

**20<sup>a</sup> Jornada Técnica de la SESA**  
**VIGILANCIA BIOLÓGICA DE LA EXPOSICIÓN QUÍMICA A  
SUSTANCIAS QUÍMICAS EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA**

**Exposición a organoclorados en el  
estudio EPIC-España**

**Antonio Agudo**

*Unidad de Nutrición, Ambiente y Cáncer  
Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer*

Madrid, Hospital Clínico San Carlos  
10 de marzo de 2011



# Estructura de la presentación

1. Organoclorados: policlorobifenilos (PCB), pesticidas
2. El estudio EPIC-España
3. Medición de organoclorados en suero
4. Resultados: concentraciones en suero de PCB y pesticidas según sexo, edad, centro, tendencia, dieta, otros factores
5. Comparación con otros estudios

Agudo A *et al.* Polychlorinated biphenyls in Spanish adults: determinants of serum concentrations.

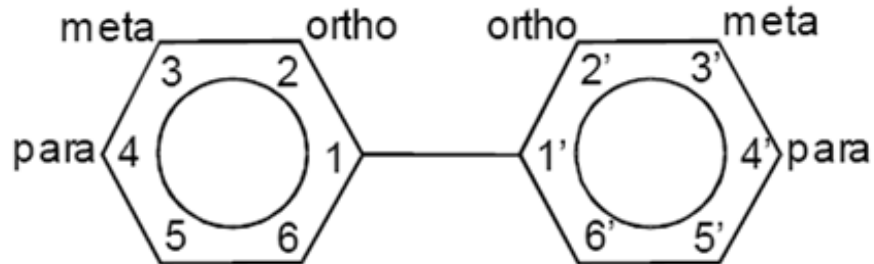
*Environmental Research* 109 (2009) 620-628

Jakszyn P *et al.* Serum levels of organochlorine pesticides in healthy adults from five regions of Spain.

*Chemosphere* 76 (2009) 1518–1524



# Policlorobifenilos (PCB)



209 posibles *congéneres*  
inc. 12 *dioxin-like* PCB

Diversos usos industriales, especialmente en equipos eléctricos

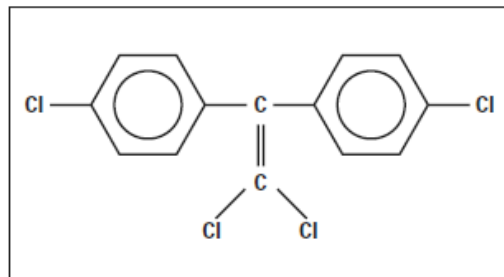
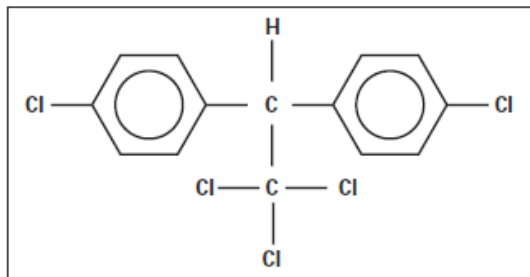
Producción prohibida 1978 (SW), 1979 (USA), 1980- diversos países

Incluido en el Convención de Estocolmo, pero moratoria para la eliminación de los PCB en uso hasta 2025

Posibles efectos sobre la salud: desarrollo neuroconductual, disruptores endocrinos, probables cancerígenos (IARC 2A)

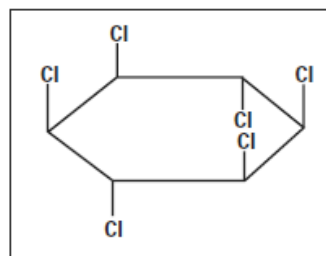
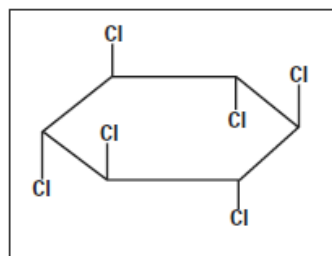
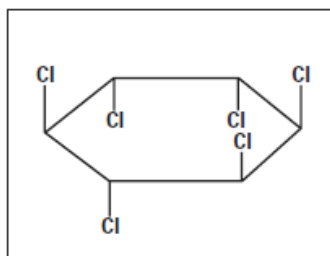


# Pesticidas organoclorados

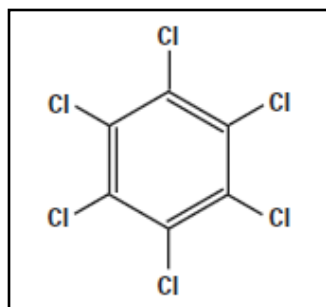


diclorodifeniltricloroetano  
(*p,p'*-DDT)

diclorodifenildicloroeteno  
(*p,p'*-DDE)



hexaclorociclohexanos (HCH)  
 $\alpha$ -HCH,  $\beta$ -HCH,  $\gamma$ -HCH (lindano)



hexaclorobenceno  
(HCB)

- Uso muy extendido como insecticidas, especialmente el DDT
- HCH: sólo incluido en el Convenio de Estocolmo en 2009
- HCB: actualmente utilizado en la producción industrial de otros pesticidas (posible contaminante de los mismos)
- Disruptores endocrinos, posibles cancerígenos (IARC 2B)



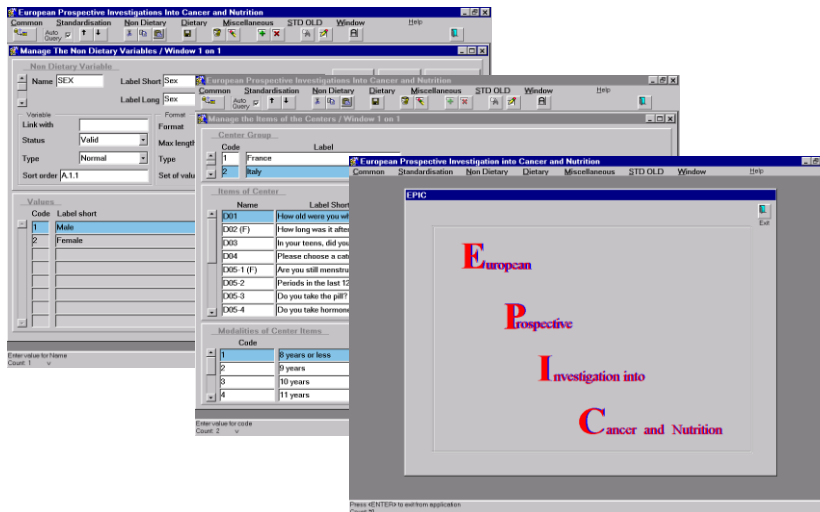
# El estudio EPIC-España



reclutamiento 1992-1996

41358 personas  
de 30-69 años

15610 hombres    25748 mujeres

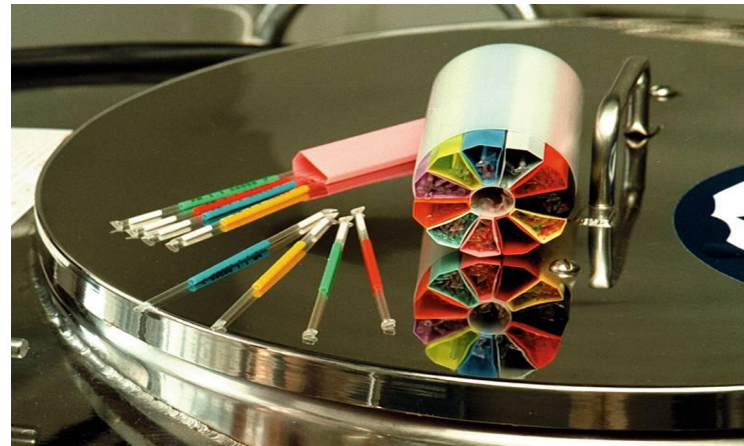


- ✓ dieta habitual: HD
- ✓ hábitos y exposiciones relacionados con la salud
- ✓ medidas antropométricas
- ✓ muestras de sangre
- ✓ seguimiento: cáncer, mortalidad (*record-linkage*)



# El estudio EPIC-España: muestreo

- selección aleatoria de 1000 participantes (200 por centro)
- muestreo estratificado por sexo y edad (población española 35-64)
- 14 participantes sin suero muestra disponible, 33 muestras problemas técnicos de la medición
- población analizada: 953 individuos



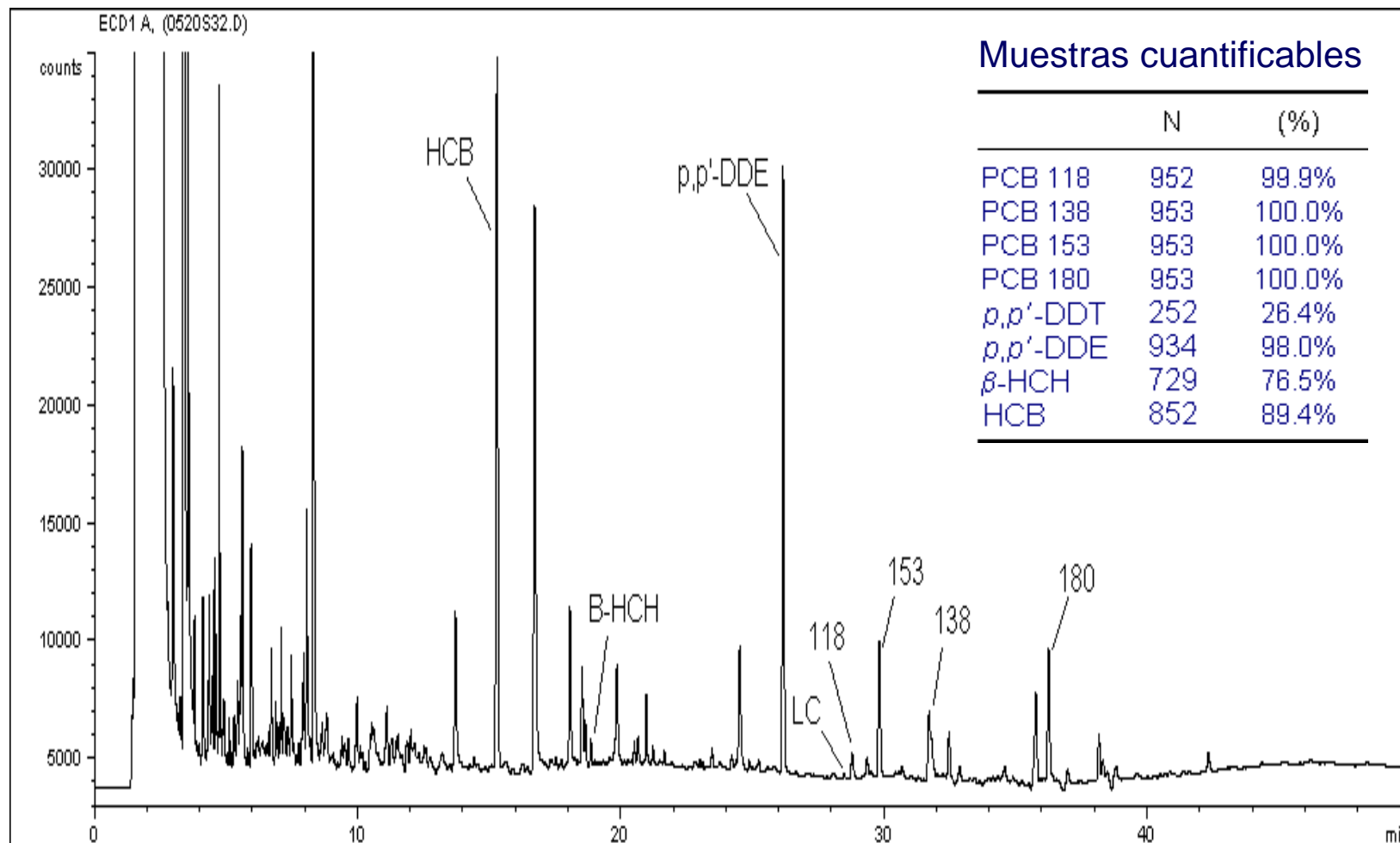
Sexo	Hombres	479	(50.3%)
	Mujeres	474	(49.7%)
Grupo de edad	35-44 años	375	(39.3%)
	45-54 años	320	(33.6%)
	55-64 años	258	(27.1%)
Centro	Asturias	190	(19.9%)
	Guipúzcoa	191	(20.0%)
	Navarra	194	(20.4%)
	Granada	183	(19.2%)
	Murcia	195	(20.5%)
<b>Total</b>		<b>953</b>	

# Medición de organoclorados



- **Suero** disponible: 900-1000  $\mu\text{l}$  (300  $\mu\text{l}$  para medición de lípidos)
- **Metodología** (*Goñi et al. Journal of Chromatography B, 852 (2007) 15-21*)
  - extracción: en *placas*, discos de *extracción en fase sólida*
  - purificación del extracto: columnas de *sílice/sulfúrico*
  - determinación cualitativa: **HRGC/MSD**
  - cuantificación: **HRGC/ECD**
- **Compuestos**: kit de 7 'key PCBs' (28, 52, 101, 118, 138, 153, 180), DDT, HCH, HCB, Endosulfán, Heptacloro, Metoxiclor, Aldrín, Dieldrín
- **Lípidos**: a partir del colesterol total (TC) y triglicéridos (TG), estimados como  $(TC \times 2.27) + TG + 0.623$  (g/L) (*Phillips et al. 1989*)
- **Unidades**: *ng / g de lípidos*

# Medición de organoclorados



Límites de cuantificación (LOQ): PCB 0.1 ng/ml, pesticidas 0.4 ng/ml.

Muestras no cuantificables, se asigna 0.5LOQ

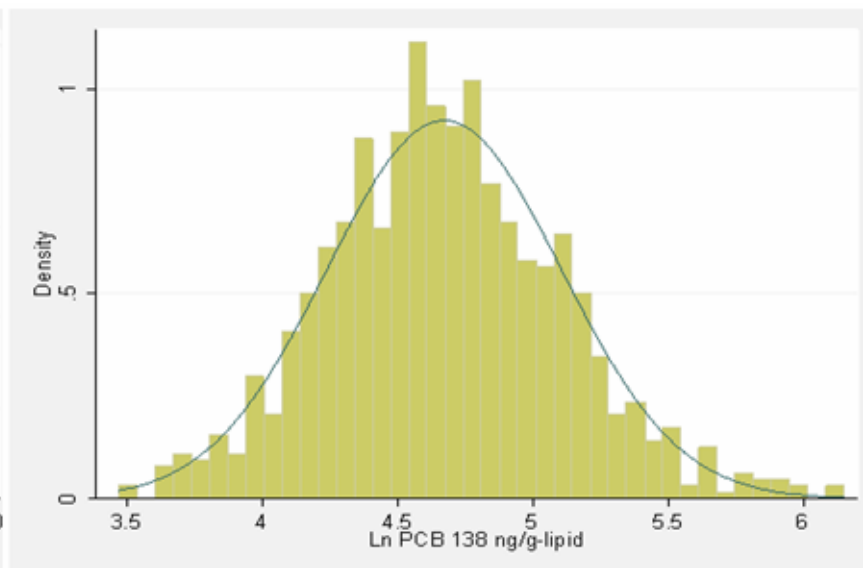
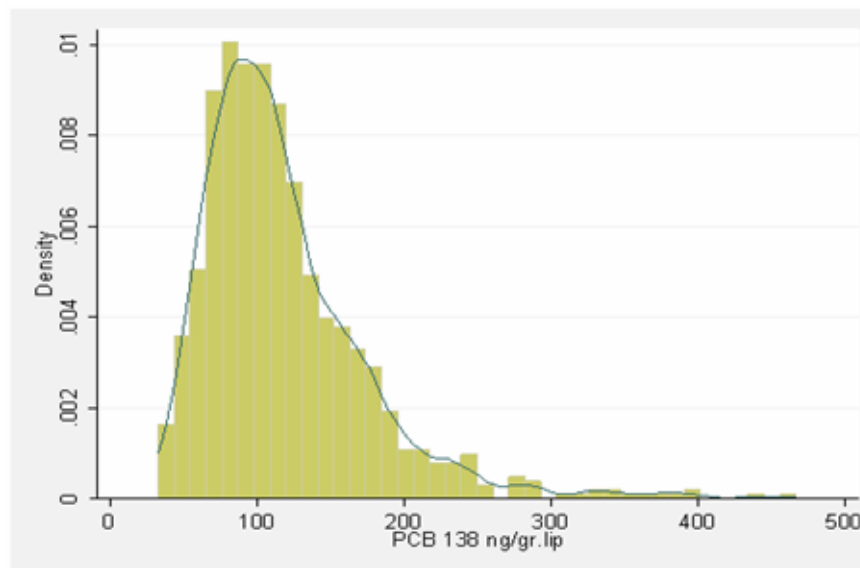


# Resultados: concentración de PCB en suero



		Media aritmética (DE)		Mediana (p25 - p75)		Media geométrica (IC 95%)	
PCB <b>118</b>	ng / g lípidos	39.6	(21.5)	34.4	(24.9 - 49.2)	34.9	(33.8 - 36.0)
	µg / L	0.27	(0.18)	0.23	(0.16 - 0.34)	0.23	(0.22 - 0.24)
PCB <b>138</b>	ng / g lípidos	117.5	(56.4)	104.6	(80.0 - 141.1)	106.7	(103.8 - 109.7)
	µg / L	0.81	(0.47)	0.70	(0.51 - 0.99)	0.71	(0.69 - 0.74)
PCB <b>153</b>	ng / g lípidos	205.2	(101.4)	182.6	(137.9 - 248.4)	186.0	(181.0 - 191.2)
	µg / L	1.42	(0.83)	1.22	(0.88 - 1.71)	1.25	(1.21 - 1.29)
PCB <b>180</b>	ng / g lípidos	136.4	(68.2)	119.5	(92.8 - 164.2)	123.3	(120.0 - 126.8)
	µg / L	0.94	(0.55)	0.80	(0.59 - 1.12)	0.83	(0.80 - 0.85)
Suma <b>PCBs</b>	ng / g lípidos	498.8	(223.9)	449.6	(346.1 - 596.7)	458.8	(447.3 - 470.6)
	µg / L	3.44	(1.88)	2.96	(2.27 - 4.14)	3.07	(2.99 - 3.16)

# Resultados: concentración de PCB en suero



Skewness/Kurtosis tests for Normality:  $\text{Chi}^2(2\text{gl}) = 389.8$ ,  $p\text{-value} < 0.00001$   
 Shapiro-Wilk W test for normal data:  $Z = 10.9$ ,  $p\text{-value} < 0.00001$

Transformation	formula	chi2(2)	P(chi2)	Transformation	formula	chi2(2)	P(chi2)
square	pcb_138 <sup>2</sup>	891.77	0.000	1/(square root)	1/sqrt(pcb_138)	32.07	0.000
cubic	pcb_138 <sup>3</sup>	1279.74	0.000	inverse	1/pcb_138	171.76	0.000
square root	sqrt(pcb_138)	147.93	0.000	1/square	1/(pcb_138 <sup>2</sup> )	539.35	0.000
<b>log</b>	log(pcb_138)	<b>9.21</b>	0.010	1/cubic	1/(pcb_138 <sup>3</sup> )	869.22	0.000

# Resultados: concentración de PCB en suero



Correlación ( <i>r</i> Pearson)	Concentración en suero ( <i>ng/g-lipidos</i> )				
	118	138	153	180	ΣPCBs
PCB 118	1				
PCB138	0.6795	1			
PCB 153	0.6579	0.7893	1		
PCB 180	0.4213	0.6285	0.8617	1	
ΣPCBs	0.6937	0.8663	0.9776	0.8938	1

Correlación ( <i>r</i> Pearson)	Concentración en suero Ln ( <i>ng/g-lipidos</i> )				
	118	138	153	180	ΣPCBs
PCB 118	1				
PCB138	0.7029	1			
PCB 153	0.6424	0.802	1		
PCB 180	0.4392	0.6439	0.8705	1	
ΣPCBs	0.6885	0.8857	0.9695	0.8977	1

# Resultados: concentración de pesticidas



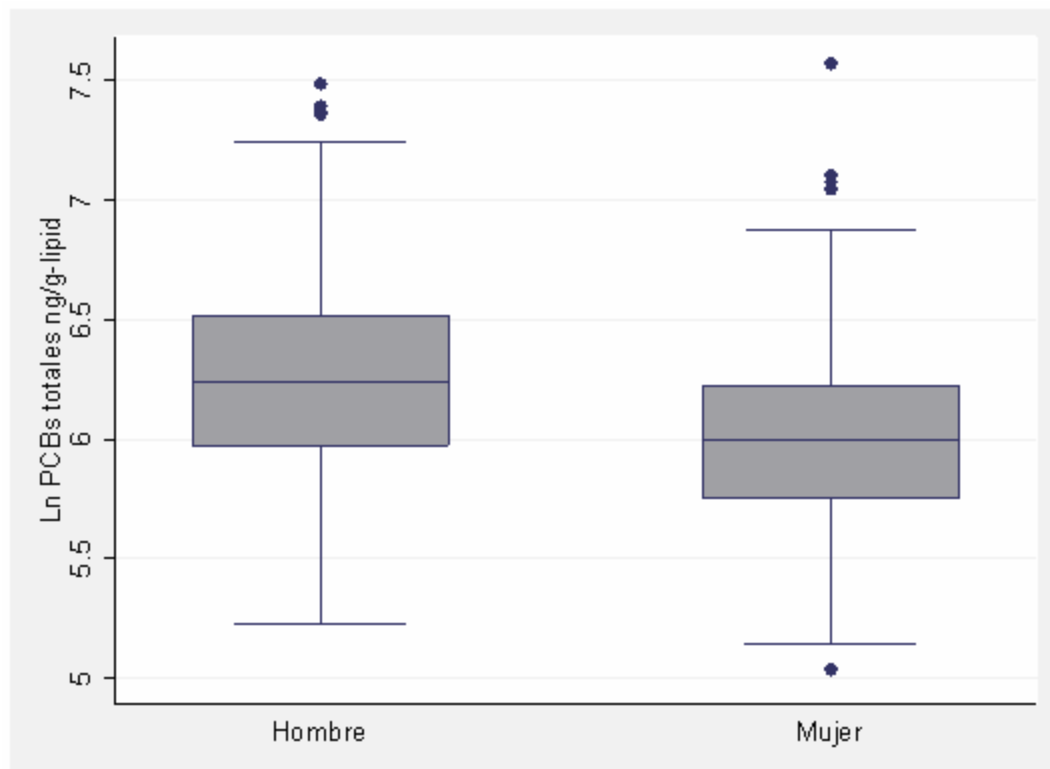
	N <sup>a</sup>	(%)	Media geométrica <sup>b</sup> (IC 95%)	Mediana (IC 95%)	p75 (IC 95%)
<b>p,p'-DDT<sup>c</sup></b>	252	(26.4%)	-	-	43.9 (41.4 – 54.8)
<b>p,p'-DDE</b>	934	(98.0%)	822.1 (779.2 - 867.2)	857.9 (802.6 – 912.5)	1372.3 (1311.0 – 1471.1)
<b>β-HCH</b>	729	(76.5%)	167.4 (155.8 - 179.9)	221.0 (196.0 – 243.0)	387.9 (364.5 – 416.5)
<b>HCB</b>	852	(89.4%)	379.0 (354.3 - 405.4)	462.5 (434.1 - 495.2)	693.3 (657.6 - 735.6)

<sup>a</sup>Número y proporción de individuos para los que se pudo determinar la concentración sérica (valores superiores al límite de cuantificación de 0.4 ng/ml).

<sup>b</sup>Media geométrica calculada sobre los 953 individuos de la muestra, asignando un valor de 0.2 ng/ml a los que presentaron concentraciones inferiores al nivel de cuantificación.

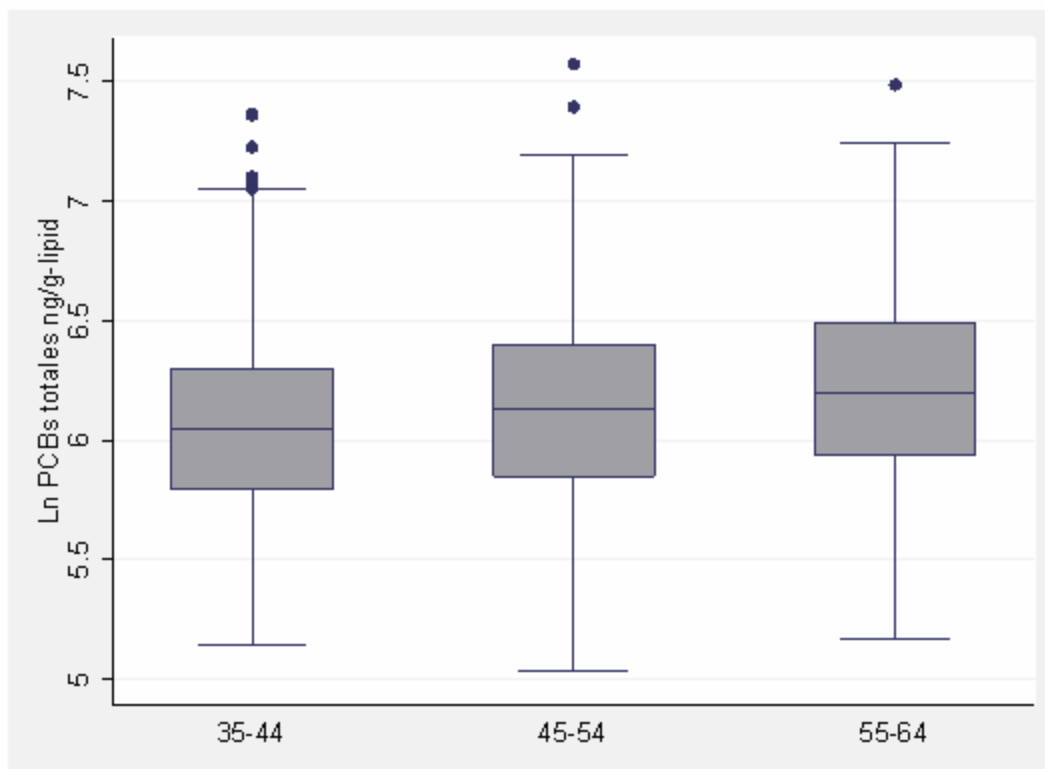
<sup>c</sup>Menos del 30% de los individuos de la muestra tuvieron concentraciones cuantificables de p,p'-DDT ( $\geq 0.4$  ng/ml). Por tanto no se presenta ni la mediana ni la media geométrica.

# Concentración de PCB por sexo y edad



	Gm	(95% CI)	
Hombre	522.2	(506.3 - 538.6)	
Mujer	402.4	(390.1 - 415.1)	<i>p</i> -value < 0.0001

# Concentración de PCB por sexo y edad



	Gm	(95% CI)	
35-44 a.	431.4	(416.6 - 446.7)	$p$ (overall) = 0.023
45-54 a.	461.5	(444.4 - 479.3)	$p$ (trend) < 0.0001
55-64 a.	497.8	(477.3 - 519.3)	$p$ (cont.) < 0.0001

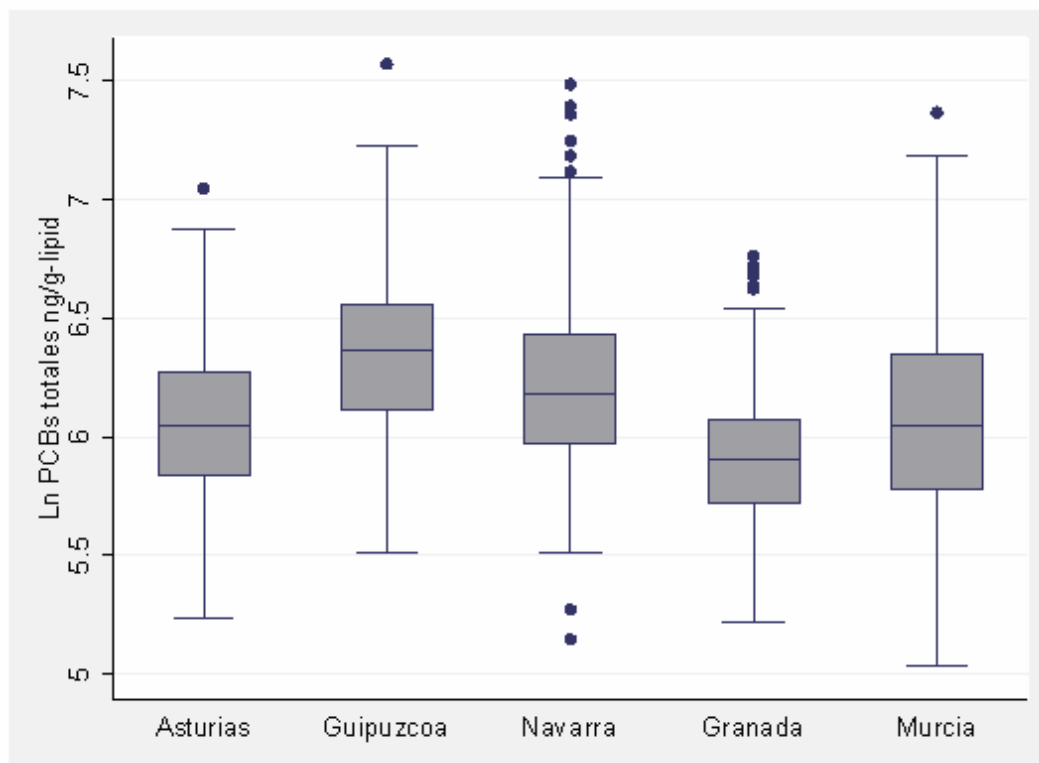
# Concentración de pesticidas por sexo y edad



		Media geométrica (ng/g-lípidos), IC 95%					
		<i>p,p'</i> -DDE		$\beta$ -HCH		HCB	
Sexo	Hombres	888.0	(828.4 - 952.0)	156.0	(142.7 - 170.5)	300.6	(278.0 - 325.0)
	Mujeres	759.7	(708.5 - 814.7)	180.5	(165.1 - 197.4)	479.1	(442.9 - 518.2)
	<i>p</i> -value	0.014		0.005		<0.001	
Grupo de edad	35-44 años	716.6	(662.5 - 775.1)	119.1	(107.7 - 131.6)	282.4	(258.6 - 308.5)
	45-54 años	835.5	(767.3 - 909.7)	179.9	(161.3 - 200.6)	402.8	(366.0 - 443.2)
	55-64 años	981.9	(893.3 - 1079.4)	253.4	(224.5 - 286.0)	539.7	(485.2 - 600.3)
	<i>p</i> -trend	<0.001		<0.001		<0.001	

Medias geométricas (IC 95%) y comparaciones (*p*-value, *p*-trend) ajustadas por sexo, edad, centro, índice de masa corporal, y fecha de la extracción de sangre.

# Concentración de PCB por centro



	Gm	(95% CI)	
Asturias	428.7	(408.7 - 449.8)	<i>p</i> (overall) < 0.0001
Guipuzcoa	577.2	(550.2 - 605.4)	
Navarra	499.9	(475.8 - 524.2)	
Granada	371.1	(353.4 - 389.7)	
Murcia	438.3	(418.0 - 5834.0)	

Medias geométricas y comparaciones ajustadas por sexo, edad, centro, índice de masa corporal, fecha de la extracción de sangre, y consumo de pescado y productos lácteos.



# Concentración de pesticidas por centro



		Media geométrica (ng/g-lípidos), IC 95%					
		$p,p'$ -DDE		$\beta$ -HCH		HCB	
Centro	Asturias	608.1	(544.6 - 679.0)	107.3	(93.2 - 123.5)	259.2	(229.0 - 293.5)
	Guipúzcoa	664.5	(595.3 - 741.8)	135.5	(117.7 - 156.0)	485.1	(428.7 - 549.0)
	Navarra	750.2	(672.6 - 836.7)	162.1	(141.0 - 186.4)	722.2	(638.8 - 816.5)
	Granada	957.4	(855.3 - 1071.6)	170.8	(147.9 - 197.3)	310.3	(273.4 - 352.2)
	Murcia	1287.2	(1154.4 - 1435.3)	325.2	(282.9 - 373.7)	273.8	(242.3 - 309.5)
	$p$ -value	<0.001		<0.001		<0.001	

Medias geométricas (IC 95%) y comparaciones ajustadas por sexo, edad, centro, índice de masa corporal, y fecha de la extracción de sangre.

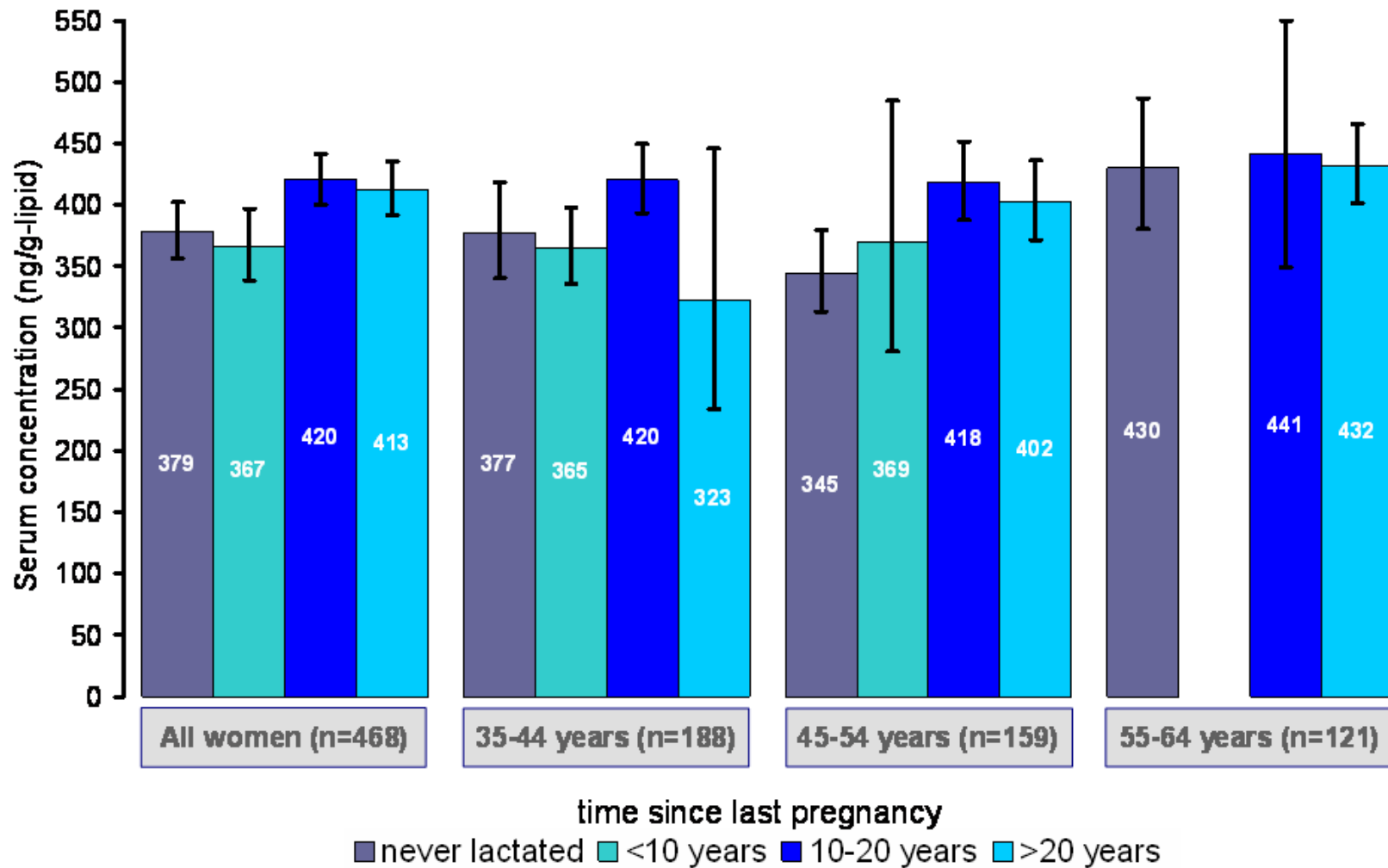


# Concentración de PCB según período, índice de masa corporal, y lactancia

	N	(%)	Media geométrica (IC 95%)	p-value
<i>Año de la extracción de sangre</i>				
1993	301	(31.6%)	497.8 (478.9 - 517.4)	
1994	364	(38.2%)	443.5 (428.2 - 459.3)	0.03
1995	288	(30.2%)	439.7 (422.7 - 457.4)	(trend)
<i>Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</i>				
≤ 25 (normopeso)	208	(21.8%)	446.8 (426.4 - 468.1)	
25-30 (sobrepeso)	473	(49.7%)	483.1 (468.4 - 498.3)	0.005
≥ 30 (obesidad)	271	(28.5%)	427.9 (410.8 - 445.8)	(trend)
<i>Lactancia</i>				
Nunca	106	(22.6%)	378.6 (356.2 - 402.4)	
Alguna vez	362	(77.4%)	407.9 (394.6 - 421.6)	0.06
<i>Lactancia, duración acumulada</i>				
menos de 6 meses	130	(36.0%)	427.8 (404.9 - 452.0)	
de 6 a 12 meses	97	(26.9%)	405.1 (380.1 - 431.8)	0.011
más de 12 meses	134	(37.1%)	392.4 (371.6 - 414.4)	(trend)

Medias geométricas ajustadas por sexo, edad, y centro. En 13 casos la extracción se realizó durante 1992, y en 36 durante 1996. La categoría de mujeres que nunca dieron lactancia incluye 58 nulíparas. Sin información: un caso sin IMC, 6 mujeres sin información sobre lactancia, y una mujer sin información sobre la duración de la lactancia.

# Concentración de PCB y lactancia por edad



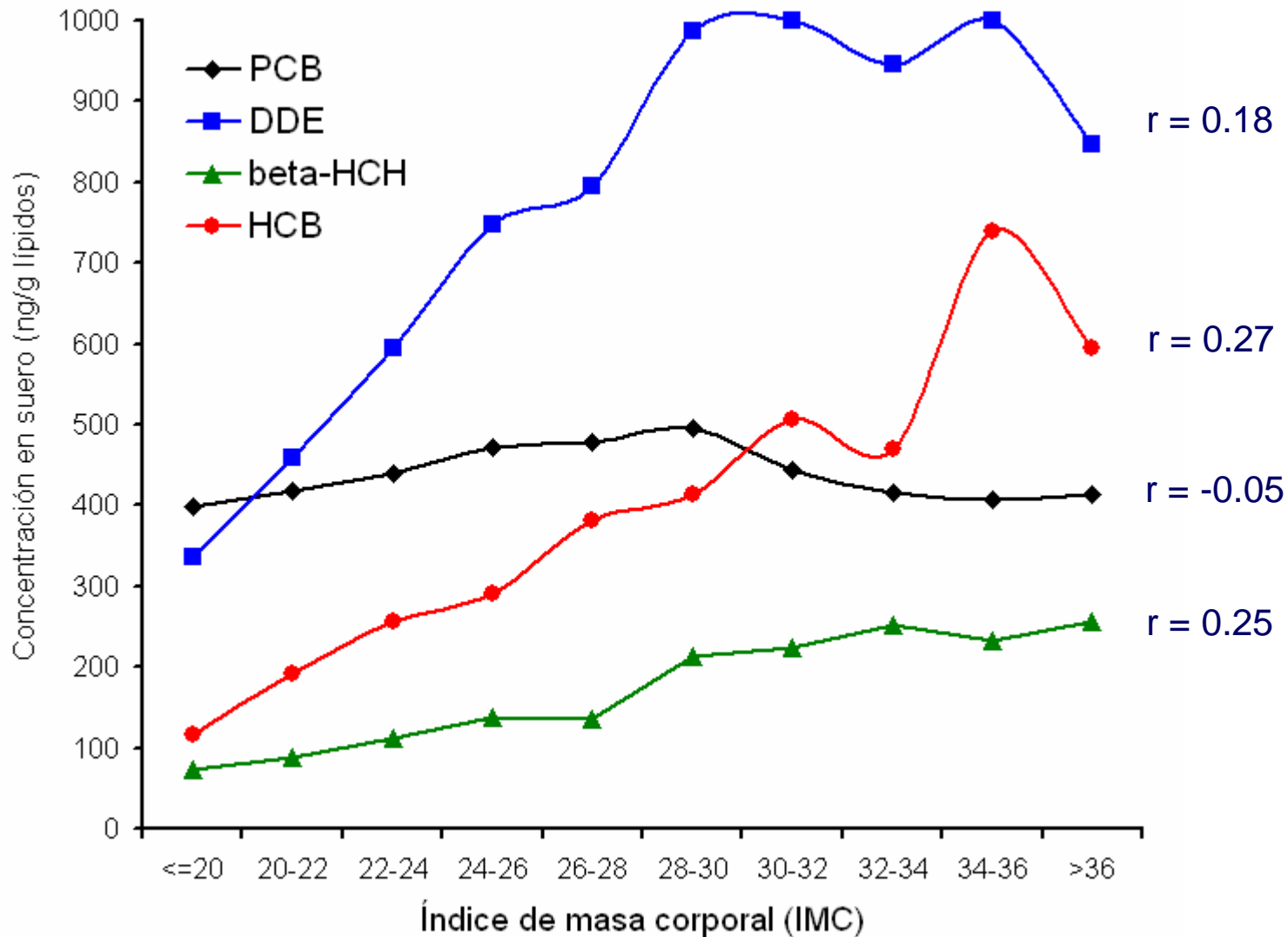
# Concentración de pesticidas según período, índice de masa corporal, y lactancia



		Media geométrica (ng/g-lípidos), IC 95%					
		$p,p'$ -DDE		$\beta$ -HCH		HCB	
Año de la extracción de sangre	1993-94	887.8	(813.2 - 969.3)	201.9	(180.4 - 225.8)	477.2	(432.3 - 526.7)
	1994	812.4	(750.1 - 879.7)	170.0	(153.6 - 188.3)	427.8	(391.1 - 467.8)
	1995-96	768.9	(703.0 - 841.0)	136.0	(121.3 - 152.5)	256.1	(231.6 - 283.2)
	<i>p</i> -trend	0.001		<0.001		<0.001	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	≤25	632.4	(569.1 - 702.7)	120.2	(105.1 - 137.6)	265.9	(236.1 - 299.3)
	25-30	840.9	(784.1 - 901.8)	159.1	(145.5 - 174.0)	364.4	(336.8 - 394.1)
	>30	964.7	(879.6 - 1058.0)	237.6	(211.1 - 267.3)	533.5	(480.9 - 591.8)
	<i>p</i> -trend	<0.001		<0.001		<0.001	
Lactancia	Nunca	715.2	(614.7 - 832.2)	165.4	(136.8 - 200.1)	413.6	(358.1 - 477.6)
	Alguna vez	772.5	(711.7 - 838.4)	189.0	(166.8 - 204.9)	497.1	(459.1 - 538.2)
	<i>p</i> -value	0.82		0.52		0.08	
Lactantes:							
años desde el último embarazo	menos de 10	683.2	(559.5 - 834.2)	116.2	(90.4 - 149.2)	260.1	(215.1 - 314.5)
	10 o más	791.9	(723.8 - 866.4)	203.1	(181.4 - 227.4)	566.8	(520.4 - 617.4)
	<i>p</i> -value	0.40		0.08		<0.001	

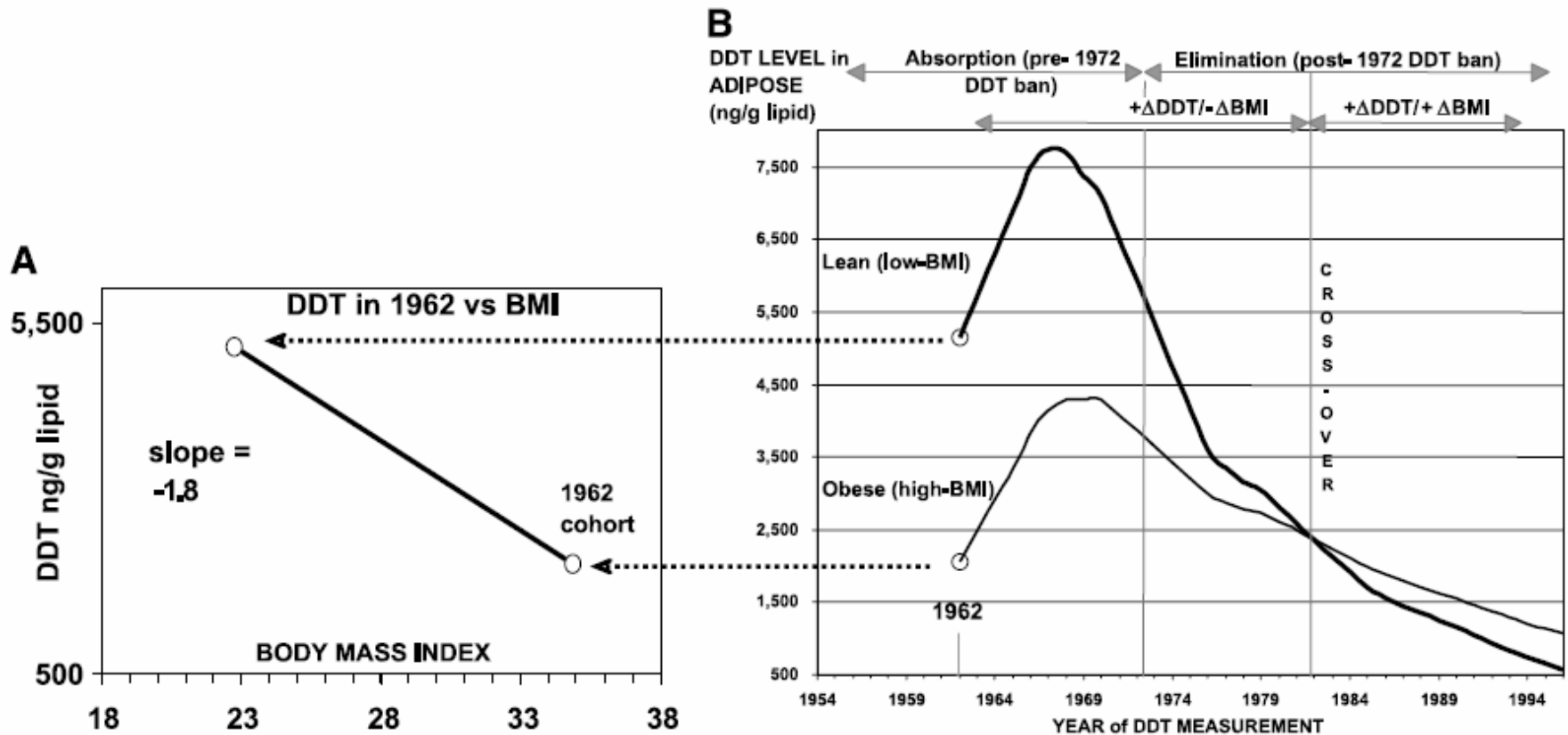
Medias geométricas ajustadas por sexo, edad, y centro. En 13 casos la extracción se realizó durante 1992, y en 36 durante 1996. Lactancia: 106 mujeres que nunca lactaron, incluyendo 58 nulíparas, y 362 mujeres que dieron lactancia; entre éstas, 61 tuvieron su último embarazo durante los últimos 10 años, y 301 hace más de 10 años.

# IMC y concentración de organoclorados





# IMC y concentración de organoclorados



Wolff MS *et al.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:1925-30



## Concentración de PCB y dieta

		Media geométrica (IC 95%)		<i>p</i> -value
Pescado (gramos/día, cuartiles)	1r. cuartil ( $\leq 28.9$ )	418.6	(401.0 - 436.9)	
	2o. cuartil (30.0-48.8)	429.1	(411.1 - 447.8)	<0.001
	3r. cuartil (48.9-75.1)	469.4	(449.7 - 489.9)	<i>(trend)</i>
	4o. cuartil ( $\geq 75.2$ )	526.3	(504.2 - 549.4)	
Lácteos (exc. leche) (gramos/día, cuartiles)	1r. cuartil ( $\leq 16.5$ )	444.6	(426.0 - 464.0)	
	2o. cuartil (16.6-48.9)	446.5	(427.8 - 466.1)	0.046
	3r. cuartil (49.0-104.3)	476.5	(456.5 - 497.4)	<i>(trend)</i>
	4o. cuartil ( $\geq 104.4$ )	468.5	(448.9 - 489.0)	

Medias geométricas ajustadas por sexo, edad, centro, años de extracción de la muestra de sangre, índice de masa corporal, y mutuamente ajustadas por los dos grupos de alimentos.  $R^2$  del modelo: 0.324.

# Concentración de pesticidas y dieta

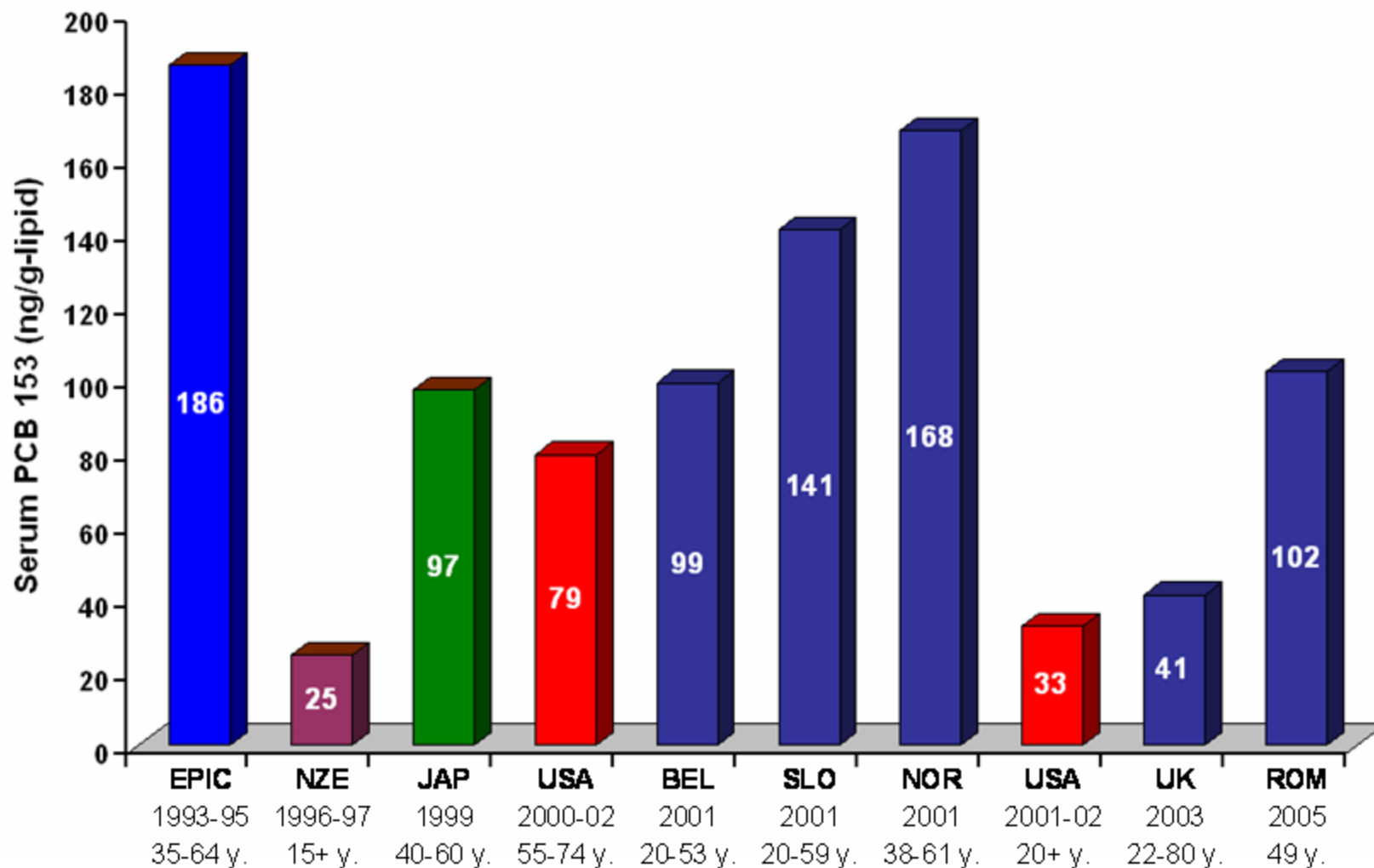


Grupo de alimentos	Ingesta (gramos/day)	Media geométrica		
		$p,p'$ -DDE	$\beta$ -HCH	HCB
Pescado, marisco, y derivados	$\leq 34.7$	847.6	187.3	403.8
	34.8-56.0	787.9	172.2	370.5
	56.1-84.6	806.1	148.5	347.6
	$\geq 84.7$	846.6	165.3	397.1
	<i>p-trend</i>	0.64	0.46	0.82
Carne y productos cárnicos	$\leq 86.9$	831.7	186.8	375.7
	87.0-123.9	826.1	177.9	404.7
	124.0-172.6	806.0	149.6	403.1
	$\geq 172.7$	822.9	159.2	337.1
	<i>p-trend</i>	0.71	0.97	0.20
Productos lácteos	$\leq 178.4$	876.9	163.2	380.0
	178.5-268.9	829.4	173.2	370.8
	270.0-387.9	852.9	168.9	352.2
	$\geq 388.0$	734.3	165.9	416.3
	<i>p-trend</i>	0.10	0.85	0.90
Productos origen animal (pescado, carne lácteos, huevos)	$\leq 392.9$	901.7	175.8	377.1
	393.0-497.8	797.0	166.0	382.2
	497.9-622.5	843.7	182.9	402.4
	$\geq 622.6$	751.2	148.3	356.1
	<i>p-trend</i>	0.23	0.88	0.36

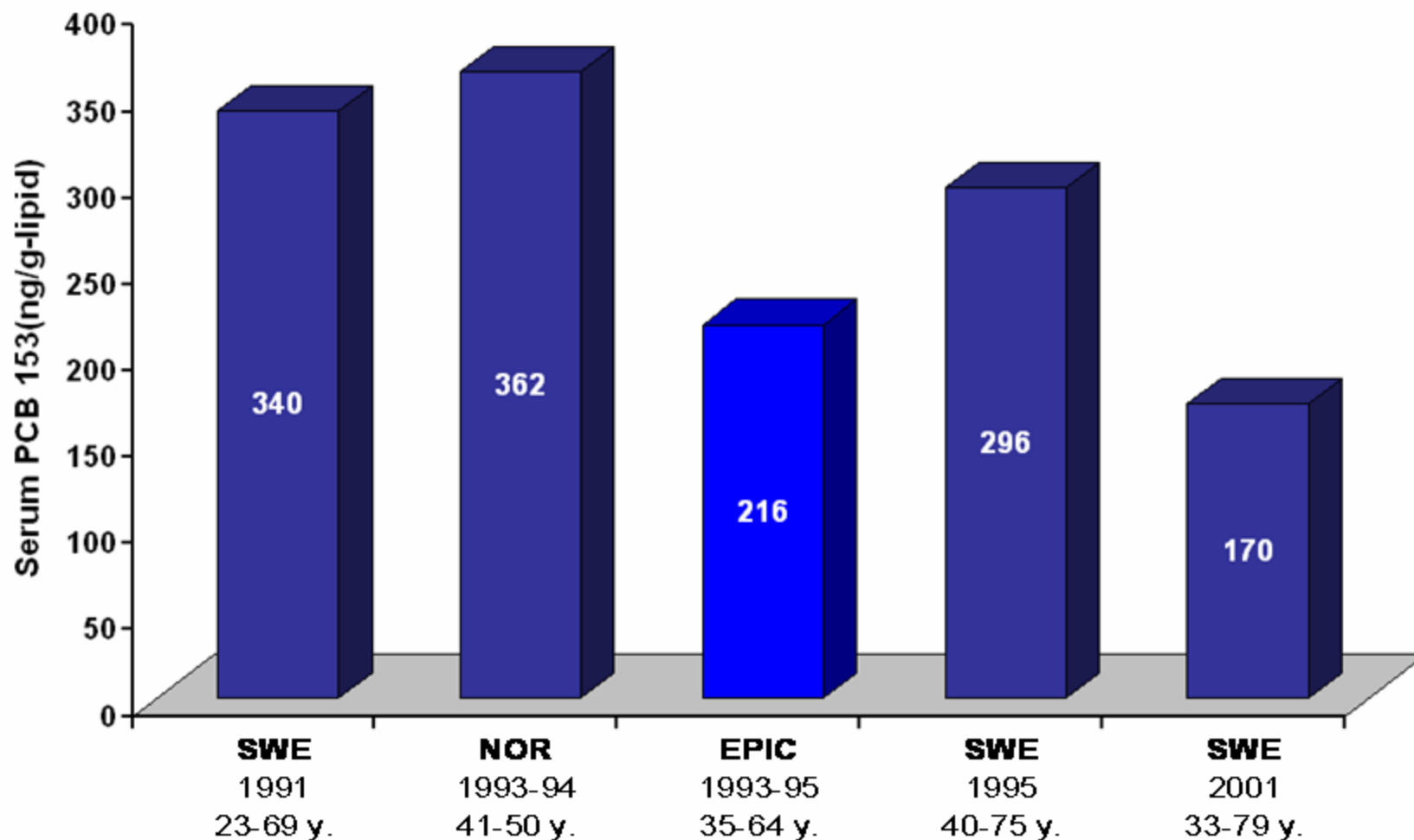
Medias geométricas ajustadas por sexo, edad, centro, años de extracción de la muestra de sangre e índice de masa corporal.



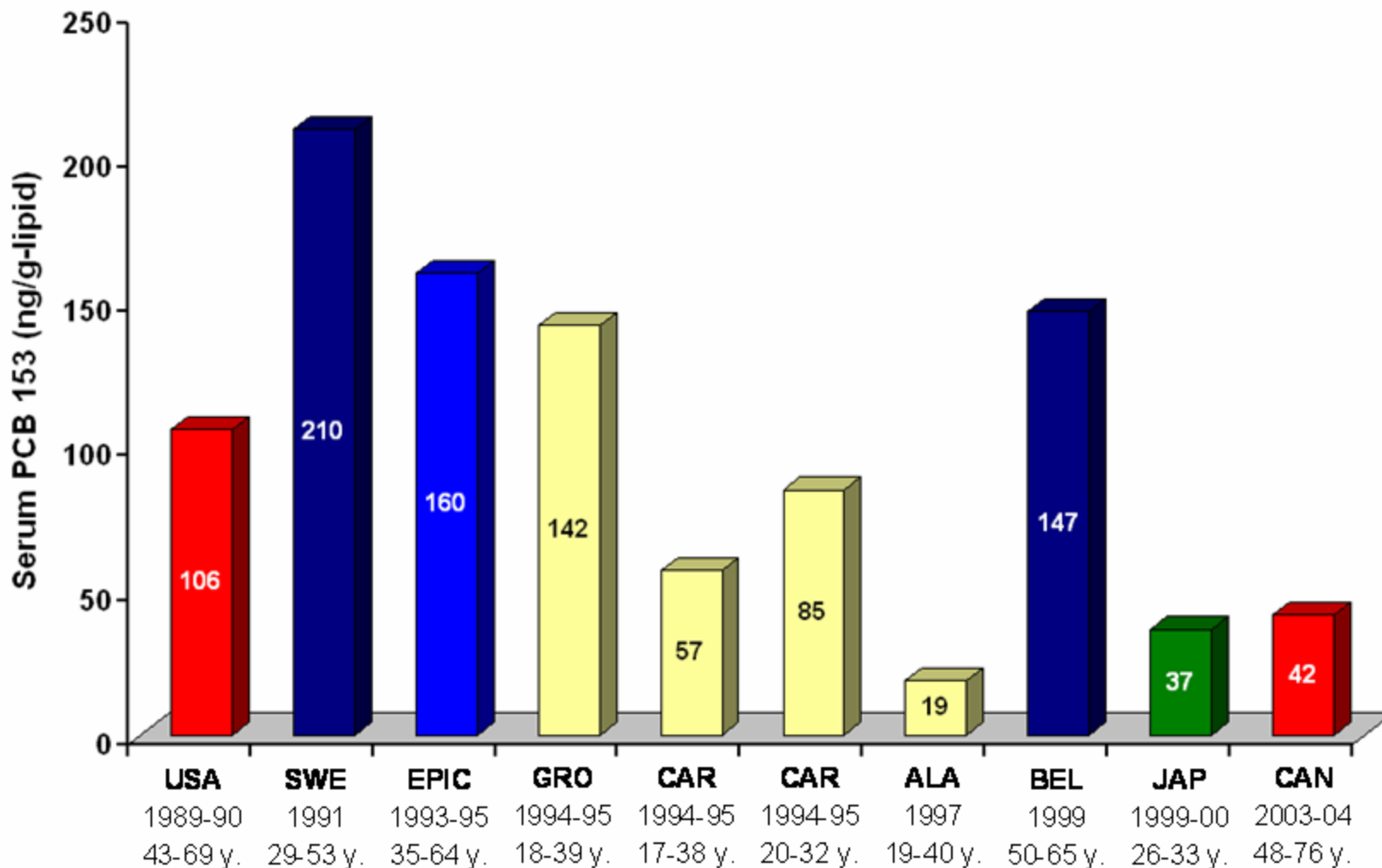
# Concentraciones de PCB 153 por países



# Concentraciones de PCB 153 (hombres)



# Concentraciones de PCB 153 (mujeres)



# Concentraciones de pesticidas por países



Country	Population	N	Year	p',p'-DDT	p',p'-DDE	HCB	β-HCH	DDT/DDE	Publication
Spain (EPIC)	adults	953	1992-96	33	857	462	220	0.03	Chemosphere 2009
Japan	women	152	1999	28	312	21.6	280	0.09	Chemosphere 2005
UK	men	154	2003	2.9	100	11	12	0.03	Environ Poll 2007
Sweden	men	790	2000	16.5	586	61.5	41.5	0.03	Sci Tot Environ 2000
New Zeland	adults	60	1996-97	66%<DL	919		66%<DL		Chemosphere 2004
Slovakia	adults	1038	2002-03	33.2	1368	639	44	0.02	Chemosphere 2007
Canary I. (Spain)	adults	682	1998	177	186	-		0.95	Chemosphere 2005
Thailand	men	97	2003	629	4058			0.15	Sci Tot Environ 2006
USA	men	341	2000-03		204	14.9			Environ Res 2005
Sweden	M /W	189	2005		240 / 140				Environ Health
Poland	M /W	257	2005		530 / 380				Perspect 2005
Inuit (GR)	M /W	439	2005		560 / 300				
Flanders (Belgium)	women	200	1999	2.6	871	109		0.003	Chemosphere 2002
Brazil	adults	33	1999		200				Saude Pub 2002
Kerala (India)	women (controls of breast cancer)	37	1997	97.4	619		2818	0.16	CEBP 2005
USA	women (breast cancer & controls)	429	1996-97	69.3	646			0.10	CEBP 2002

# Conclusiones



- ❖ Prácticamente el **100%** de los participantes en el estudio tienen concentraciones séricas detectables de los principales **PCB** y **p',p'-DDE**; y más de tres cuartas partes también niveles detectables de HCB y  $\beta$ -HCH.
- ❖ Las concentraciones de *PCB* y *p',p'-DDE* son mayores en los *hombres*, y las de *HCB* y  *$\beta$ -HCH* son mayores en las *mujeres*; en este grupo de edad la *lactancia* parece tener poca influencia en estas diferencias.
- ❖ Para todos los compuestos la concentración en suero se *incrementa con la edad*, y hay una clara *tendencia temporal decreciente*.

# Conclusiones



- ❖ El *patrón geográfico* observado se corresponde con el esperado según las posibles fuentes de contaminación por organoclorados: **agrícola** para **DDT/DDE** y  $\beta$ -**HCH**, e **industrial** para **PCB** y **HCB**.
- ❖ La relación de las concentraciones de organoclorados con el *IMC* parece indicar que la *exposición activa a PCB* es más reciente que a los pesticidas.
- ❖ En nuestra población se observa un nivel *relativamente alto* de *PCB*; en cuanto los pesticidas, presenta un nivel relativamente alto de *p',p'*-DDE y bajo de *p',p'*-DDT (muy *bajo DDT/DDE* ratio), y un nivel *relativamente elevado* de *HCB*.

# Agradecimientos



## Medición de organoclorados

*Fernando Goñi, Arsenio Etxeandia, Asunción Vives, Esmeralda Millán, Raul López*

*Laboratorio de Salud Pública de Guipúzcoa (S. Sebastián), Laboratorio de Salud Pública de Vizcaya (Bilbao), Laboratorio Unificado Donostia, Hospital N. S. de Aranzazu (S. Sebastián), Departamento de Química Aplicada, Universidad del País Vasco (San Sebastián)*

## Colaboradores de los centros EPIC-España

*Pilar Amiano, Miren Dorronsoro, Nerea Larrañaga (S. Sebastián); Eva Ardanaz, Aurelio Barricarte (Pamplona); M. Dolores Chirlaque, Carmen Navarro, M. José Tormo (Murcia); Carmen Martínez, M. José Sánchez (Granada); Laudina Rodríguez (Oviedo), Paula Jakszyn, Carlos A. González (Barcelona)*

## Financiación

*Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), Exp. 021598*



Generalitat de Catalunya  
**Departament  
de Salut**



**ICO**

Institut Català d'Oncologia

# [www.iconcologia.net](http://www.iconcologia.net)

## **Institut Català d'Oncologia**

### **ICO l'Hospitalet**

Hospital Duran i Reynals  
Gran Via de l'Hospitalet, 199-203  
08907 l'Hospitalet de Llobregat

### **ICO Badalona**

Hospital Germans Trias i Pujol  
Ctra. del Canyet s/n  
08916 Badalona

### **ICO Girona**

Hospital Doctor Trueta  
Av. França s/n  
17007 Girona