2003. Polybrominated diphenyl ethers in breast milk from Uppsala County, Sweden. *Environmental Research* 93, 186-194.
- Lopez-Espinosa, M.J., Granada, A., Carreno, J., Salvatierra, M., Olea-Serrano, F., Olea, N., 2007. Organochlorine Pesticides in Placentas from Southern Spain and Some Related Factors. *Placenta* 28, 631-638.
- Lorenzatti, E.A., Maitre, M.I., Lenardon, A., 2003. Evaluación de la contaminación con plaguicidas de productos lácteos. *Revista FAVE - Ciencias Veterinarias* 2, 49-56.
- Lovelady, C.A., Whitehead, R.A., McCrory, M.A., Nommsen-Rivers, L.A., Mabury, S., Dewey, K.G., 1999. Weight change during lactation does not alter the concentrations of chlorinated organic contaminants in breast milk of women with low exposure. *Journal of Human Lactation* 15, 307-315.
- Lupton, S.J., McGarrigle, B.P., Olson, J.R., Wood, T.D., Aga, D.S., 2009. Human Liver Microsome-Mediated Metabolism of Brominated Diphenyl Ethers 47, 99, and 153 and Identification of Their Major Metabolites. *Chemical research in toxicology* 22, 1802-1809.
- Ma, M.K., Woo, M.H., McLeod, H.L., 2002. Genetic basis of drug metabolism. *American Journal of Health-System Pharmacy* 59, 1-2069.
- Ma, S., Yu, Z., Zhang, X., Ren, G., Peng, P.a., Sheng, G., Fu, J., 2012. Levels and congener profiles of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from Shanghai: Implication for exposure route of higher brominated BDEs. *Environment International* 42, 72-77.
- Maitre, M., De La Sierra P., Lenardon A., Enrique S., Marino, F., 1994a. Pesticide residue levels in Argentinian pasteurised milk. *Science of the total environment* 155, 105-108.
- Maitre, M.I.; Lorenzatti, E.; Lenardón, A., 1994b. Residuos de Plaguicidas Clorados en Leche Materna. *Acta Toxicológica Argentina* 2 (1-2), 14.
- Manaca, M.N., Grimalt, J.O., Sunyer, J., Mandomando, I., Gonzalez, R., Sacarlal, J., Dobaño, C., Alonso, P.L., Menendez, C., 2011. Concentration of DDT compounds in breast milk from African women (Manhiça, Mozambique) at the early stages of domestic indoor spraying with this insecticide. *Chemosphere* 85, 307-314.
- Malarvannan, G., Kunisue, T., Isobe, T., Sudaryanto, A., Takahashi, S., Prudente, M., Subramanian, A., Tanabe, S., 2009. Organohalogen compounds in human breast milk from mothers living in Payatas and Malate, the Philippines: Levels, accumulation kinetics and infant health risk. *Environmental Pollution* 157, 1924-1932.
- Marin, S., Villalba, P., Diaz-Ferrero, J., Font, G., Yusa, V., 2011. Congener profile, occurrence and estimated dietary intake of dioxins and dioxin-like PCBs in foods marketed in the Region of Valencia (Spain). *Chemosphere* 82, 1253-1261.
- McDonald, T.A., 2005. Polybrominated diphenylether levels among United States residents: daily intake and risk of harm to the developing brain and reproductive organs. *Integrated Assessment Management* 1, 343-354.
- McGraw, J.E., Waller, D.P., 2009. Fish ingestion and congener specific polychlorinated biphenyl and p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene serum concentrations in a

- great lakes cohort of pregnant African American women. *Environment International* 35, 557-565.
- McKinney, M.A., De Guise, S., Martineau, D., Böland, P., Arukwe, A., Letcher, R.J., 2006. Biotransformation of polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls in beluga whale (*Delphinapterus leucas*) and rat mammalian model using an in vitro hepatic microsomal assay. *Aquatic Toxicology* 77, 87-97.
- McLachlan, M.S., 1993. Digestive tract absorption of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in a nursing infant. *Toxicology and Applied Pharmacology* 123, 68-72.
- McManaman, J.L., Neville, M.C., 2003. Mammary physiology and milk secretion. *Advanced Drug Delivery Reviews* 55, 629-641.
- Minh, N.H., Someya, M., Minh, T.B., Kunisue, T., Iwata, H., Watanabe, M., Tanabe, S., Viet, P.H., Tuyen, B.C., 2004. Persistent organochlorine residues in human breast milk from Hanoi and Hochiminh City, Vietnam: contamination, accumulation kinetics and risk assessment for infants. *Environmental Pollution* 129, 431-441.
- Mitra, P.S., Ghosh, S., Zang, S., Sonneborn, D., Hertz-Picciotto, I., Trnovec, T., Palkovicova, L., Sovcikova, E., Ghimbovschi, S., Hoffman, E.P., Dutta, S.K., 2012. Analysis of the toxicogenomic effects of exposure to persistent organic pollutants (POPs) in Slovakian girls: Correlations between gene expression and disease risk. *Environment International* 39, 188-199.
- Mishra, K., Sharma, R.C., 2011. Assessment of organochlorine pesticides in human milk and risk exposure to infants from North-East India. *Science of the total environment* 409, 4939-4949.
- Moltó-Puigmartí, C., Castellote, A.I., Carbonell-Estrany, X., López-Sabater, M.C., 2011. Differences in fat content and fatty acid proportions among colostrum, transitional, and mature milk from women delivering very preterm, preterm, and term infants. *Clinical Nutrition* 30, 116-123.
- Montone, R.C., Taniguchi S., Weber, R.R., 2003. PCBs in the atmosphere of King George Island, Antarctica. *The Science of the Total Environment* 308, 167-173.
- Morgan, D.P., Roan, C.C., 1973. The metabolism of DDT in man. W. Hayes Jr. (Ed.), *Essays in Toxicology*, Academic Press, New York, 39-97.
- Mörck, A., Hakk, H., Örn, U., Wehler, E.K., 2003. Decabromodiphenyl ether in the rat: absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Drug Metabolism and Disposition* 31, 900-907.
- Mrema, E.J., Rubino, F.M., Brambilla, G., Moretto, A., Tsatsakis, A.M., Colosio, C., 2012. Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology* (in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2012.11.015>).
- Mueller, J.F., Harden, F., Toms, L.-M., Symons, R., Fürst, P., 2008. Persistent organochlorine pesticides in human milk samples from Australia. *Chemosphere* 70, 712-720.
- Mugford, C.A., Kedderis, G.L., 1998. Sex-dependent metabolism of xenobiotics. *Drug Metabolism Review* 30, 441-498.
- Muñoz de Toro, M., Beldoménico, H.R., García, S.R., Stoker, C., de Jesús, J.J., Beldoménico, P.M., Ramos, J.G., Luque, E.H., 2006. Organochlorine levels in adipose tissue of women from a littoral region of Argentina. *Environmental Research* 102, 107-112.
- Nagayama, J., Tsuji, H., Iida, T., Nakagawa, R., Matsueda, T., Hirakawa, H., Yanagawa, T., Fukushima, J., Watanabe, T., 2005. Effects of perinatal exposure to organochlorine pesticides, PCBs and dioxins on lipid weight basis on immune response and thyroid hormone systems in 10-month-old Japanese infants. *Organohalogen Compounds* 67 2418-2421.

- Nagayama, J., Tsuji, H., Iida, T., Nakagawa, R., Matsueda, T., Hirakawa, H., Yanagawa, T., Fukushima, J., Watanabe, T., 2007a. Immunologic effects of perinatal exposure to dioxins, PCBs and organochlorine pesticides in Japanese infants. *Chemosphere* 67, S393-S398.
- Nagayama, J., Kohno, H., Kunisue, T., Kataoka, K., Shimomura, H., Tanabe, S., Konishi, S., 2007b. Concentrations of organochlorine pollutants in mothers who gave birth to neonates with congenital hypothyroidism. *Chemosphere* 68, 972-976.
- NARAP, 2006. The North American Regional Action Plan (NARAP) on Lindane and Other Hexachlorocyclohexane (HCH) Isomers. Commission for Environmental Cooperation. <http://www.cec.org>
- Neville, M. C., 1999. Physiology of lactation. *Clinics in Perinatology*, 26, 251- 279.
- Neville, M.C., Morton, J., Umemura, S., 2001. Lactogenesis: The Transition from Pregnancy to Lactation. *Pediatric Clinics of North America* 48, 35-52.
- Newsome, W.H., Davies, D., Doucet, J., 1995. PCB and organochlorine pesticides in Canadian human milk - 1992. *Chemosphere* 30, 2143-2153.
- Nickerson, K., 2006. Environmental Contaminants in Breast Milk. *Journal of Midwifery & Women's Health* 51, 26-34.
- Nims, R.W., Fox, S.D., Issaq, H.J., Lubet, R.A., 1994. Accumulation and persistence of individual polychlorinated biphenyl congeners in Liver, Blood, and Adipose Tissue of Rats Following Dietary exposure to Aroclor® 1254. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 27, 513-520.
- Norén K., Westrand C., Karpe F., 1999. Distribution of PCB congeners, DDE, hexachlorobenzene, and methylsulfonyl metabolites of PCB and DDE among various fractions of human blood plasma. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 37, 408-414.
- Norén, K., Meironyté, D., 2000. Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20-30 years. *Chemosphere* 40, 1111-1123.
- Norström, K., Czub, G., McLachlan, M.S., Hu, D., Thorne, P.S., Hornbuckle, K.C., 2010. External exposure and bioaccumulation of PCBs in humans living in a contaminated urban environment. *Environment International* 36, 855-861.
- Ntow, W.J., Tagoe, L.M., Drechsel, P., Kelderman, P., Gijzen, H.J., Nyarko, E., 2008. Accumulation of persistent organochlorine contaminants in milk and serum of farmers from Ghana. *Environmental Research* 106, 17-26.
- Olea Serrano, N., Freire Warden, C., Fernández Cabrera, M.F., 2008. Seguridad farmacológica y ambiental: disrupción endócrina. *Endocrinología y Nutrición* 55 63-68.
- Pardío, V.T., Waliszewski, S.M., Aguirre, A.A., Coronel, H., Burelo, G.V., Infanzon, R.M., Rivera, J., 1998. DDT and Its Metabolites in Human Milk Collected in Veracruz City and Suburban Areas (Mexico). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 60, 852-857.
- Park, J. S., Holden, A., Chu, V., Kim, M., Rhee, A., Patel, P., Shi, Y., Linthicum, J., Walton, B.J., McKeown, K., Jewell, N.P., Hooper, K., 2009. Time-trends and congener profiles of PBDEs and PCBs in California Peregrine Falcons (*Falco peregrinus*). *Environmental Science and Technology* 43 (23), 8744-51.
- Park, J.S., She, J., Holden, A., Sharp, M., Gephart, R., Souders-Mason, G., Zhang, V., Chow, J., Leslie, B., Hooper, K., 2011. High Postnatal Exposures to Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Polychlorinated Biphenyls (PCBs) via Breast Milk in California: Does BDE-209 Transfer to Breast Milk? *Environmental Science and Technology* 45, 4579-4585.

- Patandin, S., Lanting, C.I., Mulder, P.G., Boersma, E.R., Sauer, P.J., Weisglas-Kuperus, N., 1999. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *Journal of Pediatrics* 134, 33-41.
- Paumgartten, F.J.R., Cruz, C.M., Chahoud, I., Palavinskias, R., Mathar, W., 2000. PCDDs, PCDFs, PCBs, and other organochlorine compounds in human milk from Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research* 83, 293-297.
- Pérez-Maldonado, I.N., Díaz-Barriga, F., De la Fuente, H., González-Amaro, R., Calderón, J., Yáñez, L., 2004. DDT induces apoptosis in human mononuclear cells in vitro and is associated with increased apoptosis in exposed children. *Environmental Research* 94, 38–46.
- Pérez-Maldonado, I.N., Trejo, A., Ruepert, C., Jovel, R.d.C., Méndez, M.P., Ferrari, M., Saballos-Sobalvarro, E., Alexander, C., Yáñez-Estrada, L., Lopez, D., Henao, S., Pinto, E.R., Díaz-Barriga, F., 2010. Assessment of DDT levels in selected environmental media and biological samples from Mexico and Central America. *Chemosphere* 78, 1244-1249.
- Peters-Volleberg, G.W.M., De Waal, E.J., Van der Laan, J.W., 1994. Interspecies extrapolation in safety evaluation of human medicines in the Netherlands (1990-1992): practical considerations. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 20, 248-258.
- Phillips, T.M., Seech., A.G., Lee, H., Jack T. Trevors, J.T., 2005. Biodegradation of hexachlorocyclohexane (HCH) by microorganisms. *Biodegradation* 16, 363-392.
- Pirard, C., Pauw, E.D., 2007. Absorption, disposition and excretion of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in chicken. *Chemosphere* 66, 320-325.
- Polder, A., Gabrielsen, G.W., Odland, J.O., Savinova, T.N., Tkachev, A., Løken, K.B., Skaare, J.U., 2008. Spatial and temporal changes of chlorinated pesticides, PCBs, dioxins (PCDDs/PCDFs) and brominated flame retardants in human breast milk from Northern Russia. *Science of The Total Environment* 391, 41-54.
- Polder, A., Skaare, J.U., Skjerve, E., Løken, K.B., Eggesbø, M., 2009. Levels of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast milk (2002-2006), and factors that may predict the level of contamination. *Science of The Total Environment* 407, 4584-4590.
- Pozo, K., Urrutia, R., Barra, R., Mariottini, M., Treutler, H.-C., Araneda, A., Focardi, S., 2007. Records of polychlorinated biphenyls (PCBs) in sediments of four remote Chilean Andean Lakes. *Chemosphere* 66, 1911-1921.
- Purnomo, A.S., Kamei, I., Kondo, R., 2008. Degradation of 1,1,1-trichloro-2,2-bis (4-chlorophenyl) ethane (DDT) by brown-rot fungi. *Journal of Bioscience and Bioengineering* 105, 614-621.
- Quintero, J.C., Moreira, M.T., Lema, J.M., Feijoo, G., 2006. An anaerobic bioreactor allows the efficient degradation of HCH isomers in soil slurry. *Chemosphere* 63, 1005-1013.
- Qu, W., Suri, R.P.S., Bi, X., Sheng, G., Fu, J., 2010. Exposure of young mothers and newborns to organochlorine pesticides (OCPs) in Guangzhou, China. *Science of the total environment* 408, 3133-3138.
- Raab, U., Preiss, U., Albrecht, M., Shahin, N., Parlar, H., Fromme, H., 2008. Concentrations of polybrominated diphenyl ethers, organochlorine compounds and nitro musks in mother's milk from Germany (Bavaria). *Chemosphere* 72, 87-94.
- Ridolfi A., Alvarez G., Mirson D., Rabean A., Oliva S., Gonzalez D., Ochoa C., Rodríguez Girault M.E., Villamil Lépori E.C., López M.C., 2002. Residuos de Plaguicidas organoclorados en leches infantiles. *Acta Toxicológica Argentina* 10 (1), 57-63.

- Ribas-Fitó, N., Cardo, E., Sala, M., Eulàlia de Muga, M., Mazón, C., Verdú, A., 2003. Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. *Pediatrics* 111, 580-585.
- Roberts, S.C., Noyes, P.D., Gallagher, E.P., Stapleton, H.M., 2011. Species-specific differences and structure-activity relationships in the debromination of PBDE congeners in three fish species. *Environmental Science and Technology* 45, 1999-2005.
- Rodas-Ortíz, J.P., Ceja-Moreno, V., González-Navarrete, R.L., Alvarado-Mejía, J., Rodríguez-Hernández, M.E., Gold-Bouchot, G., 2008. Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls Levels in Human Milk from Chelem, Yucatán, México. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 80, 255-259.
- Rodríguez Girault, M.E., Quiroga, P.N., Álvarez, G., Olivera, N.M., Sassone, A.H., Pongelli, V., Roses, O., Bovi M.G., Tschambler, J.; Pantaleon, C., Villaamil Lepori, E., Ridolfi, A.S., 2011. XVII Congreso argentino de Toxicología. *Acta Toxicológica Argentina* 19 (Suplemento), 46.
- Rosenberg, C., Nylund, L., Aalto, T., Kontsas, H., Norppa, H., Järppinen, P., Vainio, H., 1991. Volatile organohalogen compounds from the bleaching of pulp - occurrence and genotoxic potential in the work environment. *Chemosphere* 23, 1617-1628.
- Rosenberg, C., Kontsas, H., Tornaesus, J., Mutanen, P., Järppinen, P., Vainio, H., Patterson Jr, D.G., Needham, L.L., 1995. PCDD/PCDF levels in the blood of workers at a pulp and paper mill. *Chemosphere* 31, 3933-3944.
- Ruiz, A.E., Wierna, N., Bovi Mitre, G., 2008. Plaguicidas organoclorados en leche cruda comercializada en Jujuy (Argentina). *Revista de Toxicología-Asociación Española de Toxicología* 25, 61-66.
- Ryan, J.J., Patry, B., Mills, P., Beaudoin, N., 2002. Recent trends in levels of brominated diphenyl ethers (BDEs) in human milk from Canada. *Organohalogen Compounds* 58, 173-7.
- Rylander, L., Stromberg, U., Dyremark, E., Ostman, C., Nilsson-Ehle, P., Hagmar, L., 1998. Polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to low birth weight. *American Journal of Epidemiology* 147, 493-502.
- Schade, G., Heinzow, B., 1998. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human milk of mothers living in northern Germany: Current extent of contamination, time trend from 1986 to 1997 and factors that influence the levels of contamination. *Science of The Total Environment* 215, 31-39.
- Schechter, A., Kassis, I., Pöpke, O., 1998. Partitioning of dioxins, dibenzofurans, and coplanar PCBs in blood, milk, adipose tissue, placenta and cord blood from five American women. *Chemosphere* 37, 1817-1823.
- Schechter, A., Pavuk, M., Pöpke, O., Ryan, J.J., Birnbaum, L., Rosen, R., 2003. Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) in U.S. Mothers' Milk. *Environmental Health Perspectives* 114.
- Schlummer, M., Moser, G.A., McLachlan, M.S., 1998. Digestive Tract Absorption of PCDD/Fs, PCBs, and HCB in Humans: Mass Balances and Mechanistic Considerations. *Toxicology and Applied Pharmacology* 152, 128-137.
- Schuhmacher, M., Kiviranta, H., Ruokojärvi, P., Nadal, M., Domingo, J.L., 2009. Concentrations of PCDD/Fs, PCBs and PBDEs in breast milk of women from Catalonia, Spain: A follow-up study. *Environment International* 35, 607-613.
- Sergent, T., Ribonnet, L., Kolosova, A., Garsou, S., Schaut, A., De Saeger, S., Van Peteghem, C., Larondelle, Y., Pussemier, L., Schneider, Y.-J., 2008. Molecular and cellular effects of food contaminants and secondary plant components and their plausible interactions at the intestinal level. *Food and Chemical Toxicology* 46, 813-841.

- She, J., Petreas, M.X., Visita, P., McKinney, M., Sy, F.J., Winkler, J.J., Hooper, K., Stephens, R.D., 1998. Congener-specific analysis of PCBs in human milk from Kazakhstan. *Chemosphere* 37, 431-442.
- She, J., Holden, A., Sharp, M., Tanner, M., Williams-Derry, C., Hooper, K., 2007. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in breast milk from the Pacific Northwest. *Chemosphere* 67, S307-S317.
- Shen, H., Main, K.M., Kaleva, M., Virtanen, H., Haavisto, A.M., Skakkebaek, N.E., Toppari, J., Schramm, K.W., 2005. Prenatal organochlorine pesticides in placentas from Finland: Exposure of male infants born during 1997-2001. *Placenta* 26, 512-514.
- Shen, H., Main, K.M., Virtanen, H.E., Damgaard, I.N., Haavisto, A.-M., Kaleva, M., Boisen, K.A., Schmidt, I.M., Chellakooty, M., Skakkebaek, N.E., Toppari, J., Schramm, K.-W., 2007. From mother to child: Investigation of prenatal and postnatal exposure to persistent bioaccumulating toxicants using breast milk and placenta biomonitoring. *Chemosphere* 67, 256-262.
- Shennan, D.B., Peaker, M., 2000. Transport of Milk Constituents by the Mammary Gland. *Physiological Reviews* 80, 925-951.
- Sijm, D.T.H.M., Rikken, M.G.J., Rorije, E., Traas, T.P., McLachlan, M., Peijnenburg, W.J.G.M., 2007. Transport, accumulation and transformation processes. In: van Leeuwen, C.J., Vermeire, T.G. (Eds.). *Risk Assessment of Chemicals*. Springer, Dordrecht, The Netherlands, pp. 73-158.
- Sjödin, A., Hagmar, L., Klasson-Wehler, E., Kronholm-Diab, K., Jakobsson, E., Bergman, A., 1999. Flame retardant exposure: polybrominated diphenyl ethers in blood from Swedish workers. *Environmental Health Perspectives* 8, 643-648.
- Söderström, G., Sellström, U., de Wit, C.A., Tysklind, M., 2004. Photolytic debromination of decabromodiphenyl ether (BDE 209). *Environmental Science and Technology* 38, 127-132.
- Solomon, G.M., Weiss, P.M., 2002. Chemical Contaminants in Breast Milk: Time Trends and Regional Variability. *Environmental Health Perspectives* 110, 339-347.
- Someya, M., Ohtake, M., Kunisue, T., Subramanian, A., Takahashi, S., Chakraborty, P., Ramachandran, R., Tanabe, S., 2010. Persistent organic pollutants in breast milk of mothers residing around an open dumping site in Kolkata, India: Specific dioxin-like PCB levels and fish as a potential source. *Environment International* 36, 27-35.
- Speijers, G.J.A., 1999. Precision of estimates of an ADI (or TDI or PTWI). *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 30, S87-S93.
- Stapleton, H.M., Letcher, R.J., Baker, J.E., 2004. Debromination of polybrominated diphenyl ether congeners BDE 99 and BDE 183 in the intestinal tract of the common carp (*Cyprinus carpio*). *Environmental Science and Technology* 38, 1054-1061.
- Stapleton, H.M., Kelly, S.M., Pei, R., Letcher, R.J., Gunsch, C., 2009. Metabolism of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) by human hepatocytes in vitro. *Environmental Health Perspectives* 117, 197-202.
- Storelli, M., Barone, G., Giacomini-Stuffler, R., Marcotrigiano, G., 2012. Contamination by polychlorinated biphenyls (PCBs) in striped dolphins (*Stenella coeruleoalba*) from the Southeastern Mediterranean Sea. *Environmental Monitoring and Assessment* 184, 5797-5805.
- Subramanian, A., Ohtake, M., Kunisue, T., Tanabe, S., 2007. High levels of organochlorines in mothers' milk from Chennai (Madras) city, India. *Chemosphere* 68, 928-939.
- Sudaryanto, A., Kunisue, T., Kajiwara, N., Iwata, H., Adibroto, T.A., Hartono, P., Tanabe, S., 2006. Specific accumulation of organochlorines in human breast milk

- from Indonesia: Levels, distribution, accumulation kinetics and infant health risk. *Environmental Pollution* 139, 107-117.
- Sudaryanto, A., Kajiwara, N., Takahashi, S., Muawanah, Tanabe, S., 2008. Geographical distribution and accumulation features of PBDEs in human breast milk from Indonesia. *Environmental Pollution* 151, 130-138.
- Sun, S., Zhao, J., Leng, J., Wang, P., Wang, Y., Fukatsu, H., Liu, D., Liu, X., Kayama, F., 2010. Levels of dioxins and polybrominated diphenyl ethers in human milk from three regions of northern China and potential dietary risk factors. *Chemosphere* 80, 1151-1159.
- Szyrwinska, K., Lulek, J., 2007. Exposure to specific polychlorinated biphenyls and some chlorinated pesticides via breast milk in Poland. *Chemosphere* 66, 1895-1903.
- Tanabe, S., Kunisue, T., 2007. Persistent organic pollutants in human breast milk from Asian countries. *Environmental Pollution* 146, 400-413.
- Tasdemir, Y., Odabasi, M., Vardar, N., Sofuoglu, A., Murphy, T.J., Holsen, T.M., 2004. Dry deposition fluxes and velocities of polychlorinated biphenyls (PCBs) associated with particles. *Atmospheric Environment* 38, 2447-2456.
- Tashiro, S., Matsumura, F., 1978. Metabolism of trans-nonachlor and related chlordane components in rat and man. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 7, 113-127.
- Terrones, M.C, Llamas, J., Jaramillo, F., Espino, M.G, Leon, F., 2000. DDT y plaguicidas relacionados presentes en la leche materna y otros tejidos de mujeres sanas con embarazos de término. *Ginecología y Obstetricia México* 68, 97-104.
- Thomsen, C., Stigum, H., Froshaug, M., Broadwell, S.L., Becher, G., Eggesbo, M., 2010. Determinants of brominated flame retardants in breast milk from a large scale Norwegian study. *Environment International* 36, 68-74.
- Thuresson, K., Bergman, A., Jakobsson, K., 2005. Occupational exposure to commercial decabromodiphenyl ether in workers manufacturing or handling flame-retarded rubber. *Environmental science and technology* 39, 1980-1986.
- Thuresson, K., Höglund, P., Hagmar, L., Sjödin, A., Bergman, Å., Jakobsson, K., 2006. Apparent Half-Lives of Hepta- to Decabrominated Diphenyl Ethers in Human Serum as Determined in Occupationally Exposed Workers. *Environmental Health and Perspectives* 114, 176-181
- Todaka, T., Hirakawa, H., Kajiwara, J., Onozuka, D., Sasaki, S., Miyashita, C., Yoshioka, E., Yuasa, M., Kishi, R., Iida, T., Uchi, H., Furue, M., 2011. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from pregnant women in Sapporo City, Japan. *Chemosphere* 85, 1694-1700.
- Toft G., Hagmar L., Giwercman A., Bonde J.P, 2004. Epidemiological evidence on reproductive effects of persistent organochlorines in humans. *Reproductive Toxicology* 19, 5-26.
- Toms, L.-M.L., Guerra, P., Eljarrat, E., Barceló, D., Harden, F.A., Hobson, P., Sjödin, A., Ryan, E., Mueller, J.F., 2012. Brominated flame retardants in the Australian population: 1993-2009. *Chemosphere* 89, 398-403.
- Tue, N.M., Sudaryanto, A., Minh, T.B., Nhat, B.H., Isobe, T., Takahashi, S., Viet, P.H., Tanabe, S., 2010. Kinetic differences of legacy organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Vietnamese human breast milk. *Chemosphere* 81, 1006-1011.
- Trapp, S., Ma Bommholtz, L., Legind, C.N., 2008. Coupled mothers child model for bioaccumulation of POPs in nursing infants. *Environmental Pollution* 156, 90-98.

- Tsydenova, O.V., Sudaryanto, A., Kajiwara, N., Kunisue, T., Batoev, V.B., Tanabe, S., 2007. Organohalogen compounds in human breast milk from Republic of Buryatia, Russia. *Environmental Pollution* 146, 225-232.
- UNEP, 1995. Decision 18/32 of the UNEP Governing Council: Persistent Organic Pollutants. www.chem.unep.ch/pops/indxhtmls/gc1832en.html
- UNEP, 1997. Convenio de Estocolmo.
- UNEP, 2007. Risk profile on beta hexachlorocyclohexane. Report of the Persistent Organic Pollutants Review Committee on the work of its third meeting. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants Persistent Organic Pollutants Review Committee, Geneva, Switzerland.
- UNEP, 2008. Global status of DDT and its alternatives for use in vector control to prevent disease. Stakeholders' Meeting to review the interim report for the establishment of a global partnership to develop alternatives to DDT. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. Geneva, 3–5 November 2008.
- UNEP, 2010. The nine new POPs. Secretariat of the Stockholm Convention United Nations Environment Programme, International Environment House. Geneva, Switzerland.
- US EPA, 2007. Integrated Risk Information System. www.epa.gov/iris
- van den Berg, M., Birnbaum, L.S., Denison, M., De Vito, M., Farland, W., Feeley, M., Fiedler, H., Hakansson, H., Hanberg, A., Haws, L., Rose, M., Safe, S., Schrenk, D., Tohyama, C., Tritscher, A., Tuomisto, J., Tysklind, M., Walker, N., Peterson, R.E., 2006. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicological Sciences* 93, 223-241.
- van Oostdam, J., Gilman, A., Dewailly, E., Usher, P., Wheatley, B., Kuhnlein, H., Neve, S., Walker, J., Tracy, B., Feeley, M., Jerome, V., Kwavnick, B., 1999. Human health implications of environmental contaminants in Arctic Canada: a review. *The Science of The Total Environment* 230, 1-82.
- Villaamil Lepori, E., Ridolfi, A., Álvarez, G., Rodríguez Girault, M.E., 2006. Residuos de plaguicidas organoclorados en leches infantiles y productos lácteos y su evaluación de riesgo. *Acta Toxicológica Argentina* 14, 55-59.
- Waliszewski S.M., Aguirre A.A., Infanzon R.M., Benitez A., Rivera J., 1999. Comparison of organochlorine pesticide levels in adipose tissue and human milk of mothers living in Veracruz, Mexico. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 62, 685–690.
- Waliszewski, S.M., Melo-Santiesteban, G., Villalobos-Pietrini, R., Gomez-Arroyo, S., Amador-Muñoz, O., Herrero-Mercado, M., Carvajal, O., 2009. Breast milk excretion kinetic of *b*-HCH, *pp'*DDE and *pp'*DDT. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 83, 869-873.
- Walker, R., 1998. Toxicity testing and derivation of the ADI. *Food additives and contaminants* 15, 6-10.
- Walkowiak, J., Wiener, J.A., Fastabend, A., Heinzow, B., Kramer, U., Schmidt, E., 2001. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 348, 1602-1607.
- Wang, S.-L., Lin, C.-Y., Leon Guo, Y., Lin, L.-Y., Chou, W.-L., Chang, L.W., 2004. Infant exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and biphenyls (PCDD/Fs, PCBs)-correlation between prenatal and postnatal exposure. *Chemosphere* 54, 1459-1473.
- Wang, Y.F., Wang, S.L., Chen, F.A., Chao, H.A., Tsou, T.C., Shy, C.G., Pöpke, O., Kuo, Y.M., Chao, H.R., 2008. Associations of polybrominated diphenyl ethers

- (PBDEs) in breast milk and dietary habits and demographic factors in Taiwan. *Food and Chemical Toxicology* 46, 1925-1932.
- Wang, D., Shelver, W.L., Atkinson, S., Mellish, J., Li, Q.X., 2010. Tissue Distribution of Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides and Potential Toxicity to Alaskan Northern Fur Seals Assessed Using PCBs Congener Specific Mode of Action Schemes. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 58, 478-488.
- Wang, Y., Luo, C., Li, J., Yin, H., Li, X., Zhang, G., 2011. Characterization of PBDEs in soils and vegetations near an e-waste recycling site in South China. *Environmental Pollution* 159, 2443-2448.
- Watanabe, I., Sakai, S., 2003. Environmental release and behavior of brominated flame retardants. *Environment International* 29, 665-682.
- Wen, Y., He, J., Liu, X., Li, J., Zhao, Y., 2012. Linear and non-linear relationships between bioconcentration and hydrophobicity: Theoretical consideration. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 34, 200-208.
- WHO, 1995. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. WHP Technical Report Series. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- WHO, 2007. Fourth WHO-Coordinated Survey of Human Milk for Persistent Organic Pollutants in Cooperation with UNEP. Guidelines for Developing a National Protocol. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- WHO, 2008. Global status of DDT and its alternatives for use in vector control to prevent disease. Stakeholders' Meeting to review the interim report for the establishment of a global partnership to develop alternatives to DDT. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. Geneva, Switzerland.
- WHO/FAO, 2005. Joint meeting of the panel of experts on pesticide residues. www.who.int/ipcs/publications/impr/en/
- Wingfors, H., Seldén, A.I., Nilsson, C., Haglund, P., 2006. Identification of markers for PCB exposure in plasma from Swedish construction workers removing old elastic sealants. *Annals of Occupational Hygiene* 50, 65-73.
- Wong, M.H., Leung, A.O.W., Chan, J.K.Y., Choi, M.P.K., 2005. A review on the usage of POP pesticides in China, with emphasis on DDT loadings in human milk. *Chemosphere* 60, 740-752.
- Wu, W.Z., Xu, Y., Schramm, K.W., Kettrup, A., 1997. Study of sorption, biodegradation and isomerization of HCH in stimulated sediment/water system. *Chemosphere* 35, 1887-1894.
- Yamada, S., Naito, Y., Funakawa, M., Nakai, S., Hosomi, M., 2008. Photodegradation fates of cis-chlordane, trans-chlordane, and heptachlor in ethanol. *Chemosphere* 70, 1669-1675.
- Yu, Y.-X., Huang, N.-B., Zhang, X.-Y., Li, J.-L., Yu, Z.-Q., Han, S.-Y., Lu, M., Van de Wiele, T., Wu, M.-H., Sheng, G.-Y., Fu, J.-M., 2011. Polybrominated diphenyl ethers in food and associated human daily intake assessment considering bioaccessibility measured by simulated gastrointestinal digestion. *Chemosphere* 83, 152-160.
- Zhang, L., Li, J., Zhao, Y., Li, X., Yang, X., Wen, S., Cai, Z., Wu, Y., 2011. A national survey of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and indicator polychlorinated biphenyls (PCBs) in Chinese mother's milk. *Chemosphere* 84, 625-633.
- Zhou, P., Wu, Y., Yin, S., Li, J., Zhao, Y., Zhang, L., Chen, H., Liu, Y., Yang, X., Li, X., 2011. National survey of the levels of persistent organochlorine pesticides in the breast milk of mothers in China. *Environmental Pollution* 159, 524-531.
- Zietz, B.r.P., Hoopmann, M., Funcke, M., Huppmann, R., Suchenwirth, R., Gierden, E., 2008. Long-term biomonitoring of polychlorinated biphenyls and organochlorine

pesticides in human milk from mothers living in northern Germany. International Journal of Hygiene and Environmental Health 211, 624-638.

Zumbado, M., Goethals, M., Alvarez-León, E.E., Luzardo, O.P., Cabrera, F., Serra-Majem, L., Domínguez-Boada, L., 2005. Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Islands (Spain). Science of the total environment 339, 49-62.

<http://www.imf.org>

<http://www.ccbasilea-crestocolmo.org.uy/>

<http://www.pops.int>

<http://www.chem.unep.ch/pops>

www.chem.unep.ch/gmn