

COLABORACIÓN ESPECIAL

PRESENCIA DE RESIDUOS Y CONTAMINANTES EN LECHE HUMANA

Guadalupe Prado Flores (1), Rita Carabias Martínez (2), Encarna Rodríguez Gonzalo (2) y Eliseo Herrero Hernández (2).

(1) Departamento de Producción Agrícola y Animal. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, México.

(2) Departamento de Química Analítica, Nutrición y Bromatología, Facultad de Química, Universidad de Salamanca, España.

RESUMEN

La contaminación de la leche humana por xenobióticos es un problema generalizado a nivel mundial, que se ve afectado por las variaciones geográficas, climáticas, culturales y socioeconómicas de cada lugar. Las políticas de salud pública han enfrentado la situación mediante una vigilancia sostenida y legislaciones restrictivas con el objeto de reducir los efectos perjudiciales sobre las poblaciones y el ambiente, sin embargo se registran datos objetivables, sobre todo en los países en desarrollo. En esta revisión se destacan aspectos generales y particulares de los residuos y contaminantes organoclorados, organofosforados, antibióticos, metales pesados, bifenilos policlorados, dioxinas y furanos, valores de sus contenidos, efectos tóxicos estudiados y los límites máximos permitidos por las legislaciones internacionales.

Palabras clave: Contaminación ambiental. Residuos. Toxicidad. Lactancia.

ABSTRACT

Waste and Pollutants in Human Milk

The contamination of human milk by xenobiotics is a common problem worldwide which is affected by the geographical, climate-related, cultural and socioeconomic variations in each individual location.

Public health policies have dealt with this situation by means of ongoing monitoring and restrictive legislation in order to reduce the damaging effects on the populations and the environment, objectivable data however being recorded particularly in the developing countries. Overall and individual aspects of waste and contaminating organochlorines, organophosphates, antibiotics, polychlorate biphenyls, dioxins and furans, their content values, toxic effects studies and the maximum limits permitted under international legislation are highlighted.

Key words: Environmental pollution. Waste products. Toxicity. Lactation.

INTRODUCCIÓN

Por ser la leche humana el alimento idóneo para el neonato, es fundamental analizar su inocuidad y reconocer numerosos informes que refieren la presencia de residuos y contaminantes en la misma¹⁻⁹. Entre las múltiples causas de esta presencia se pueden ci-

tar las condiciones actuales del progreso en las actividades agrícolas y veterinarias, la industrialización, el aumento de basura y su tratamiento, las explotaciones mineras, el control de plagas y/o enfermedades endémicas y la cadena productiva de los alimentos. Todo ello y sus interacciones con los factores geográficos, climáticos y sociales configura un complejo panorama que incide sobre la salud.

Es por eso que las administraciones nacionales e internacionales han hecho referencia muy enfática en el sentido de identificar estos componentes, de cumplimentar y

Correspondencia:
Guadalupe Prado Flores
Departamento de Producción Agrícola y Animal
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco
Calzada del Hueso 1100
CP 04960 Ciudad de México. México
Correo electrónico: gprado@cueyatl.uam.mx

homogeneizar los métodos de análisis de los mismos, de estudiar los efectos que pueden hacerse manifiestos en diversos organismos y de generar las estrategias para reducir su uso¹⁰.

En 1971, la Federación Internacional de Lechería consultó a los expertos sobre la identidad de los compuestos más peligrosos y prevaleció el contenido de los plaguicidas organoclorados en leche y sus derivados; treinta años después, su uso ha declinado pero su presencia permanece como, lo demuestra la literatura en el campo. En la actualidad se tiene amplia información y definición de los xenobióticos, considerando residuos a los remanentes de plaguicidas y medicamentos de uso veterinario y se reconocen como contaminantes los metales pesados, las micotoxinas, las nitrosaminas, los bifenilos policlorados, y las dioxinas y los furanos policlorados. Los residuos provienen de aplicaciones que tienden a resolver problemas en la producción de los alimentos, ya sea en la protección de los cultivos, en el control de factores bióticos y abióticos adversos, con fines profilácticos, terapéuticos, o manejo de ectoparásitos. Los contaminantes son sustancias presentes de modo no intencional y fuera de control¹¹.

Los residuos y contaminantes presentes en la leche abarcan los grupos de plaguicidas, antibióticos, sulfonamidas, nitrofuranos, fasciolidas, metales pesados, micotoxinas, bifenilos policlorados, dibenzo-p-dioxinas y dibenzofuranos policlorados, nitratos, nitritos, nitrosaminas, detergentes y desinfectantes. En esta revisión y de este amplio panorama, se seleccionan los derivados más abundantes o los más estudiados por sus efectos perniciosos.

PLAGUICIDAS ORGANOCORADOS

Se ha calculado que en los últimos 25 años se han aplicado 20.000 millones de libras de insecticidas sobre el planeta y de ellos 3 mil millones han sido de DDT¹². Las

estadísticas han estimado que en México, en la década de los 70', el 1% de la producción mundial de DDT fue utilizado en el cultivo de algodón¹³ y que su uso es el mayor en Latinoamérica¹⁴. En Uganda en 1996 se emplearon 80 toneladas de DDT/año, 392 toneladas de dieldrín /año para proteger el plátano y 30 ton/año en el combate de la mosca tsé-tsé¹⁵.

Actualmente ha disminuido su utilización gracias a las directrices legislativas de muchos países; Canadá prohibió el uso del DDT desde 1969, Suecia en 1970; España en 1977 y Turquía lo restringió en 1983⁸. La Unión Europea eliminó el uso del endrín mediante la norma 79/117/CEE y 91/188/CEE. Suecia⁹, Alemania¹⁶ y otros países europeos han disminuido entre 9 y 13% las concentraciones de aromáticos cada año a partir de la prohibición de su uso y se ha valorado entre el 11 y el 14% la disminución de los mencionados compuestos en Canadá y Estados Unidos⁸; sin embargo, países de la franja tropical participan activamente en la contaminación mundial¹⁷⁻²³.

Entre los plaguicidas organoclorados derivados del hexaclorociclohexano (HCH), de los ciclodienicos y los aromáticos, el β -HCH, el epóxido de heptacloro y el DDE han sido considerados los más persistentes por sus características moleculares y metabólicas. Algunos de ellos sufren biotransformaciones dentro de los organismos vivos y se convierten en productos que aumentan su capacidad tóxica; es el caso de aldrín y heptacloro que se convierten en dieldrín y en epóxido de heptacloro respectivamente; los isómeros α y γ -HCH se transforman en el derivado β -HCH y el DDT se metaboliza formando DDE y DDD, éstos, a su vez pueden formar derivados metilsulfonados de mayor toxicidad²⁴⁻²⁵. Su contenido de cloro les confiere poca polaridad, por lo tanto son insolubles en agua; el DDE manifiesta un $\log K_{ow}$ 5,83²⁶ y no se excreta fácilmente por vía urinaria sino que se acumula en el tejido adiposo. En la etapa de lactancia se movilizan a la leche y ésta es la vía preferente de

eliminación en los mamíferos femeninos²⁷⁻³¹.

Dichas estructuras químicas son muy estables, se degradan poco y por esta razón permanecen intactas por largos períodos; se ha calculado que la vida media del dieldrín es de 6 años, para el DDT de 16 a 20 años en el suelo y en sedimentos de ríos puede alcanzar 46 años, motivo por el cual se considera a los organoclorados como persistentes.

Los estudios realizados evidencian que en la leche humana se encuentran los plaguicidas organoclorados y que su contenido se ve influenciado por factores de la madre, como la edad³²⁻³³, origen³⁴, número de lactancia³⁵⁻³⁶, meses de lactancia³⁷⁻³⁸ y hábitos alimenticios³⁹⁻⁴¹.

Efectos tóxicos

Los estudios epidemiológicos y toxicológicos han registrado los efectos siguientes para el DDT: a) Inducción enzimática de las oxidasas microsomas mediadas por el citocromo P450 (CYP)⁴²⁻⁴³; b) Aumento de las lipasas, de la transaminasa glutámica y bloqueo de la ATPasa; c) Modificación del metabolismo lipídico y transporte de la vitamina A y glucosa; d) Efecto sobre el potencial de acción de los canales de sodio y cloro en neurona, e) Alteración en la síntesis de hormonas esteroidales⁴⁴⁻⁴⁵. Tienen efecto sobre el metabolismo hepático, dañan el patrón renal y las gónadas¹⁰. En los sistemas muy oxigenados pueden generar radicales libres de alta reactividad, que son disparadores de peroxidación de membrana. Las moléculas electrofílicas producidas en su metabolismo se unen fácilmente con proteínas y ácidos nucleicos que son nucleofílicas y forman aductos⁴⁶.

Las manifestaciones macroscópicas de los trastornos genéticos o metabólicos de los xenobióticos clorados son la mutagénesis, teratogénesis, carcinogénesis, neurotoxicidad, alteraciones inmunológicas, así

como irritabilidad, alergias, problemas de sueño y conductuales⁴⁷⁻⁵¹. El DDT es hepatocarcinogénico en ratón según datos de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC). Manifiesta cualidades estrogénicas y por esta razón se ha vinculado con el cáncer mamario dependiente de síntesis hormonal⁵²⁻⁵³, con abortos espontáneos⁵⁴, disminución de la duración de lactancia⁵⁵ y bajo peso al nacer³⁹. Un meta-análisis retrospectivo sobre salud reproductiva analizó una población de 14.947 hombres normales en la cual se hicieron estimaciones de actividad espermática y se le ha vinculado con el aumento de cáncer testicular⁴⁵. Frente a esta carga de alta agresividad, otros estudios presentan controversia con esas conclusiones⁵⁶⁻⁵⁹.

El lindano es un agente androgénico con efectos mutagénicos; en células de Leydig de rata inhibe esteroidogénesis⁶⁰ y favorece la peroxidación de lípidos de membrana microsomal y de mitocondria en hígado y corazón de *Columbia livia*⁶¹. El dieldrín induce hepatocarcinogénesis, proliferación celular y apoptosis en hígado de roedores⁶². El metoxicloro tiene efectos sobre sistemas reproductivos en desarrollo⁶³.

Los mencionados disruptores endocrinos han manifestado capacidad de alterar procesos tan vulnerables como la neurogénesis, migración, sinaptogénesis, gliogénesis y mielinización⁶⁴ en la vida silvestre; han provocado desórdenes en la fauna, alterando el equilibrio entre género de diversos organismos, aumentando las poblaciones femeninas⁶⁵⁻⁶⁷. Investigaciones recientes han estudiado los puntos críticos donde estos compuestos pueden participar alterando respuestas de glándulas sexuales, tiroides y suprarrenales modificando la homeostasis y la funcionalidad de los organismos en procesos como ovulación⁶⁸, desarrollo neuronal⁶⁹ y metabolismo energético⁷⁰.

En la actualidad, se realizan estudios de residuos organoclorados prácticamente en todo el mundo^{9,16,18,33,57,71-75} y se ratifica que

ni los lugares más recónditos del planeta han escapado a la presencia de estas sustancias. También se ha reconocido que son capaces de cruzar la barrera placentaria e ingresar al torrente circulatorio del feto^{67,76}. Ya que la leche humana está más contaminada que la leche vacuna^{5,77}, que el calostro registra mayor carga residual que la leche madura^{27,78-79}, se aprecia que las ventajas nutritivas e inmunológicas de la alimentación materna sufren un evidente deterioro.

Adicionalmente a la influencia del medio sobre los lactantes, la carga tóxica se ve aumentada con la presencia de organoclorados persistentes que están específicamente en la leche humana y que el recién nacido recibe en condición de máxima vulnerabilidad ya que sus sistemas desintoxicantes no están maduros.

Ante la peligrosidad de estos xenobióticos, se ha pronunciado la FAO/OMS recomendando que no se sobrepasen las concentraciones de seguridad llamadas límite máximo de residuos, LMR¹¹, parámetro vinculado con la leche vacuna o la ingesta diaria admisible, IDA, para la leche humana. En ocasiones las administraciones nacionales regulan sus propios límites, prohibiendo el uso de ciertos compuestos y restringiendo otros. Se presentan en la tabla 1, los LMR e IDAs prescritos para la leche por los Organismos de Naciones Unidas.

Tabla 1

LMR e IDA de Plaguicidas Organoclorados en leche

Plaguicida	LMR (mg/kg base grasa)*	IDA (mg/kg de peso corporal.día)**
β-HCH	0,01	—
Aldrin + Dieldrin	0,006	0,0005
Endrin	0,004	0,002
Heptacloro + epóxido de heptacloro	0,006	0,0005
DDT + metabolitos	0,05	0,020
Endosulfán	0,004	—
Clordano	0,002	—

Fuentes: *⁷, **¹¹.

PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS

El mayor uso de estas sustancias está asociado a la actividad agrícola. En 1992, su volumen de importaciones en México se calculó en 60 mil toneladas y en los tres años siguientes se duplicó⁸⁰. Estos plaguicidas son relativamente poco persistentes y biodegradables, lo que implica que sea necesario aplicarlos con más frecuencia para lograr una protección eficiente. Los plaguicidas organofosforados provienen de diferentes estructuras químicas, como el paratión, que se origina del ácido fosforotiónico o el dicloros del ácido fosfórico.

Su metabolismo se caracteriza por inhibir la acetilcolinesterasa. Esta inhibición producida en el sistema nervioso, propicia una acumulación de acetilcolina endógena, con los consecuentes signos y síntomas que mimetizan los efectos muscarínicos y nicotínicos del sustrato, así como los que la enzima produce. Al no permitir la degradación de este neurotransmisor el impulso nervioso no se transmite y provoca serias alteraciones⁸¹⁻⁸².

Los organofosforados han sido vinculados con diversos síndromes y recientemente con la enfermedad de Parkinson⁸³⁻⁸⁴. La participación de factores ambientales en la etiología de este padecimiento fue propuesta a raíz del descubrimiento del daño neurológico provocado por la N-metil,4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro piridina (MPTP). El hallazgo propició un modelo de estudio y la consecuente investigación epidemiológica ha sugerido que existe una asociación positiva entre la enfermedad de Parkinson y la exposición a plaguicidas organofosforados.

Se considera que estos compuestos estimulan las enfermedades infecciosas⁸⁵, sobre todo del tracto respiratorio y se ha encontrado que la leucemia linfocítica crónica es mayor en sujetos expuestos a plaguicidas organofosforados, especialmente crotoxi-fos, diclorvos y fampur⁸⁶ bajo exposiciones

agudas, mientras que el conocimiento de los efectos crónico de los plaguicidas organofosforados es muy limitado e igualmente lo son sus efectos a plazos largos.

El metabolismo de los organofosforados sucede en dos procesos básicos: la activación y la degradación. En la fase de activación, los compuestos que en su estado inicial son débiles inhibidores de la acetilcolinesterasa son metabolizados por las enzimas microsomales a compuestos intermediarios tóxicos con elevada actividad sobre la enzima. Estos intermediarios, posteriormente, son sujetos a una degradación mediante hidrólisis y se eliminan como compuestos atóxicos o menos tóxicos. Investigadores españoles⁸⁷⁻⁸⁸ han informado sobre la quiralidad del O-hexil,O-2,5 diclorofenilfosforamidoato (HDGP), que es un análogo del insecticida metamidofos, el cual causa neuropatía en la gallina, evidenciando que la característica de quiralidad es decisiva en su toxicidad.

Los carbamatos son derivados de ésteres del ácido carbámico e inhibidores directos de la acetilcolinesterasa y por lo tanto no requieren del paso de la activación. Se hidrolizan rompiendo la función éster y se excretan en forma de conjugados⁸⁹. Las fuentes de contaminación de estos plaguicidas son semejantes a las de los organoclorados; algunos de ellos presentan efectos sistémicos y por esta razón adquieren importancia en el control de larvas de ectoparásitos en los animales.

Algunos plaguicidas de este grupo manifiestan una toxicidad superior a la de los organoclorados y pueden aparecer en leche después de ser ingeridos por vía oral, por lo que tiene especial importancia el establecimiento de sus LMR que se presentan en la tabla 2.

Las principales clases de plaguicidas responsables de envenenamientos agudos en ciertos países en desarrollo son los insecticidas organofosforados. En China⁷¹ se han calculado 78,8%, en Sri Lanka 69,1% y

53,6% en Malasia. La OMS ha dado datos de 3 millones de envenenamientos agudos por año, de los cuales 220.000 son mortales; el 99% sucede en países en vías de desarrollo. En Latinoamérica, la mayoría de los casos responde a actividades ocupacionales.

Tabla 2
LMR de plaguicidas organofosforados y carbamatos en leche

Plaguicida	IDA (mg/kg peso corporal/día)*	LMR (mg/kg)**
Clorpirifos	0,01	0,01
Clorfenvinfos	0,0005	0,008
Coumaphos	0,0005	0,02
Diazinón	0,002	0,02
Disulfotón	0,0003	0,02
Diclorvos	0,004	0,02
Ethión	0,002	0,02
Fenthión	0,001	0,05
Metil-paraoxón	0,0003	0,01
Triclorfón	0,01	0,05
Aldicarb	0,003	0,01
Benomyl	0,02	0,1
Carbaryl	0,01	0,1
Pirimicarb	0,02	0,05

Fuentes: *⁸⁴, **⁸⁵.

MEDICAMENTOS DE USO VETERINARIO

Después de la administración de un tratamiento veterinario aparecen residuos de los productos empleados en los alimentos y por lo tanto en la leche. Los posibles peligros para la salud a causa de estos residuos pueden ser tóxicos, microbiológicos e inmunopatológicos⁹⁰. Se ha demostrado que los residuos de medicamentos o productos químicos empleados pueden presentar efectos como alergias, hipersensibilidad o ser mutagénicos, teratogénicos y/o carcinogénicos.

Cada vez es mayor el número de casos en que los medicamentos que son considerados eficaces en un tratamiento dejan de responder repentinamente a las expectativas gene-

radas por una experiencia clínica anterior. La razón de este fenómeno es la aparición de resistencia a los medicamentos de microorganismos patógenos de los animales al hombre⁹¹⁻⁹². Muchos microorganismos patógenos, como la salmonella, adquieren resistencia múltiple al ser sometidos a bajas concentraciones de antibióticos, lo cual representa un serio peligro potencial para el ser humano. Los cultivos iniciadores empleados en la producción de derivados lácteos fermentados, como el queso y yogurt, son extremadamente sensibles a bajas concentraciones de antibióticos en la leche.

Las penicilinas, de las cuales se han identificado cuarenta especies, pertenecen al grupo de los antibióticos betalactámicos. Unas son naturales y otras son parcial o totalmente sintéticas. En el tratamiento de la mastitis se administra la penicilina tanto por vía intramamaria como parenteral, ya que algunos casos de mastitis bovina requieren un tratamiento general con fármacos antimicrobianos, en lo que reside otra posibilidad de generar residualidad en la leche. Un ejemplo del grado de afectación que puede representar el tratamiento con penicilina para el procesamiento industrial refiere que un tratamiento con 200 mg de penicilina G es capaz de contaminar la leche de 8.000 vacas⁹³.

Las tetraciclinas se llaman antibióticos de amplio espectro porque muestran el amplio rango de actividad antibacteriana de la penicilina, la estreptomina y el cloranfenicol y, en general, son consideradas como bacteriostáticas. Los residuos de las tetraciclinas se registran en la leche en concentraciones relativamente elevadas.

Entre los aminoglicósidos, se encuentran la estreptomina, la gentamicina, la neomicina y su efecto está basado en que detienen la síntesis proteica bacteriana y son activos contra especies gram negativas.

El cloranfenicol tiene un gran espectro de actividad contra rickettsias, bacterias

gram positivas y gram negativas y es más activo que la penicilina y la estreptomina. Ha sido usado ampliamente por vía oral y parenteral en el tratamiento de infecciones urinarias, mastitis, salmonelosis aguda y otras infecciones resistentes a otros antibióticos. La prohibición de su uso en muchos países⁹⁴ tiene origen en su propiedad de producir en los humanos una reacción adversa fatal, la anemia aplásica, aun en concentraciones subterapéuticas. Por esta razón, su uso ha decrecido notablemente. Algunos valores de concentración máxima de antibióticos permisibles en leche se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

LMR de antibióticos y quimioterapéuticos en leche

Antibiótico	LMR (mg/L)
Bencilpenicilina	4
Ampicilina	4
Amoxicilina	4
Oxacilina	30
Cloxacilina	30
Dicloxacilina	30
Tetraciclina	100
Oxitetraciclina	100
Clorotetraciclina	100
Espiramicina	200
Tilosina	50
Eritromicina	40
Espectinomina	200
Estreptomina	200
Dihidroestreptomina	200
Gentamicina	100
Neomicina + Framicetina	500
Colistina	50
Cloranfenicol	0
Dapsona	0

Fuente: ⁹⁵.

Las sulfonamidas y los nitrofuranos son empleados frecuentemente en muchos núcleos de productividad lechera y se les encuentra en la leche después de su aplicación. Manifiestan igualmente, efectos indeseables a la salud⁹³.

MICOTOXINAS

Las micotoxinas se definen como metabolitos de los hongos que producen cambios patológicos en el hombre y en los animales. Los efectos biológicos demostrados en animales de laboratorio los muestran como tóxicos agudos, mutagénicos, carcinogénicos, teratogénicos, alucinógenos, eméticos y estrogénicos. Los productos más susceptibles de contaminarse con las micotoxinas son los perecederos. Esta presencia puede originarse en la contaminación del ganado, como es el caso de la leche donde se encuentra la M_1 , el metabolito lácteo de la aflatoxina B_1 . Las aflatoxinas B_1 y B_2 son producidas por los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*. Las aflatoxinas M_1 y M_2 son los derivados 4-hidroxilados de las B_1 y B_2 respectivamente⁹⁴. Los estudios de toxicidad revelan que las aflatoxinas M_1 y M_2 tienen una DL_{50} de 12-16 μg para los animales estudiados, que dañan el hígado y producen necrosis en los túbulos renales. La M_1 es letal en ratas macho a una sola dosis de 1,5 mg/kg de peso corporal, manifestando una disociación de los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso de las células de parénquima hepático y una proliferación del retículo endoplásmico liso.

Estudios hechos en ratas tratadas con 25 μg de M_1 por día y bajo entubamiento por 5 días a la semana durante ocho semanas consecutivas, desarrollaron carcinoma hepático en tres animales, mientras que 28 de ellos tuvieron lesiones preneoplásicas⁹⁵.

Otras micotoxinas estudiadas son la esterigmatocistina, la ocratoxina A, el ácido ciclopiazónico, el ácido micofenólico y la patulina, todas ellas de alta peligrosidad y producidas por diferentes especies y presentes en variados productos alimenticios; pero es la M_1 selectiva de la leche. El registro de sustancias peligrosas o francamente tóxicas no es exclusivo de la leche; la zearalenona, como el clembuterol y otros muchos compuestos con frecuencia se encuentran en alimentos como carnes, huevo, cereales, olea-

ginasas etc., lo cual describe un panorama más amplio.

Se ha propuesto un nivel de tolerancia para las aflatoxinas en la leche de 0,05-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para adultos, disminuyendo a la mitad para los niños. Sin embargo, algunos países han sido más estrictos; en Dinamarca se estima que la ingesta diaria de M_1 es de 0,22 ng/kg de peso/día, lo que significa bajo este modelo danés, la muerte de cinco individuos por un millón de ellos⁴.

BIFENILOS POLICLORADOS

Son sustancias usadas desde 1929 en la industria. Son termoestables, resistentes a la oxidación, a los ácidos, a las bases y a otros agentes químicos, insolubles en agua, todo lo cual los hace muy útiles en la vida moderna, empleándose como plastificantes, en resinas sintéticas, pinturas, barnices, ceras, fluidos hidráulicos, lubricantes en equipos sometidos a presiones extremas, medios de transferencia de calor y en componentes eléctricos y electrónicos. También se usan con algunos plaguicidas para aumentar su efectividad, como es el caso que 5-25% de bifenilos policlorados (PCBs) adicionados al lindano, lo hacen diez veces más efectivo⁹⁶. Las estadísticas han señalado que solamente en Estado Unidos se produjeron 1,5 billones de libras de PCBs y Suecia en 1970 importó 500 toneladas⁹⁷. Se les encuentra en organismos y en alimentos en un nivel de biomagnificación elevada^{39,98}. Investigadores canadienses revisaron la presencia de organoclorados en El Ártico y encontraron que los aborígenes de Groenlandia, cuya dieta es a base de productos de mamíferos marinos, tienen la más alta concentración de PCBs, DDE y clordano. Derivados metilsulfonados de estos policlorobifenilos se han registrado en delfines y focas, de modo que es evidente que los individuos alimentados con estos animales acumulan selectivamente en pulmón y útero derivados aún más tóxicos²⁴. En la leche se les localiza y su fuente primaria es la contaminación del ganado;

otras causas de contaminación son la pintura en los silos, aceites de desecho y hasta la tinta de empaques de alimentos. Su estructura química responde a una alta lipofiliidad y se disuelven en la grasa de la leche, eliminándose por la misma.

En Suecia han estudiado la presencia de los éteres de los polibromodifenilos (PBDEs) que tienen usos semejantes a los PCBs, habiéndoseles en peces, mamíferos y humanos; su eliminación es muy lenta y también se transfieren por la leche. Su consumo ha aumentado de 0,72 ng/g base lipídica en 1984/85 a 4,01 ng/g en 1997^{99,25}. Su exposición en 30 años se ha incrementado 6 veces, lo cual ha expresado grave preocupación en las comunidades científicas.

Un informe en Estados Unidos, en 1970, encontró niveles promedio de PCBs en quesos de 0,25 mg/kg y 2,27 mg/kg en leche. En Noruega entre 1970 y 1972 hallaron 0,01 a 0,08 mg/kg en mantequilla y en 1973 las muestras de leche suiza analizada no excedieron en promedio 0,01 mg/kg. En mantequilla danesa encontraron 24,7 µg/kg medidos por cromatografía de gases con columnas capilares y las mantequillas de Islandia las encontraron libres de estos compuestos para el período de 1968 a 1982⁹⁶. En Japón detectaron 5,5 ng/g en la leche entera; los niños alimentados con leche humana ingirieron de 100 a 530 pg/kg equivalentes tóxicos (TEQ), de los cuales por lo menos el 60% se atribuye a PCBs coplanares¹⁰⁵.

Se asume que el mecanismo de toxicidad es diferente para los miembros de la familia de los PCBs que agrupa 209 compuestos; los más clorados son tóxicos simplemente por su presencia en los tejidos, los menos clorados, por participar en rutas metabólicas determinadas y han reconocido derivados metilsulfonílicos aún más tóxicos que los PCBs originales²⁵. La toxicidad de los mismos es selectiva de la especie donde se encuentre, probablemente como resultado de diversas estructuras fisiológicas o velocidades metabólicas y su permanencia en el am-

biente es también diferente. Por ejemplo el CB-153 tiene una vida media de 17 años, el CB-118 de 11 años y los derivados sulfonílicos MeSO₂-PCBs de 9 años²⁵. El estudio global de estas sustancias puede generar confusiones ya que cada uno de los congéneres tiene diferencias en diversos comportamientos.

Los efectos nocivos de estas sustancias son edema, dificultad respiratoria, reducción en la ganancia de peso, heridas internas, aumento de tamaño del hígado, cambios en las características sexuales. Algunos de estos síntomas se aprecian a concentraciones de 20 mg/kg de PCBs en los alimentos². Las enfermedades ocupacionales de trabajadores japoneses expuestos a PCBs señalan hepatocarcinogenicidad y cambios neoplásicos^{97,70} han presentado evidencias de los efectos de congéneres de PCBs que afectan el desarrollo cerebral fetal humano, considerándolos disruptores endocrinos. Los metabolitos hidroxilados que se han identificado en la leche de vaca son descritos varias veces más tóxicos que sus precursores.

Se ha reglamentado la concentración de PCBs en función del alto consumo de leche sobre todo de infantes, niños en crecimiento y personas enfermas y que se pueden presentar intoxicaciones crónicas por su presencia; Ewers en 1987⁹⁶ encontró un máximo nivel de 45 µg por semana en adulto de 70 kg de peso sin efectos notables. La legislación de la Unión Europea en 1999 adoptó temporalmente como medida precautoria 0,01 mg/kg de peso corporal para plaguicidas individuales en alimentos para infantes y niños. Para los más tóxicos estableció 0,0005 mg/kg de peso corporal⁹⁸.

DIBENZO-*p*-DIOXINAS Y DIBENZOFURANOS POLICLORADOS

Las dioxinas son sustancias altamente tóxicas y han sido dispersadas en el ambiente en forma indiscriminada. Se les encuentra

como impurezas en ciertos compuestos como el «agente naranja» ampliamente usado como herbicida en la guerra de Vietnam o en la industria de sustancias cloradas como en la producción del herbicida 2,4,5T⁹⁹. Se forman en pequeñas cantidades en ciertos procesos de industrias químicas orgánicas, por el blanqueo de pulpa de papel, producción de aceites pesados, petróleo que contiene plomo, industria siderúrgica y durante la combustión de desperdicios. Se dispersan al ambiente por las partículas suspendidas y por el agua.

Se conocen como dioxinas unos 200 compuestos, entre los cuales se halla la más estudiada, la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD). Los dibenzofuranos, familia de 135 compuestos, tienen cierta semejanza en la toxicidad con las dioxinas.

El TCDD es la sustancia de mayor grado toxicológico y hay suficiente evidencia de su poder carcinogénico, sin embargo tiene un patrón de comportamiento que admite confusiones; su toxicidad aguda varía con amplios límites en diferentes especies: desde un LD₅₀ de 0,6-2 µg de dibenzo-*p*-dioxinas/kg de peso corporal en el cobayo hasta 1-5 mg/kg de peso corporal para el hámster¹⁰⁰. Además se le reconocen efectos inmunológicos y reproductivos perniciosos. Petroff y col.⁶⁸ han estudiado los efectos de este disruptor endocrino y presentan evidencias de cinco sitios donde la TCDD participa, alterando el proceso de ovulación en roedores. El accidente en Seveso, Italia en 1976, donde una población de 37.000 personas fue expuesta a una dispersión de estos derivados clorados tuvo manifestaciones diversas de efectos mediatos e inmediatos, uno de ellos, el daño a cromosomas. En Austria⁹⁹ han analizado los efectos de una contaminación masiva ocurrida en 1970 y han encontrado 29 años después, síntomas neurotóxicos, conductuales y trastornos metabólicos en la µ-glutamyl transferasa. Se sabe además que algunos de sus mecanismos son por la vía de los CYP1A1 y CYP1A3⁴².

Por tanto, es posible detectar las dioxinas en cualquier parte de la tierra, especialmente en el mar; en los animales marinos y aun en el Ártico se les encuentra en bajas cantidades. En el Mar Báltico, se encuentran proporciones considerables de ellas y no se puede descartar que las dioxinas en interacción con otras moléculas sean responsables de deterioro en los ecosistemas de esa área. Las dioxinas, al contaminar el aire a través de partículas de combustión de materiales que contienen cloro, también contaminan los pastos y por esta vía, pasan a la leche¹⁰¹.

Ya sea por la industria o por ciertas negligencias, las dioxinas contaminan las cadenas alimentarias, su alta persistencia y liposolubilidad favorecen que se acumulen en el tejido adiposo, de ahí su excreción es muy lenta y se ha estimado su vida media en seis años. Los lactantes son los organismos más expuestos, sin embargo, el conocimiento de su metabolismo, se conoce poco.

Se les ha detectado en peces en concentraciones desde 0,2 pg/g hasta 460 pg/g en condiciones accidentales¹⁰². En el Báltico² se les registró en 6,7-9,0 pg/g. En Europa, entre 1981 y 1987 las muestras de leche de vaca estudiadas, registraron concentraciones de 1,5 pg/g sobre base grasa, expresadas como equivalentes de TCDD, estimadas como elevadas¹⁰⁹, en Estocolmo, Suecia (2000) hallaron 194 pg/g base grasa y 23 pg/g base grasa de furanos²⁵. Bajo dietas estrictamente vegetarianas, el consumo fue de 0,4 pg/g y se aumentó hasta 63,3 pg/g en la mantequilla¹⁰³. En Japón¹⁰⁴ el promedio total de equivalentes tóxicos, TEQ de dioxinas y furanos fue de 0,48 y 0,63 pg/g en leche entera. Los estudios en 1996 han estimado que el 32% del consumo total de dioxinas y furanos provenían de la leche¹⁰⁵.

Un grupo de expertos nórdicos ha establecido el nivel de 1 ng/kg de peso corporal/día como nivel de no efecto o NOEL y la ingesta semanal tolerable de <35 pg/kg peso corporal/semana de equivalentes de TCDD, en cambio en el Reino Unido se ha

establecido como límite 0,7 ng de TEQ/kg de grasa¹⁰⁶.

Se estima que la ingesta de dioxinas en los lactantes puede exceder el valor de la ingesta tolerable semanal (TWI) y se ha comentado con cierta controversia que el organismo humano tiene menos sensibilidad a estos compuestos que otros, menos evolucionados.

CONCLUSIONES

Realidades sociales, culturales y políticas están en estrecha relación con los datos de concentraciones de xenobióticos de riesgo en alimentos de alta vulnerabilidad.

La toxicidad de los xenobióticos HCB, derivados del HCH, del naftaleno, aromáticos, así como PCBs, dioxinas y furanos expresa mecanismos metabólicos comunes en las reacciones de fase I, II y III. Respectivamente se ha observado participación de isoformas del citocromo P450 en hidroxilaciones y epoxidaciones, conjugación con ácido glucurónico y la formación de los compuestos metilsulfonílicos. Resalta la naturaleza electrofílica de algunos metabolitos que es capaz de formar aductos mutagénicos.

La etiología de algunas enfermedades se ha vinculado con la exposición a xenobióticos; esto abre procesos de investigación para conocer mecanismos de acción de los tóxicos aislados pero sobre todo de las interacciones entre diversas moléculas que potencian la acción tóxica.

Entre las políticas de regulación se consideran efectivas la vigilancia sostenida y las normas establecidas por organismos como Codex Alimentarius, la que emiten organismos multinacionales como la Unión Europea así como las que dictan los tratados de comercio internacional que estipulan límites estrictos en las transacciones comerciales.

Algunos países en desarrollo no han resuelto problemas de salud pública en referencia a manejo permisible de sustancias de

riesgo y por lo tanto hay presencia objetable de residuos y contaminantes en la leche humana. En cambio, países desarrollados han abatido las concentraciones de plaguicidas organoclorados pero enfrentan un aumento de otras sustancias que conllevan presumibles riesgos. Las dos corrientes requieren serios esfuerzos y estrategias adecuadas para resolver problema tan acuciante y sin duda estos recursos involucran la educación ecológica, la investigación y las prácticas de prevención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laug, BP, Kunze, FM, Prickett CS. (1951) Occurrence of DDT in human fat and milk. Arch Indust Hyg Occup Med 3: 245-246.
2. Rehfeld, 1971; Rehfeld BM, Bradley RL & Sunde MS (1971) Toxicity studies on polychlorinated biphenyls in the chick. Poultry Sci 50: 1090.
3. Bergqvist PA, Berg S, Hallbäck la & Slorach SA (1988) Dioxins in cod and herring from the seas around Sweden. Abstract from «The 8th international symposium on chlorinated dioxins and related compounds. August 21-26 1988. Umeå, Sweden. p. 353.
4. Dragsted L, Dsen I, Larsen J, Thorup I, Olsen J & Autrup la (1989) Health evaluation of aflatoxins in foodstuffs. Report of a working group. Institute of Toxicology, National Food Agency, Denmark, p. 1-31.
5. Hernández LM, Fernández MA, Hoyas E, González MJ, García FJ (1993) Organochlorine insecticide and polychlorinated biphenyl residues in human breast milk in Madrid (Spain). Bull Environm Contam Toxicol 50(2): 308-315.
6. Albert L (1996) Persistent pesticides in Mexico. Rev Environ Contam Toxicol 147: 1-46.
7. Blüthgen A and Tuinstra LGMT (1997) Pesticides in Monograph on Residues and Contaminants in Milk and Milk products. Published by IDF, Brussels, Belgium.
8. Smith D (1999) Worldwide trends in DDT levels in human milk. Int J Epidemiol 28: 179-188.
9. Norén K. (1988) Changes in the levels of organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in

- human milk from Stockholm 1972-1985. *Chemosphere* 17(1): 39-49.
10. IDF (1991) Special Issue 9101. Monograph on Residues and Contaminants in Milk and Milk Products. Brussels, Belgium 5-11.
 11. FAO/WHO (1985) Pesticide Residues in Foods. Report of the Joint Meeting on Pesticide Residues. 1984, p. 4-8.
 12. Alpuche GL (1991) Plaguicidas organoclorados y medio ambiente. *Ciencia y Desarrollo XVI*(96): 45-55.
 13. Bordas E. (1973) El empleo de los insecticidas agrícolas y la contaminación en el ambiente rural mexicano. Memoria de la I Reunión Nacional sobre Problemas de la Contaminación Ambiental. Secretaría de Salubridad y Asistencia, México, D. F., 120-165.
 14. López-Carrillo L, Torres AL, Torres SL, Espinoza TF, Jiménez C, Cebrián M, Waliszewski S, and Saldate O (1996) Is DDT use a public health problem in Mexico? *Environ Health Persp* 104(6): 2-6.
 15. Ejobi F, Kanja WL, Kyule M, Müller N, Kruger J, Latigo AAR (1996) Organochlorine pesticide residues in mothers' milk in Uganda. *Bull Environ Contam Toxicol* 56(6): 873-880.
 16. Stutz W, Scherbaum V (2000) Contaminating residues in mothers' milk caused by organochlorine compounds: The situation in Germany compared to the rest of the world. *Ernährungs-Umschau* 47(10): 375-381.
 17. Schecter A, Fürst P, Krüger C, Meemken HA, Groebel W, and Constable DJ (1989) Levels of polychlorinated dibenzofurans, dibenzodioxins, PCBs, DDT and DDE, Hexachlorobenzene, Dieldrin, Hexachlorocyclohexanes and Oxychlorodane in human breast milk from the United States, Thailand, Vietnam and Germany. *Chemosphere* 18(1-6): 445-454.
 18. Bouwman H, Reinecke AJ, Coopon RM, and Becker, PJ (1990) Factors Affecting Levels of DDT and metabolites in human breast milk from KwaZulu. *J. Toxicol Environ Health* 31: 93-115.
 19. Kanja LW, Skaare JU, Ojwang SBO, Maitai CK (1992) A comparison of organochlorine pesticide residues in maternal adipose tissue, maternal blood, cord blood, and milk from mother infant pairs. *Arch Environm Toxicol* 22(1): 21-24.
 20. Chikuni O, Nhachi CFB, Nyazema NZ, Polder A, Nafstad I, and Skaare JU (1997) Assessment of environmental pollution by PCBs, DDT and its metabolites using human milk of mothers in Zimbabwe. *The Sci Total Environ* 199: 183-190.
 21. Kumar S, Kaushik A, and Kaushik PC (1996) Assessment of Infant Exposure to Chlorinated Pesticide Residues Through Contaminated Mothers Milk in Haryana, India. *Toxicol and Environ Chem* 55: 127-133.
 22. Lacayo, RM, Dorea JG, Cruz GA (2000) Concentrations of organochlorine pesticides in milk of Nicaraguan mothers. *Arch Environ Health* 55(4): 274-278.
 23. Alawi MA, Ammari N, and Alshuraiki Y (1992) Organochlorine pesticide contaminations in human milk samples from women living in Amman, Jordan. *Arch Environ Contam Toxicol* 23(2): 235-239.
 24. Troisi MG, Haraguchi K, Kaydoo SD, Nyman M, Aguilar A, Borrell A, Siebert U and Mason FC (2001) Bioaccumulation of polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenylethane (DDE) methylsulfones in tissues of seal and dolphin morbillivirus epizootic victims. *J Toxicol and Environ Health* 62: 1-8.
 25. Norén K, Meironyté D (2000) Certain Organochlorine and Organobromine Contaminants Swedish Human Milk in Perspective of Past 20-30 Years. *Chemosphere* 40: 1111-1123.
 26. Travis CC, Hattemer-Frey A, and Arms DA (1988) Relationship Between Dietary Intake of Chemicals and Their Concentrations in Human Adipose Tissue and Breast Milk. *Arch Environ Contam Toxicol* 17: 473-478.
 27. Fooker C and Butte W. (1987) Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in Human Milk During Lactation. *Chemosphere* 16(6): 1301-1309.
 28. Jensen AA. (1988) Environmental and Occupational Chemicals. In *Drugs and Human Lactation* (Bennet PN, ed). New York: Elsevier Sci Publ 551-573.
 29. Sim MA, McNeil JJ. (1992) Monitoring Chemical Exposure Using Breast Milk: A Methodological Rev *Am J Epidemiol* 136: 1-11.
 30. Larsen JC (1988) Toxicological Implications of Persistent Organohalogenes in Mother's Milk as Indicated by Animal Experiments. En: A. A. Jensen and S. A. Slorach (Editors). *Chemical Contaminants in Human Milk*. Denmark. CRC Press Inc. p. 223-270.

31. Dewailly E, Ayotte P, Laliberté CM, Weber JP, Gingras S, Nantel, JA (1996) Polychlorinated Biphenyl (PCB) and Dichlorodiphenyl Dichloroethylene (DDE) Concentrations in the Breast Milk of Women in Quebec. *Am J Pub Health* 86(9): 1241-1245.
32. Prado FG, Méndez RI, Díaz GG, Noa PM, Vega LS, Pinto CM. (2001) Factores de participación en el contenido de plaguicidas organoclorados persistentes en una población suburbana de la Ciudad de México. *Agro Sur* 29(2):
33. Albers JMC, Kreis IA, Liem AKD, van Zoonen P (1996) Factors that influence the level of contamination of Human Milk with Poly-Chlorinated Organic Compounds. *Environ Contam Toxicol* 30: 285-291.
34. Waliszewski MS, Aguirre AA, Infanzón, MR, Rivera J, and Infanzón R (1998) Levels of Organochlorine Pesticide Residues in Human Milk from Mothers Living in Veracruz, Mexico. *Fresenius Environ Bull* 7: 709-716.
35. Rogan JW, Gladen CB, McKinney DJ, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, and Tully M (1987) Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Dichlorodiphenyl Dichloroethene (DDE) in Human Milk: Effects on Growth, Morbidity, and Duration of Lactation. *Am J Pub Health* 77(10): 1294-1297.
36. Rogan JW, and Gladen CB (1985) Study of Human Lactation for Effects of Environmental Contaminants: The North Caroline Breast Milk and Formula Project and Some Other Ideas. *Environ Health Persp* 60: 215-221.
37. Laden F, Neas LM, Spiegelman D, Hankinson SE, Willet WC, Ireland K, Wolf MS, and Hunter DJ (1999) Predictions about Organochlorine Pesticide Content in Relation with Age and Dietary Habits Factors. *Environ Health Persp* 107 S(1): 75-81.
38. López-Carrillo L, Torres-Sánchez L, Moline J, Ireland K, and Wolff MS (2001) Breast-Feeding and Serum p,p'-DDT Levels among Mexican Women of Childbearing Age: A Pilot Study. *Environ Res Section A* 87,000-000. JER 4296.
39. Torres AL, López CL, Torres SL, Cebrián M, Rueda C, Reyes R, López CM, Arreola LT, Carrillo LL, Sánchez LT, Cervantes ML (1999) Levels of Dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT) Metabolites in Maternal Milk and Their Determinant Factors. *Arch Environ Health* 54(2): 124-129.
40. Bjerregaard P, Dewailly E, Ayotte P, Pars T, Ferron I and Mulvade G (2001) Exposure of Inuit in Greenland to Organochlorines through the Marine Diet. *J Toxicol Environ Health Part A*, 62: 69-81.
41. Atuma SS, Linder EC, Wicklund-Glynn A, Andersson Ö, and Larson L (1996) Survey of Consumption Fish from Swedish Waters for Chlorinated Pesticides and Polychlorinated Biphenyls. *Chemosphere* 33(5): 791-799.
42. Mansuy D (1998) The great diversity of reactions catalyzed by cytochromes P450. *Comp Bioch Physiol Part C* 121: 5-14.
43. Sierra-Santoyo A, Hernández M, Albores A, and Cebrián ME (2000) Sex-Dependent Regulation of Hepatic Cytochrome P-450 by DDT. *Toxicol Sci* 54: 81-87.
44. Hodgson E and Levi EP (1996) Pesticides: An Important but Underused Model for the Environmental Health Sciences. *Environ Health Persp* 104(1): 97-105.
45. Topari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette L, Jégou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Müller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J and Skakkebaek NE (1996) Male Reproductive Health and Environmental Xenoestrogens. *Environ Health Persp* 104(4): 741-776.
46. Josephy PD, Mannervick B, Ortiz de Montellano P (1997) *Molecular Toxicology*. Ed. Oxford University INC. New York.
47. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2001) Toxicological Profile for 4,4'-DDT, 4,4'-DDE and 4,4'-DDD. U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic substances and Disease Registry. Atlanta.
48. Kavlock JR, Daston PG, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray EL, Kaattari S, Lucier G, Luster M, Mac JM, Maczka C, Miller R, Moore J, Rolland R, Scott G, Sheehan M, Sinks T and Tilson AH (1996) Research Needs for the Risk Assessment of Health and Environmental Effects of Endocrine Disruptors: A report of the U.S. EPA-sponsored Workshop. *Environ Health Persp* 104(4): 715-740.
49. Vine FM, Stein L, Weigle K, Schroeder J, Degan D, Tse CJ, Hanchette C and Backer L (2000) Effects on the Immune System Associated with Living Near a Pesticide Dump Site. *Environ Health Persp* 108(12): 1113-1124.
50. Dewailly E, Ayotte P, Bruneau S, Gingras S, Belles M and Roy R (2000) Susceptibility to

- Infections and Immune Status in Inuit Infants Exposed to Organochlorines. *Environ Health Persp* 108(3): 205-211.
51. Sitarska E, Klucin'ski W, Faundez R, Duszewska AM, Winnika A, Góralczyk K (1995) Concentration of PCBs, HCB, DDT, and HCH isomers in the Ovaries, Mammary Gland and Liver Cows. *Bull Environ Contam Toxicol* 55: 865-869.
 52. Krauze W. (1977) Influence of DDT, DDVP, and Malathion on FSH, LH and Testosterone Serum Levels and Testosterone Concentration in Testis. *Bull. Environ Contam Toxicol* 18: 231-242.
 53. Kirk T K, Janice LB, and Setzer RW (1994) Dose-Response Relationship in Multistage Carcinogenesis: Promoters. *Environ Health Persp Suppl* 102: 255-264.
 54. Saxena CM, Siddiqui MKJ, Bhargava JA, Krishna Murti RC, and Kutty D. (1981) Placental Transfer of Pesticides in Humans. *Arch Toxicol* 48: 127-134.
 55. Gladen B and Rogan JW (1995) DDE and Shortened Duration of Lactation in a Northern Mexican Town. *Am J Pub Health* 85(4): 504-508.
 56. Krieger N, Wolff SM, Hiatt AR, Rivera M, Vogelmann J, and Orentreich N (1994) Breast Cancer and Serum Organochlorines: A Prospective Study Among White, Black, and Asian Women. *J Nat Cancer Inst* 86(8): 589-599.
 57. Matuo KY, Lopes CJN, Casanova CI, Matuo T, Lopes CJL, Bevervanso MA (1996) Organochlorine Pesticide Residues in Blood Serum from Women Undergoing Premature or Full-term Delivery. *Rev Bras Toxicol* 9(1): 27-30.
 58. Ekström G, Hemming H, and Palmberg M (1996) Swedish Pesticide Risk Reduction 1981-1995: Food Residues, Health Hazard and Reported Poisonings. *Rev Environ Contam Toxicol* 147: 124-133.
 59. López-Carrillo L, López-Cervantes M, Torres-Sánchez L, Blair A, Cebrián-García M, García RM (2001) Serum Levels of Beta-hexachlorocyclohexane, Hexachlorobenzene and Polychlorinated Biphenyls and Breast Cancer in Mexican Women. *Euro J Cancer Prev*. In Press.
 60. Ronco MA, Valdés K, Marcus D, Llanos M (2001) The mechanisms for lindane-induced inhibition of steroidogenesis in cultured rat Leydig cells. *Toxicol* 159: 99-106.
 61. Gutiérrez MA, Reboredo RG, Arcemis JC, and Catalá A (2000) The effect of lindane on the lipid peroxidation of microsomes and mitochondria isolated from liver and heart of *Columbia livia*. *Pestic Bioch Physiol* 68: 119-126.
 62. Kamendulis ML, Kolaja IK, Stevenson DE, Walborg FE and Klaunig EJ (2001) Comparative Effects of Dieldrin on Hepatic Ploidy, Cell Proliferation, and Apoptosis in Rodent Liver. *Toxicol Environ Health* 62: 127-141.
 63. Smith GA (1991) Chlorinated Hydrocarbon Insecticides In: *Handbook of Pesticides Toxicology*. Volume 2. Classes of Pesticides. Academic Press 731-915.
 64. Ferguson AS, Scallet CA, Flynn MK, Meredith MJ and Schwetz AB (2000) Developmental Neurotoxicity of endocrine Disruptors: Focus on Estrogens. *Neurotoxicol* 21(6): 947-956.
 65. Cebrián M (1998) Efectos de los plaguicidas sobre la función reproductiva humana: una asignatura pendiente. *Avance y Perspectiva* 17: 205-213.
 66. Guillette LJ Jr, Brock JW, Rooney AA, Woodward AR (1999) Serum concentrations of various Environmental Contaminants and their Relationship to Sex Studied Concentrations and Phallus Size in Juvenile American Alligators. *Arch Environ Contam Toxicol* 36(4): 447-455.
 67. Storelli MM, Marcotrigiano GO (2000) Environmental Contamination in Bottlenose Dolphin (*Tursiops truncatus*): Relationship Between levels of Metals, Methylmercury, and Organochlorine Compounds in an Adult Female, her neonate, and a Calf. *Bull Environ Contam Toxicol* 63: 333-340.
 68. Petroff KB, Roby FK, Gao X, Son D-S, Williams S, Johnson D, Rozman KK, and Terranova F P (2001) A review of mechanisms controlling ovulation with implications for the anovulatory effects of polychlorinated dibenzo-p-dioxins in rodents. *Toxicol* 158: 91-107.
 69. Zoeller TR and Crofton MK (2000) Thyroid Hormone Action in Fetal Brain Development and Potential for Disruption by Environmental Chemicals. *NeuroToxicol* 21(6): 935-946.
 70. Eriksson P (1991) DDT and Pyrethroids -Ecotoxicological Considerations-. *Comp Biochem Physiol* 11 C 1,2: 269-270.
 71. He F (2000) Neurotoxic Effects of Insecticides-Current and Future Research: A Review. *Neurotoxicol* 21(5): 829-836.

72. Urieta I, Jalón M and Egeuilor I (1996) Food Surveillance in the Basque Country (Spain). I. Estimation of the Dietary Intake of Organochlorine Pesticides, Heavy Metals, Arsenic, Aflatoxin M₁, Iron and Zinc Through the Total Diet Study, 1990/1991. *Food Add Contam* 13(1): 29-52.
73. Mukherjee I, Gopal M (1996) Insecticide Residues in Baby Food, Animal Feed and Vegetables by Gas Liquid Chromatography. *Bull Environ Contam Toxicol* 56: 381-388.
74. Newsome, W.H., Davies, D. and Doucet, J. (1995) PCBs and Organochlorine Pesticides in Canadian Human Milk-1992. *Chemosphere* 30(11): 2143-2153.
75. Osibanjo O and Adeyeye A (1997) Organochlorine Pesticide Residues in Foodstuffs of Animal Origin in Nigeria. *Environ Contam Toxicol* 58: 206-212.
76. Waliszewski MS, Aguirre AA, Infanzón MR and Siliceo J (2000) Carry-over of persistent organochlorine pesticides through placenta to fetus. *Sal Púb de Méx* 42(5): 384-390.
77. Dwarka S, Harrison DJ, Hoodless RA, Lawn RE, and Merson GHJ (1995) Organochlorine compound residues in human milk in the United Kingdom 1989-1991. *Human Exp Toxicol* 14: 451-455.
78. Waliszewski MS, Aguirre AA, and Infanzón RM (1999) Comparison of Organochlorine Pesticide Residue Levels in Colostrum and Mature Milk from Mothers Living in Veracruz, Mexico. *Fresenius Envir Bull* 8: 678-684.
79. Sikorski R, Paszkowski T, Radomanski T, Niewiadowska A, Semeniuk S (1990) Human Colostrum as a Source of Organohalogen Xenobiotics for a Breast-Fed Neon *Repr Toxicol* 4: 17-20.
80. Ortega-Ceseña J, Espinoza-Torres F, López-Carrillo L (1994) El Control de los Riesgos para la Salud Generados por los Plaguicidas Organofosforados en México: Retos ante el Tratado de Libre Comercio. *Salud Púb de Méx* 36(6): 624-632.
81. Marek B and Kuchen A (1991) Organophosphates (Organic phosphoric acid esters) y Carbamates. *IDF Special Issue* 9101, 99-111.
82. Murphy S (1986) Toxic effects of pesticides. En: Klaasen D., Amdur M., Doull J, ed Casarett and Doull's Toxicology. 3a. ed. New York: Macmillan Publishing Company, 1996: 519-581.
83. Priyadarshi A, Khuder S, Schaub E, and Shrivastava S (2000) A Meta-analysis of Parkinson's Disease and Exposure to Pesticides. *NeuroToxicol* 21(4): 435-440.
84. Zuber M, Alperovitch A (1991) Parkinson's disease and environmental factors. *Rev Epidemiol Sante Publ* 39:373-387.
85. Rastogi SK, Gupta BN, Husain T, Mathur N, Garg N. (1989) Study of respiratory impairment among pesticides sprayers in mango plantations. *Am J Ind Med* 16: 529-538.
86. Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM *et al.* (1990) The pesticides exposures and other agricultural risks factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 50: 6585-6591.
87. Díaz-Alejo N, Monroy A, Vilanova E, Vicedo JL and Sogorb AM (1998) A stereospecific phosphotriesterase in hen liver and brain. *Chem-Biol Inter* 108: 187-196.
88. Monroy-Noyola MA, Sogorb MA y Vilanova E (1999). Enzyme concentration as an important factor in the in vitro testing of the stereospecificity of the enzymatic hydrolysis of organophosphorus compounds. *Toxicol in vitro*. 13: 689-692.
89. O'Brien RD (1967) Insecticides. Action and Metabolism. Academic Press New York & London 33/34.
90. Codex Alimentarius (1985) (a) Boletín No. 32. Roma.
91. Shahani KM and Whalen PJ (1986) Significance of antibiotics in food and feeds, in agricultural uses of antibiotics. Edited by Moats, W. A., A.C.S. Symposium series 320, Washington, D. C. 88-99.
92. Vontas JG, Enayati AA, Small JG and Hemingway J (2000) A simple biochemical assay for glutathione-S-transferase activity and its possible field application for screening Glutathione-S-Transferase-based Insecticide Resistance. *Pest Bioch Physiol* 68: 184-192.
93. Noa PM (1998) Residuos Químicos en Leche: Importancia y problemática actual. UAM-X Ciudad de México, México. p. 55.
94. van Egmond HP (1989) Cent situation on regulations for micotoxins. Overview of tolerances and status of standard methods of sampling and analysis. *Food Addit Contam* 6: 139-188.

95. Wogan GN & Papialunga S (1974) Carcinogenicity of syntetic aflatoxin M₁ in rats. *Food Cosm Toxicol* 12: 381-384.
96. Kadis VW (1991) Polychlorinated Biphenyls (PCBs). IDF Special Issue 9101, 146-163.
97. Berglund F (1972) Levels of polychlorinated biphenyls in foods in Sweden. *Environ Health Persp* 1: 67.
98. Sawhney BL & Hankin L (1985) Polychlorinated biphenyls in food: A review. *J. Food Protec* 48: 442-452.
99. Meironyte D, Bergman A, Norén K (1999) Polybrominated diphenyl ethers in Swedish human milk. A time related trend study, 1972-1997. *J Toxicol Environ Health Part A* 62: 101-118.
100. Masuda Y (1996) Approach to risk assessment of chlorinated dioxins from Yusho PCB poisoning. *Chemosphere* 32(3): 583-594.
101. Nagasaki H, Tomii S, Mega T, Marugani MI, Ito N (1972) Hepatocarcinogenicity of polychlorinated biphenyls in mice. *Gann*. 63: 805.
102. RML for Foods. Agenda Item 6(b) for the European Community. (1999).
103. Neuberger M, Rappe C, Bergek S, Cai H, Harrison M, Jager R, Kundi M, Lim CK, Wingfors la and Smith AG (1999) Persistent Health Effects of Dioxin Contamination in Herbicide Production. *Environ Res Section A* 81: 206-214.
104. Lindström G (1988) Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans: Analysis of and occurrence in milk. Dissertation, Dept. Of Organic Chemistry, Environmental Research Group. University of Umeå, Sweden. Section 1, General Introduction p. 9-15.
105. Overström la (1991) Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and Dibenzofurans. IDF Special Issue 9101, 164-172.
106. SLV pressmeddelande (Press message from Swedish National Food Administration) (1986) in Swedish, 11,26.
107. Schecter A, Cramer, P, Boggess K, Stanley J, Olson JR, Birnbaum L (ed); Clement R. (ed); Fiedler H.(ed); Hutzinger O.(ed); Reiner E. (ed); Safe, S. (1997) Levels of Dioxins, Dibenzofurans, PCB, and DDE Congeners in Pooled Food Samples Collected in 1995 at Supermarkets across the United States. *Chemosphere* 34(5-7): 1437-1447.
108. Hashimoto S, Yamamoto T, Yasuhara A, and Morita M (1995) PCDD, PCDF and other PCB levels in human milk in Japan. *Chemosphere* 3(9): 4067-4075.
109. Wesp HF and Rippen G (1996) Recalculations of food consumption data and the exposure of humans to polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. *Deutsche Lebensmittel Rundschau* 92(12): 375-381.
110. Harrison N, Gem MG de M, Startin JR, Wright C, Kelly M, Rose M (1996) PCDDs and PCDFs in milk from farms in Derbyshire, U. K. *Chemosphere* 32(3): 453-460.