

PLAGUICIDAS PERSISTENTES

Nicolás Olea y Mariana F. Fernández

Laboratorio de Investigaciones Médicas, Hospital Clínico Universidad de Granada, 18071 Granada

Resumen

El desarrollo agrícola ha propiciado la utilización de sustancias químicas de nueva síntesis que entraron en la formulación de mezclas con actividad biocida empleadas para combatir las plagas que afectan a los vegetales. La exposición humana y animal a estos compuestos es un hecho bien documentado, que excede el marco de la actividad laboral y afecta a la población general debido a la extensión medio ambiental y alimentaria del residuo de tales compuestos químicos. A este fenómeno se une tanto el empleo de carácter farmacológico de algunos principios activos, como la persistencia medioambiental de sustancias no utilizadas en la actualidad, pero empleadas en el pasado. Las consecuencias sobre la salud humana de esa exposición empiezan ahora a evidenciarse, cuando más de una generación ha sufrido ese acoso medioambiental. El principio de precaución, defendido por la Unión Europea, debería dirigir cualquier intervención preventiva que permita reducir el riesgo de exposición a plaguicidas persistentes en poblaciones especialmente sensibles por las consecuencias negativas que puedan tener sobre su salud.

Introducción

En el transcurso de los últimos 150 años el hombre ha fabricado muy diversos compuestos químicos con objeto de satisfacer las necesidades crecientes del desarrollo tecnológico y mejorar su calidad de vida. Desde el inicio de la revolución industrial, se estiman en más de 120.000 las sustancias químicas de nueva síntesis y los subproductos derivados de éstas producidos por la actividad humana, censo que se incrementa día a día y que parece no tener fin si se considera que se incorporan a la lista cerca de 2.000 nuevos compuestos cada año.

El entorno en el que se desarrolla la vida humana no es ajeno a la actividad del hombre. En el caso de la liberación ambiental de las nuevas sustancias químicas, tanto el ambiente físico como los seres vivos resultan fácilmente expuestos, ya sea en el momento de su fabricación, a través de los procesos de distribución y uso o, por último, durante la degradación medioambiental de esas sustancias. Las consecuencias de la interacción entre los seres vivos y muchos de esos compuestos

no son bien conocidas, pero se ha advertido sobre la peligrosidad de algunos de ellos y se han sugerido medidas precautorias para disminuir la exposición, especialmente para aquellos que son difícilmente degradados y persisten en el medio durante años.

Pesticidas, plaguicidas, fitosanitarios y “productos que protegen la cosecha”.

Se ha manifestado frecuentemente que la mecanización y el uso de compuestos químicos ha supuesto un beneficio sustancial en la producción agrícola. Se dice que gracias al empleo de plaguicidas, herbicidas y fertilizantes, las cosechas se han visto incrementadas significativamente y las pérdidas en la producción se han reducido de forma espectacular (Hotchkiss 1992). Se sostiene que es indudable el gran beneficio derivado del empleo de los plaguicidas en los programas de salud y en la lucha contra enfermedades transmitidas por vectores o con huéspedes intermediarios (Maroni y col., 1993). Pero también se ha señalado el riesgo potencial para la vida animal y humana derivado de la exposición continuada a compuestos químicos diseñados como biocidas (Longnecker y cols., 1997).

La era de los plaguicidas químicos comenzó en el siglo pasado cuando se desarrollaron los sulfuros y se les encontró una aplicación práctica como fungicidas. Posteriormente fueron los compuestos arsenicales los que se emplearon para el tratamiento de las plagas de insectos en la producción agrícola. En ambos casos se trataba de sustancias de una elevada toxicidad lo que limitó su empleo generalizado. Fue en 1940 cuando aparecieron en el mercado los primeros pesticidas organoclorados que tienen su máximo exponente en el dicloro difenil tricloroetano o DDT. Desde entonces se han empleado tanto en los tratamientos agrícolas como en el control de plagas vehiculizadas por insectos portadores.

Ya que, en principio, estos organoclorados presentaban baja toxicidad, su uso se vio enormemente favorecido y ocuparon una posición dominante entre los plaguicidas químicos de nueva síntesis. Inicialmente, la persistencia de estos productos se consideró como una cualidad excepcional ya que el efecto biocida duraba largo tiempo en el medio de aplicación. Con posterioridad, se pusieron de manifiesto los inconvenientes de este comportamiento ya que la alta lipofilidad junto con la estabilidad química resultan en una gran persistencia medioambiental y en una exacerbación de los efectos biológicos indeseables (Dich et al., 1997).

El DDT había sido sintetizado en 1874 por Zeidler, quien descubrió sus propiedades físico-químicas. Sin embargo, sus propiedades insecticidas no fueron descubiertas hasta 1940 por Müller momento en que comenzó su utilización masiva para usos agrícolas. DDT también se utilizó ampliamente durante la Segunda Guerra mundial por su actividad contra insectos-vectores responsables de la diseminación del tifus.

DDT es una molécula rígida y liposoluble con una su vida media de aproximadamente 100 años (Derache, 1990). Se acumula en los tejidos grasos de

los seres vivos y sufre un proceso de biomagnificación importante a lo largo de toda la cadena alimentaria. Posee una bajísima tensión de vapor y una volatilidad muy escasa, lo que unido a su poca sensibilidad a la luz ultravioleta explica su notable persistencia en el medio ambiente. Su uso está prohibido en la mayoría de los países industrializados aunque los países en desarrollo aún lo utilizan, principalmente para el control de la malaria. Esta aplicación justifica, por sí sola, el hecho de que la producción mundial de DDT hoy día sea mayor que en pasado (Miller y cols., 1995).

La vida autorizada del DDT fue de treinta años, si se cuenta desde su comercialización hasta el fin de su empleo legal, tiempo excesivamente largo para un compuesto que ha demostrado ser persistente y bioacumulable. Durante este tiempo el acúmulo del pesticida en suelos, acuíferos y en la cadena alimentaria ha sido muy importante de tal manera que no hay hoy día población humana que no contenga niveles significativamente importantes de DDT y sus derivados en grasas y tejido adiposo.

Por importante que sea el uso histórico de DDT y su residuo medioambiental, lo cierto es que DDT no es más que un ejemplo de una gran familia de plaguicidas organoclorados que comparten muchas características comunes. En la literatura científica se encuentran numerosos trabajos en los que se hace referencia al carácter persistente y bioacumulable de compuestos pesticidas organoclorados como el dicofol o keltano, clordecona o kepona, dieldrin, aldrín, endrín, clordano, metoxicloro, heptacloro, mirex, toxafeno, lindano o gamma-hexaclorociclohexano (HCH) y endosulfán. La Tabla I recoge algunos de estos compuestos con un interés toxicológico particular.

La mayoría de los países industrializados tiene prohibida, hoy día, la utilización de muchos de estos compuestos, sin embargo, al igual que ocurría con DDT, debido a su persistencia en los medios naturales y su lipofilia, pueden encontrarse aún en cualquier ser vivo y en cualquier parte del planeta, y aun en aquellos individuos no expuestos de forma directa, si no a través del residuo contenido en otros individuos que le sirven de alimentación y de soporte.

A pesar de la regulación estricta del grupo de plaguicidas organoclorados, existe un mercado para los organoclorados ya sea porque su uso está restringido a aplicaciones específicas o porque extrañamente no se han clasificado bajo esta denominación genérica. Tal es el caso del endosulfán, cuyo empleo en los países del sur de Europa lo sitúa en las más altas cotas de ventas o del lindano cuyo empleo está restringido pero no abolido y que ha encontrado aplicaciones farmacéuticas en preparados empleados para el tratamiento de piojos y sarna.

Relegados a un segundo lugar los organoclorados, los principales plaguicidas utilizados hoy día en los países desarrollados pertenecen al grupo de los organofosforados, carbamatos y piretroides. Se trata de compuestos químicos con una vida media mucho más corta que los organoclorados, de tal manera que son menos persistentes y no se acumulan en el tejido adiposo. A estos se unen nuevos

compuestos que se desarrollan por la industria química de síntesis, la cual, como declaró recientemente uno de sus portavoces, se encuentra comprometida con el desarrollo sostenible en la producción agrícola. De hecho, la extensión de este compromiso ha traído consigo una polémica entre industria, reguladores, medio ambientalistas y científicos que parece no haber hecho más que empezar (Duran y cols., 1998).

Fuentes de exposición humana a plaguicidas persistentes.

El uso de plaguicidas en la agricultura, y especialmente en técnicas intensivas, es un caso de particular interés en lo referente a la exposición humana a sustancias químicas, tanto laboral y ambiental como de población general expuesta al residuo químico contenido en los alimentos. Se entiende por residuo de plaguicida, aquellas sustancias concretas que se encuentran en los alimentos, los productos agrícolas o los piensos como resultados del uso del plaguicida. El término incluye tanto los derivados del plaguicida, como los productos de conversión, los metabolitos, los productos de reacción y las impurezas que se consideran de importancia toxicológica (OMS, 1990).

Los Organismos Internacionales, como la FAO (Organización para la Agricultura y la alimentación) y la OMS (Organización Mundial de la Salud), han establecido los niveles máximos admisibles respecto a la ingestión de plaguicidas en función de la toxicidad del producto activo y a la proporción del alimento en la dieta normal. Una vez establecidos los niveles máximos admisibles, las autoridades nacionales son las encargadas de establecer una legislación apropiada y vigilar cuidadosamente los límites máximos de los residuos de los plaguicidas mediante controles analíticos adecuados.

Incluso cuando los plaguicidas se aplican estrictamente de conformidad con las prácticas agrícolas correctas, los residuos quedan en los alimentos, suelos y agua, y entran en la cadena alimentaria. El ejemplo más notable de esta entrada en la cadena alimentaria son los pesticidas organoclorados, cuyo consumo en el medio agrícola ha provocado que la presencia medioambiental de estos compuestos sea muy frecuente. En aquellos trabajos en los que se ha buscado expresamente la persistencia de los pesticidas organoclorados como contaminantes de alimentos, agua, aire o suelos se ha puesto de manifiesto que hoy en día estos compuestos ocupan uno de los primeros lugares en cuanto a concentración y porcentaje de muestras positivas.

La exposición de los seres vivos a los pesticidas organoclorados es generalizada, ya que se encuentran repartidos por todo el mundo, como consecuencia de un empleo generalizado, debido a una baja degradabilidad y debido a que son transportados a otros lugares por el aire, el agua y a que se bioacumulan en la cadena trófica. En España es relativamente abundante la bibliografía científica que recoge estos extremos.

Por ejemplo, en los estudios de calidad del aire que se han realizado en dos zonas bien diferenciadas, el Parque Nacional de Ordesa y Monteperdido y un vertedero industrial en Sabiñánigo (Nerin y cols., 1996) el endosulfán junto con lindano, alfa-HCH y el hexaclorobenceno (HCB), fueron encontrados en todas las muestras tomadas en el Parque Nacional en concentraciones comprendidas entre 70 y 3076 pg/metro cúbico.

En otro estudio, los isómeros del HCH, junto con otros organoclorados como el heptacloro, dieldrín y aldrín, clordano y el DDT y sus metabolitos fueron medidos a lo largo del curso del río Guadalquivir, encontrándose tanto en el agua como en el sedimento en concentraciones que alcanzaban los 0.42 ug/L para algunos de ellos. Espigares y cols. (1987) autores del trabajo, sugieren que las aguas del río no son aptas para el consumo humano y que los sistemas de depuración son ineficaces para eliminar el residuo de los plaguicidas persistentes.

Si estos plaguicidas han podido ser encontrados en el aire de un espacio natural y como contaminantes en los grandes cursos de agua, no es de extrañar que sean contaminantes habituales en núcleos rurales y que haya riesgo de exposición de la población que ahí reside y trabaja. Investigaciones recientes han establecido las curvas de disipación del lindano y de tres isómeros del endosulfán en el aire de los invernaderos (Vidal y cols., 1996) y la absorción del pesticida en las láminas de plástico utilizados para cubrir los suelos agrícolas (Nerin y cols., 1996). Es interesante hacer notar que en este último trabajo se demuestra como una vez absorbido, el endosulfán permanece en el plástico sin que sufra ningún proceso de degradación, hecho que debe atraer la atención sobre el interés en el proceso de reciclado de plásticos y la manipulación de este material contaminado. Otros estudios han demostrado que el endosulfán es el pesticida más frecuentemente encontrado en el análisis de aguas superficiales realizado en Almería (Fernández Alba y cols., 1998) y en la Comunidad Valenciana (Hernández y cols., 1996). En Almería, los estudios de vigilancia llevados a cabo en tierras de labor sirvieron para demostrar la presencia y cuantificar la concentración ambiental del endosulfán alfa, beta y sulfato que se mueve en el amplio rango de 0.5-540 ng/l (Penuela y Barceló, 1998).

Durante los últimos años, ha merecido también especial atención por parte de los científicos, el estudio de la exposición a los pesticidas organoclorados a través de la alimentación. Muchos son los estudios realizados para la determinación de la cantidad de pesticidas en diferentes alimentos y es interesante constatar el cambio en los patrones de presentación según se progresa con las restricciones de aquellos en los que se ha demostrado su toxicidad. Por ejemplo, en los años 70, se realizó un estudio en el que se determinaron los niveles medios de residuos de plaguicidas para los principales grupos de comida de la dieta media española (Carrasco y cols., 1976). Los plaguicidas que se detectaron con más frecuencia fueron DDT y HCB. Los niveles más altos de pesticidas fueron encontrados en tocino, recordando la afinidad de estos compuestos por el tejido graso. También se calculó

una media diaria de consumo de plaguicidas que fue de 78 ug DDT, una suma que incluía residuos de o,p'-DDT, p,p'-DDT, y p,p'-DDE, y 13.8 ug de gamma-BHC.

Otros estudios más recientes, han demostrado el cambio en la frecuencia de presentación de los plaguicidas, como es el trabajo realizado en diferentes comidas de la dieta aragonesa (Lazaro-R y cols., 1996), en los que la prevalencia decreciente ordena los pesticidas en gamma-HCH (21%), DDT (13.2 %), HCB (10.3%) hasta endosulfán (0.4 %). El 90 % de la contaminación detectada se encontró en alimentos ricos en grasa. También en este mismo año, Urieta (1996) y colaboradores realizaron un estudio en el País Vasco analizando un total de 160 muestras de alimentos de las cuales resultaron positivas un 21% para DDE, que fue encontrado en pescado, huevos, productos lácteos; un 17 % para HCH, que fue encontrado en leche y productos lácteos, carne, cereales, huevos, niveles altos en pan; y, por último, un 15% para el HCB, que fue encontrado en huevos, carne, y productos lácteos.

El mismo tipo de pesticidas fueron encontrados en otros alimentos, demostrándose que el 83 % de las muestras de cordero contenían DDT, mientras que el HCB y el HCH fueron detectados en el 100% de las muestras de cordero y cerdo (Herrera y cols., 1996). En otros estudios, en lo que se pretendía investigar, no sólo los residuos existentes en determinados productos cárnicos (salchichas, jamón), sino también la influencia del procesamiento en la degradación del pesticida, Arino (1995) observó que después del tratamiento de curación las concentraciones de DDE no sufrían ninguna variación. En otro trabajo con el mismo objetivo, se obtuvo un resultado parecido, el proceso tecnológico de curación no ejerce un efecto significativo sobre los residuos de pesticidas en salchichas (Bayarri y cols., 1998).

El hígado animal y los productos lácteos han sido señalados como las principales fuentes de exposición alimentaria a organoclorados en humanos, cifrándose entre un 60-85 % del consumo diario (Herrera A y cols., 1996). Esta investigación viene a corroborar la idea de que los organoclorados se acumulan en la fracción lipídica de los alimentos y que es la grasa la principal fuente de exposición. Dentro de este grupo de alimentos destaca la leche debido a que forma parte importante de la dieta infantil. Los residuos de organoclorados son ingeridos con la alimentación del ganado, éstos se acumulan en el tejido graso y son en parte expulsados en la grasa de la leche. En la leche de oveja sin cocer, se han encontrado diferentes pesticidas organoclorados, siendo el porcentaje más alto de incidencia para el lindano, seguido de alpha-HCH y aldrín y el mayor nivel residual fue para alpha-HCH. (Losada-A y cols., 1996). En leche pasteurizada, se ha visto que la mayoría de las muestras contenía uno de los isómeros del grupo HCH y el 13% de las muestras analizadas exceden el límite máximo de residuo recomendado por la UE (Martínez y cols., 1997). La manteca también ha sido objeto de estudio y se ha comparado la cantidad de plaguicidas contenidos en estos derivados lácteos españoles y otros países europeos (Badía-Vila y cols. 2000). Los resultados muestran que ambos grupos de muestras tienen el mismo tipo de plaguicidas independientemente de su

procedencia, pero, las muestras españolas presentaban unas concentraciones más altas. Esto era especialmente significativo en el caso del lindano (valores medios 11.6 vs. 3.0 ng/peso húmedo), HCB (6.4 vs. 0.5) y beta-HCH (3.1 vs.1.2).

También son frecuentes los estudios encaminados a investigar el residuo de pesticidas en los alimentos vegetales, ya que se exige un control estricto en la producción agrícola (Report EU, 2001). Entre ellos destacamos aquellos que investigan la presencia de organoclorados en vegetales: Tomates y habas verdes en los invernaderos (Valenzuela y cols., 1999), lechugas, tomates y habichuelas verdes (Viana y cols., 1996), cítricos (Gil García y cols., 1997), e incluso vino (García Repetto y cols., 1996).

Precisamente, el informe anual de la UE referido anteriormente (Report EU, 2001) llama la atención sobre la frecuencia de muestras vegetales con residuo del plaguicida endosulfán, ya que este se encuentra en más del 16% de las muestras aunque sus valores rara vez superan los límites máximos de residuo establecidos.

Exposición humana a plaguicidas persistentes

Los estudios que se han comentado son una muestra de la realidad de la exposición ambiental a plaguicidas persistentes y si bien la mayoría de las muestras no exceden los niveles permitidos de residuo impuestos por la UE y organismos nacionales, dos observaciones deben ser tenidas en cuenta a la hora de analizar el riesgo para la salud humana: i) estos compuestos ingeridos mediante alimentos, agua, o aire, son persistentes y bioacumulables en el organismo debido a su carácter lipofílico, lo que les da un carácter acumulativo y, por tanto, una vida media larga en los tejidos, ii) los criterios de establecimiento de los límites máximos de residuo y dosis máxima admisible deben ser revisados a la baja siempre que nueva evidencia toxicológica venga a llenar vacíos en nuestro conocimiento.

Parece estar consensuado que la exposición a plaguicidas persistentes no tiene por que ser de idéntico significado y repercusión sobre todos y cada uno de los individuos expuestos. De hecho, se ha sugerido que la edad del individuo en el momento de la exposición es crítica para el desarrollo de las alteraciones derivadas. Destaca como un momento crítico en cuanto efecto biológico, entre todas las fases de la vida del individuo, las etapas embrionaria, fetal y la primera infancia. Se cree que la exposición uterina, transplacentaria tiene consecuencias de tal magnitud que difícilmente se sospecharía en estudios realizados sobre individuos adultos.

Como forma de exposición inadvertida a los pesticidas, durante un periodo crítico, parece coincidir con el desarrollo pre y perinatal del individuo. El acúmulo de plaguicidas en tejido graso durante la vida de la madre puede suponer una fuente importante de exposición para el hijo, tanto durante la gestación como a través de la lactancia (Olea et al., 1996; Martínez Montero y cols., 1993). Sólo esta vía de exposición placentaria y leche materna es capaz de explicar los niveles de algunos plaguicidas detectados en grasa de niños de corta edad (Olea et al., 1999, López-Navarrete, 2000, Jiménez, 2000).

Los estudios de exposición profesional se han centrado en la investigación de algún compuesto de especial interés por el volumen de producción o la frecuencia de empleo. Este es el caso del estudio de la exposición de trabajadores agrícolas a través de la medida de la excreción urinaria del endosulfán (Arrebola y cols., 1999). Tanto endosulfán alfa como beta fueron encontrados en la orina en concentraciones situadas entre 2239 y 5368 pg/ml. Los estudios de exposición a plaguicidas en el área de agricultura intensiva almeriense no son nuevos y se mueven entre la medida de la excreción de los compuestos químicos y sus metabolitos y la estimación de los cambios clínicos y bioquímicos objetivados (Parrón y cols., 1996). Muestras de sangre y tejido adiposo humano, tomados de individuos provenientes de esta misma áreas geográfica donde se ha desarrollado la agricultura intensiva, son motivo frecuente de estudio con objeto de investigar la impregnación interna de la población con el residuo de diversos plaguicidas y el riesgo de padecimiento de enfermedades tumorales (Rivas y cols., 2001) o malformaciones (López Navarrete, 2000).

La exposición de la población general establecida en áreas eminentemente agrícolas ha sido también documentada. Por ejemplo, en la población infantil de Murcia y Granada se encontró el residuo de endosulfán y algunos metabolitos en el 40% y 30% de las muestras de grasa analizadas, respectivamente. Es sorprendente, por otra parte, que al residuo de este pesticida le acompañan otros de compuestos químicos cuyo uso fue prohibido hace décadas (Molina Carrasco, 1994; Olea y cols., 1999).

El resultado más llamativo de algunos estudios dedicados a investigar las concentraciones de compuestos organoclorados en el tejido, sangre y otros fluidos, de la población en general, es que las concentraciones de muchos de los pesticidas que se encuentran acumulados en las personas, son mayores en la población española que en la de otros países. Por ejemplo, mientras que el promedio de p,p'-DDE y de HCB encontrado en pacientes con cáncer de páncreas fue de 2730 y 1610 ng/g lípido en España, el promedio fue de 2054 y 28, respectivamente, en San Francisco (Porta M, 1999; Hoppin JA, 2000). En un estudio de cáncer de mama (van Veer et al., 1998), realizado en cinco ciudades europeas, los niveles de p,p'-DDE en pacientes colectadas en Málaga resultaron ser 3.34 ug/g de media en tejido adiposo, claramente superiores a las descritas para las otras cuatro ciudades de referencia (Berlín, Zurich, Coleraine, Zeist). Las concentraciones de HCB en un estudio de Ferrer y colaboradores (1992), llevado a cabo en Zaragoza durante los años 1988-1999, fue de 2.95 ug/g, en el estudio llevado a cabo en Cataluña entre los años 1985-88 (Gómez et al. 1993) fue de 2.99 ug/g, en un estudio de Barcelona entre 1987-88 (Gómez y cols., 1991 y 1993) fue de 2.42 ug/g, y por último en un estudio llevado a cabo en Navarra en 1991 (Gómez et al. 1995) se alcanzaron valores de 3.37 ug/g. Se ha tratado de justificar este alto nivel de residuo porque el HCB fue usado en España como fungicida, se encontraba como impureza de otros pesticidas, y es un subproducto de algunos procedimientos industriales (Herrero y cols., 1999; Tofigueras y cols., 1997).

Asociación entre exposición y efecto

La exposición humana a los plaguicidas persistentes es un hecho bien documentado durante los últimos treinta años, si bien sus consecuencias empiezan a entrecruzarse ahora en que más de una generación ha sufrido ese acoso medioambiental. Las consecuencias a largo plazo de la exposición a plaguicidas se manifiestan sobre el desarrollo y la funcionalidad de diferentes órganos y sistemas y abarca desde alteraciones neurológicas, reproductivas, endocrinas e inmunológicas, fracasos funcionales y alteraciones del comportamiento a la aparición de tumores (Olea y cols., 1996; Parrón y cols. 1996).

Los riesgos asociados a los plaguicidas dependen de los niveles de exposición por lo que hay que considerar dos colectivos humanos bien definidos. Por una parte, la población en general, expuesta a niveles bajos como consecuencia de la contaminación de aire, aguas y alimentos. Por otra, los trabajadores de la industria química que los produce y los agricultores que los aplican, que se encuentran expuestos ocupacionalmente a niveles relativamente altos y es más fácil determinar el riesgo real asociado puesto que es más fácil categorizar la exposición.

Las intoxicaciones agudas por plaguicidas están bien documentadas. El excelente trabajo de Martín Rubí y cols (1996), por ejemplo, recoge los casos de envenenamiento que fueron atendidos en el hospital de Torrecárdenas en Almería y que necesitaron hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se trata del análisis de 506 casos de intoxicación en los que el responsable más frecuente fue un pesticida organofosforado (Metamidofos, clorpirifos y paratión), que desencadenó un cuadro de síntomas colinérgicos -broncorrea, temblores y fasciculaciones, depresión respiratoria y pérdida de conciencia. Tan solo se produjeron un 5% de defunciones. Este trabajo es una buena representación de lo que ocurre en áreas de agricultura intensiva, el trabajador percibe el riesgo de exposición a plaguicidas y lo relaciona con la actividad profesional y la exposición aguda, pero tiene una gran dificultad para asignar un efecto nocivo a largo plazo resultante de una exposición crónica.

Frente a la información, relativamente rica, de los efectos agudos de los plaguicidas obtenida del estudio detallado de casos de intoxicación generalmente de trabajadores profesionalmente expuestos, llama la atención la parquedad de datos sobre los efectos profesionales a largo plazo. Lo cierto es que los efectos tardíos de la exposición a plaguicidas son más sutiles en cuanto a presentación y, por tanto, es más difícil establecer una relación de causalidad entre un único agente químico, o una práctica agrícola concreta, y la aparición de un efecto nocivo o enfermedad. A este respecto, es sin lugar a dudas, la demostración real de exposición el primer paso que cualquier estudio debe enfrentarse. La confirmación del uso de un plaguicida, su concentración medio ambiental --aérea, en suelo, en

aguas o en alimentos-- y el contenido en el organismo humano son tres escalones de igual mérito a la hora de investigar la exposición.

A pesar de las dificultades, son frecuentes los estudios en los que se ha intentado establecer una relación de causalidad entre la exposición crónica a los compuestos químicos y algunas enfermedades particulares. Tal es caso de los trabajos que se han centrado en el estudio de la actividad disruptora del sistema endocrino atribuido a algunos plaguicidas persistentes (Olea y cols., 1996). El trabajo de Rita y cols. (1987) asociaron los plaguicidas persistentes DDT, lindano, y dieldrín al incremento de la tasa de abortos y la disminución de la fertilidad en trabajadores expuestos y los trabajos de Hannon en Puerto Rico (Hannon y col., 1987) asociaron la exposición a DDT y PCBs y la telarquia prematura en niñas. Es interesante hacer notar que ya en 1949, Singer estableció la primera asociación conocida entre la exposición de trabajadores expuestos a plaguicidas y disfunciones reproductoras, al presentar la sospecha de relación de causalidad entre la oligospermia y/o azospermia en aviadores-fumigadores y el empleo de DDT entre los productos de uso diario.

Trabajos más recientes han llamado la atención sobre los riesgos para la salud infantil derivados de la exposición intrauterina y durante los primeros meses de la vida, fundamentalmente a través de la lactancia, de niños nacidos de madres profesionalmente expuestas. Por ejemplo, la evidencia de una distribución geográfica de una alteración del desarrollo genitourinario conocida como criptorquidia, o no-descenso testicular, denunciada por García Rodríguez y cols en 1996, han sido robustecidas por los trabajos de Weidner (1998) y García (1999). Si en el trabajo de García Rodríguez se denunciaba el riesgo de padecimiento de la enfermedad en niños nacidos en áreas de gran empleo de plaguicidas, las otras publicaciones asocian la actividad laboral materna con el riesgo de dar a luz un hijo sin descenso testicular.

En 1991 López-Abente publicó un estudio sobre la incidencia de cáncer en España entre los trabajadores agrícolas (López Abente, 1991). Mediante el análisis de los índices de mortalidad estandarizada, sugirió una relación entre ocupación y riesgo de padecer cáncer. Los tumores cerebrales, el cáncer de estómago, de próstata o de testículo, junto con la leucemia linfática y los linfomas no-Hodgkin se asociaron con la actividad profesional, aunque no fue posible encontrar una causa particular que identificara el riesgo en esta población. Por otra parte, el estudio de López-Abente no incluye datos sobre mortalidad por cáncer en mujeres dedicadas a las actividades del campo, ya que muchas de ellas no están registradas como trabajadoras agrícolas a pesar de su presencia activa en muchas tareas.

Especial mención merecen los trabajos que han tratado de establecer, con mayor o menor éxito, una relación entre los niveles sanguíneos o tisulares de plaguicidas persistentes y el riesgo de padecimiento de cáncer de mama. La reciente revisión de puntualiza con claridad las dificultades para establecer tal asociación, y reclama mayor atención a la realización de estos estudios bajo la premisa de que la mejora en la clasificación de los pacientes en función a su exposición permitiría

aclarar mucha de la confusión que hay al respecto. De hecho, parece hoy día un ejercicio no desprovisto de simpleza e ingenuidad el atribuir a un compuesto único, DDT o su metabolito DEE, un riesgo particular en la génesis del cáncer de mama, cuando puede que sea el conjunto de plaguicidas bioacumulables y compuestos afines persistentes los causantes de esa afección tumoral.

Ha costado años de seguimiento y esfuerzo de diversos grupos de trabajo interesados en el estudio de la toxicidad crónica de los plaguicidas organoclorados persistentes mostrar la evidencia que liga exposición a efecto nocivo para la salud. Sin embargo los organismos reguladores del uso de sustancias químicas, encargados de prevenir la exposición inadvertida a tales compuestos parecen no haber estado capacitados para intervenir preventivamente y solo reaccionan ante la evidencia absoluta en la relación exposición/efecto (Ashford y Miller, 1998). Tal evidencia es difícil de conseguir, máxime cuando los ejemplos nos advierten del efecto tardío, dilatado en el tiempo. En casos como este, más que nunca, el principio de precaución debería ser una premisa de decisión en la mente de todos como recientemente ha aconsejado la Unión Europea (CEC, 2001).

Bibliografía

- Arino A, Lazaro R, Conchello P, Bayarri S, Herrera A: The effect of commercial processing on incurred residues of DDE in meat products. *Food Addit Contam* 12: 559-66, 1995.
- Arrebola FJ, Martínez Vidal JL, Fernández Gutiérrez A. Excretion study of endosulfan in urine of a pest control operator. *Toxicol Lett* 107:15-20, 1999.
- Ashford NA, Miller CS. Low-level chemical exposures: A challenge for science and policy. *Environ Sci Tech* 32:508-509, 1998
- Badia-Vila M, Ociepa M, Mateo R, Guitart R: Comparison of residue levels of persistent organochlorine compounds in butter from Spain and from other European countries. *J Environ Sci Health B* 35: 201-210, 2000.
- Bayarri S, Herrera A, Conchello MP, Arino AA, Lazaro R, YagueC (1998): Influence of meat processing and meat starter microorganisms on the degradation of organochlorine contaminants. *J. Agricultural Food Chem.* 46:3187-3193, 1998
- Carrasco JM, Cunat P., Martínez M., Primo, E.: Pesticide residue in total diet samples, Spain 1971-1972. *Pestic Monit*, 10:18-23, 1976.
- CEC. Strategy for a chemical policy. White Paper, COM 88 final. Bruxelles, 2001

- Derache, J. Toxicología y seguridad de los alimentos. Ed. Omega S.A. Barcelona. 1990).
- Dich, J.; Zahm, S.H; Hanberg, A.; Adami, HO. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control* 8:420-443, 1997.
- Duran A, Riechmann J. Genes en el laboratorio y en la fabrica. Editeriol Trotta. Fundacion 1 de Mayo. 1998.
- Espigares M., Coca, C., Fernánde-Chrehuet, M., Moreno, O., Bueno A., Gálvez R.: Pesticide concentrations in the waters from a section of the Guadalquivir river basin, Spain. *Environ Toxicol Water Qual* 12:249-256, 1997
- Fernández Alba AR, Aguera A, Contretas M, Penuela G, Ferrer I, Barceló D. Comparison of variopus sample handling and analytical procedures for the monitoring of pesticides and metabolites in ground waters. *J Chromatography* 823:35-47, 1998
- Ferrer A, Bona MA, Castellano M, To-Figueras J, Brunet M: Organochlorine residues in human adipose tissue of the population of Zaragoza (Spain). *Bull Environ Contam Toxicol* 48:561-566, 1992.
- García AM, Fletcher T, Benavides FG, Orts E: Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol* 149: 64-74, 1999.
- Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Nogueras-Ocana M, de Dios Luna-del-C J, Espigares Garcia M, Olea N, Lardelli-Claret P: Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a posible association. *Environ Health Perspect* 104:1090-1095, 1996.
- Garcia-Repetto R, Garrido I, Repetto M: Determination of oganochlorine, organophosphorus, and triazine pesticide residues in wine by Gas-Chromatography with Electron-Capture and Nitrogen-Phosphorus Detection. *J. AOAC International*, 79:1423-1427, 1996.
- Gil Garcia MD, Martinez Vidal JL, Martinez Galera M, Rodríguez Torreblanca C, Gonzalez C: Determination and degradation of methomyl in tomatoes and green beans grown in greenhouses. *J AOAC Int* 80, 1997.
- Gómez-Catalán. J, J. Planas, J. To-Figueras, M. Camps, J.Corbella: Organochlorine Pesticide Residues in the Population of Catalonia (Spain). *Bull. Environ. Contam. Toxicol*, 51:160-164, 1993.

- Gomez-Catalán. J, M. Lezaun, J. To-Figueras, J. Corbella (1995): Organochlorine Residues in the Adipose Tissue of the Population of Navarra (Spain). Bull. Environ. Contam. Toxicol. 54:534-540, 1995.
- Gómez-Catalán J, Sabroso M, To-Figueras J, Planas J, Corbella J: PCB residues in the adipose tissue of the population of Barcelona (Spain). Bull Environ Contam Toxicol 51: 160-164; 1991.
- Hannon, W.H.; Hill, R.H. ; Bernert, J.T.; Haddock, L.; Lebron, G.; Cordero, J.F. Premature thelarche in Puerto Rico a search for environmental estrogenic contamination. Arch. Environm. Contam. Toxicol.16: 255-262, 1987.
- Hernández F, Serrano R, Miralles MC, Font N. Gas liquid chromatography and enzyme-linked immune sorbent assay in pesticide monitoring of surface water from the Western Mediterranean (Comunidad Valenciana, Sapin) Cromatographia 42:151-158, 1996
- Herrera A, Arino A, Conchello P, Lazaro R, Bayarri S, Perez-Arquillue C, Garrido MD, Jodral M, Pozo R (1996):Estimates of mean daily intakes of persistent organochlorine pesticides from Spanish fatty foofstuffs. Bull. Environ. Contam Toxicol 56: 173-177, 1996
- Herrero-C, Ozalla-D, Sala-M, Otero-R, Santiagosilva-M, Lecha-M, Tofigueras-J, Deulofeu-R, Mascaro-JM, Grimalt-J, Sunyer (1999): Urinary porphyrin excretion in a human population highly exposed to hexachlorobenzene. Arch Dermatol 135: 400-404, 1999.
- Hotchkiss, J.H.. Pesticide residue controls to ensure food safety. Critical Rev. Food Sci.Nutrition. 31:191-203, 1992
- Hoppin JA, Tolbert PE, Holly EA, Brock JW, Korrick SA, Altshul LM, Zhang RH, Bracci PM, Burse VW, Needham LL. Pancreatic cancer and serum organochlorine levels.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 9:199-205, 2000.
- Jiménez Torres, M. Análisis de pesticidas organoclorados en medios biológicos de madres lactantes y su relación con la dieta. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (2000).
- Lazaro R, Herrera A, Arino A, Conchello MP, Bayarri S: Organochlorine Pesticide-Residues in Total Diet Samples from Aragon (Northeastern Spain). J Agricultural Food Chem 44: 2742-2747, 1996.
- Longnecker MP, Rogan WJ, Lucier G. The human effects of DDT (dichloro diphenyl trichloroethane) and PCBs (polychlorinated bisphenyls) and an

overview of organochlorines in public health. *Annu Rev Public Health* 18: 211-44, 1987.

- López Abente G. Cancer en agricultores. Mortalidad proporcional y estudios caso-control con certificados de defunción. Fondo de Investigación Sanitaria. Madrid 1991, 171 pp.,
- López Navarrete. Exposición a xenobióticos estrogénicos y alteraciones congénitas de la anatomía del aparato genital masculino. Universidad de Granada (2000).
- Losada A, Fernández N, Díez MJ, Teran MT, García JJ, Sierra M: Organochlorine pesticide-residues in bovine-milk from Leon. *Science Total Environ* 181:133-135, 1996.
- Maroni, M; Fait, A: Health effects in men from long-term exposure to pesticides. *Toxicology*. 78:1-180, 1993.
- Martínez MP, Angulo R, Pozo R, Jodral M (1997): Organochlorine pesticides in pasteurized milk and associated health risks source. *Food Chemical Toxicol* 35:621-624, 1997.
- Martínez Montero E, A Romanos Lezcano, M Praena Crespo, M Repeto Jiménez, D Martínez Ruiz (1993): Compuestos organoclorados: relación de niveles sanguíneos en madres de recién nacidos y en leche materna con parámetros maternos y de lactantes. Estudio en la provincia de Huelva. *An. Esp. Pediatr.*, 38: 493-498, 1993.
- Martín Rubi JC, Yelamos Rodríguez, Laynez Bretones F, y cols. Poisoning caused by organophosphate insecticides. Study of 506 cases. *Rev Clin Esp*. 196:145-149, 1996.
- Miller, W.R.; Sharpe, R.M. Environmental oestrogens and human reproductive cancers. *Endocrine-related cancer* 5:69-96, 1998.
- Molina Carrasco, C. Residuos de insecticidas organoclorados en tejidos grasos de la población no expuesta de la región de Murcia. Tesis Doctoral. Universidad de Murcia, Murcia, 302 pp. 1994
- Nerin C, Polo T, Domeno C, Echarri I: Determination of some organochlorine compounds in the atmosphere. *Int J Environl Anall Chem* 65:83-94, 1996.
- Nerin C, Batlle R, Cacho J: Quantitative-analysis of pesticides in postconsumer recycled plastics using off-line supercritical-fluid-extraction GC-EDC source. *Anall Chem* 69:3304-3313, 1997.

- Olea N, Molina MJ, García-Martin M, Olea-Serrano MF: Modern agricultural practices: The human price. En: Endocrine disruption and Reproductive effects in Wildlife and Humans. Soto, A.M., Sonnenschein, C. y Colborn, T. eds. Comments in Toxicology, 1996, 455-474.
- Olea N, Olea-Serrano MF: Estrogens and the environment. Cancer Prevention J. 5:1-6, 1996.
- Olea N, Barba A., Lardelli P, Rivas A, Olea-Serrano MF.: Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. Toxicol. Industrial Health 15: 151-158, 1999.
- Porta M, Malats N, Jarrod M, Grimalt JO, Rifa J, Carrato A, Guarner L, Salas A, Santiago-Silva M, Corominas JM, Andreu M, Real FX. Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. Lancet 354:2125-2129, 1999.
- Parrón T, Hernández AF, Pla A, Villanueva E. Clinical and biochemical changes in greenhouse sprayers chronically exposed to pesticides. Hum Exp Toxicol 15:957-963, 1996.
- Parrón T, Hernández AF, Villanueva E: Increased risk of suicide with exposure to pesticides in an intensive agricultural area. A 12-year retrospective study. Forensic Sci Int 17:53-63, 1996.
- Parron T, Hernandez AF, Pla A, Villanueva E (1996): Clinical and biochemical changes in greenhouse sprayers chronically exposed to pesticides. Hum Exp Toxicol 15: 957-963, 1996.
- Penuela GA, Barceló D. Application of C-18 disks followed by gas chromatography techniques to degradation kinetics, stability and monitoring of endosulfan in water. J. Chromatography 795:93-104, 1998.
- Report European Union: Monitoring of pesticide residues in products of plant origin in the European Union, Norway and Iceland, 1999, SANCO/397/01 Final, European Commission, 2001
- Rita, P.; Reddy, P.R.; Venkatram, R.S. Monitoring of workers occupationally exposed to pesticides in grape gardens of Andhra Pradesh. Environ. Res.44: 1-5, 1987.
- Rivas, A.M., Fernández M.F., Cerrillo, I., Ibarluzea, J., Olea-Serrano, M.F., Pedraza, V., Olea, N. Human exposure to endocrine disruptors: Standardization of a marker of estrogenic exposure in adipose tissue. APMIS, 109:1-13, 2001

- Sala M, Sunyer J, Otero R, Santiago Silva M, Camps C, Grimalt J: Organochlorine in the serum of inhabitants living near an electrochemical factory. *Occupational Environ Medicine* 56: 152-158, 1999
- To-figueras J, Sala M, Otero R, Barrot C, Santiago Silva M, Roda Milans-M, Herrero-C, Grimalt-J, Sunyer-J: Metabolism of hexachlorobenzene in humans- Association between serum levels and urinary metabolites in a highly exposed population. *Environ Health Perspect.* 105:78-83, 1997
- Urieta I, Jalón M, Eguilro I. Food surveillance in the Basque Country (Spain). II. Estimation of the dietary intake of organochlorine pesticides, heavy metals, arsenic, aflatoxin M1, iron and zinc through the Total Diet Study, 1990/91. *Food Addit Contam* 13:29-52, 1996.
- Valenzuela AI, Lorenzini R, Redondo MJ, Font G. Matrix solid-phase dispersion microextraction and determination by high-performance liquid chromatography with UV detection of pesticide residues in citrus fruit. *J Chromatogr A* 16: 101-107, 1999.
- Van Veer P., Lobbezoo IE, Martín-Moreno JM y cols. DDT and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. *B. Med J.* 315:81-85, 1998
- Viana E, Molto JC, Font-Gaddresses: Optimization of a matrix solid-phase dispersion Method for the analysis of pesticide-residues in vegetables. *J Chromatogr A* 754:437-444, 1996.
- Vidal JLM, Gonzalez FJE, Glass CR, Galera MM, Cano MLC: Analysis of lindane, alpha-endosulfan and beta endosulfan and endosulfan sulfate in greenhouse air by gas-chromatography: *J Chromatogra A* 765:99-108, 1996.
- Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE: Cryptorchidism and hypospadias in sons of gradeners and farmers. *Environ Health Perspect* 106:793-796, 1998.

Tabla I

Plaguicidas producidos actualmente en cantidades superiores a 1000 Tm/año (HPV) o persistentes, que por su carácter tóxico sobre el sistema endocrino han sido señalados para estudio por el Comité de Expertos en Disrupción Endocrina de la Unión Europea (European Workshops on Endocrine Disrupters; Jun 18-20; Aronsborg, Sweden. European Commission; 2001).

<i><u>Pesticidas</u></i>	HPV	Persistencia	ED Categoría	Grupo
Carbendazima	✓		2	II
Aldrin		✓	2	II
Clordano		✓	1	I
Dieldrín		✓	2	II
Endosulfán	✓	✓	2	II
Endrín		✓	2	II
Kepona		✓	1	I
Mirex		✓	1	I
Toxafeno		✓	1	I
Nonaclor		✓	3	III
2,4 D	✓		2	II
Procloraz	✓		2	II
DDT		✓	1	I
Dicofol	✓		2	II
Iprodiona	✓		2	II
Vinclozolina	✓		1	I
Maneb	✓		1	I
Metam sódio	✓		1	I
Tiram	✓		1	I
Zineb	✓		1	I
Ziram	✓		2	II
Lindano	✓		1	I
Diuron	✓		2	II
Linurón	✓		1	I
Diazinón	✓		2	II
Dimetoato	✓		2	II
Fentión	✓		3	III
Malatión	✓		2	II
Paratión	✓		2	II
Aminotriazol	✓		1	II
Atrazina	✓		1	I
Simazina	✓		2	II
Triadimefón	✓		2	II
Alacloro	✓		1	I
Dibromoetano	✓		3	III
Heptacloro		✓	2	II
Bromometano	✓		2	II
Nitrofenol	✓		1	II
Paracuat	✓		3	III

Propanil

✓

2

II

HPV: Volumen de producción superior a 1.000 Tm año; Grupo I: Evidencia de disrupción endocrina (categoría 1) y alto nivel de exposición en humanos o animales. Grupo II: Ya sean con evidencia de disrupción endocrina (categoría 1) con niveles medios de exposición o con sospecha de disrupción endocrina (categoría 2); Grupo III: Ya sean con evidencia de disrupción endocrina (categoría 1) y con bajos niveles de exposición, o con ausencia de datos sobre su disrupción endocrina (categoría 3).