

Exposición humana a disruptores endocrinos

A. Rivas, A. Granada, M. Jiménez¹, F. Olea², N. Olea³

(1) Dpto. Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Avda. Madrid, s/n. 18007. Granada. España.

(2) Dpto. Nutrición y Bromatología, Facultad de Farmacia, Campus de Cartuja s/n, 18071. Granada. España.

(3) Dpto. Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Avda. Madrid, s/n. 18007. Granada. España.

Numerosos estudios han asociado las patologías observadas en distintas especies animales y en el hombre con la exposición a contaminantes medio ambientales con actividad hormonal. Se ha acuñado el término de disruptores endocrinos (Endocrine Disrupting Chemicals / EDCs) para definir el conjunto de compuestos químicos que interaccionan con el sistema endocrino, sobre el que inducen efectos potencialmente debidos a su capacidad para: 1) mimetizar la acción de las hormonas endógenas; 2) antagonizar la acción de las hormonas; 3) alterar su patrón de síntesis y metabolismo; o bien 4) modular los niveles de los receptores correspondientes. La exposición humana a disruptores endocrinos es universal y puede provenir de numerosas fuentes. Además, los compuestos acumulados en la grasa son transmitidos a la descendencia a través de la madre durante la gestación y después de la lactancia. Los efectos sobre la salud humana de la exposición continua a los disruptores endocrinos necesitan ser investigados en más profundidad.

A relationship has been hypothesized between adverse effects on human and wildlife reproductive health and a number of chemical substances capable of altering hormonal homeostasis (Endocrine disrupting chemicals, EDCs). The endocrine and reproductive effects of these chemicals are believed to be due to their ability to: (1) mimic the effect of endogenous hormones, (2) antagonize the effect of endogenous hormones, (3) disrupt the synthesis and metabolism of endogenous hormones, and (4) disrupt the synthesis and metabolism of hormone receptors. Human exposure to EDCs may come from many sources and is not limited to populations at high risk. The life stage when the exposure occurs plays a very important role and the relative impact of exposure at different stage of development must be established. Mother-child exposure seems to be of greater importance than might at first have been thought. The accumulation of hormonal xenobiotics in fat tissue during the life of the mother may be a major source of exposure for the child, both during gestation and via breast feeding. The hazardous effects of continuous exposure to endocrine disrupters in humans demand investigation.

Introducción

Se ha estimado que anualmente se producen alrededor de quinientos nuevos compuestos químicos de síntesis, que al ser liberados al medio ambiente pueden interaccionar con los seres vivos. Muchos de ellos no han sido evaluados en su capacidad potencial de actuar sobre los sistemas biológicos, probablemente porque los criterios de evaluación actualmente existentes son muy estrictos y están sometidos a múltiples restricciones. Algunas de estas sustancias actúan sobre los sistemas biológicos a las dosis y concentraciones en que se encuentran en los medios naturales, por lo que es presumible un cierto efecto sobre el organismo expuesto.

Desde los años cuarenta en que comenzó su producción masiva, se han diseñado más de 600 productos químicos básicos para combatir insectos, malas hierbas, roedores y otros muchos organismos 'perjudiciales' en agricultura. El uso de los productos químicos en las actividades agrícolas ha supuesto un beneficio sustancial en la producción agraria, incrementándose el rendimiento de las cosechas a la vez que se ha elevado la calidad de los alimentos. No obstante frente al beneficio que supone la destrucción sistemática de parásitos que afectan a la salud de las plantas animales y a la salud humana se debe tener presente la interacción de los distintos principios activos con las especies animales y el propio hombre (Olea *et al.*, 1995). Por otra parte, desde la Segunda Guerra Mundial se han liberado al medio ambiente, en grandes cantidades, productos químicos derivados de actividades industriales y cada año se introducen en el mercado 1.000 nuevos productos de síntesis (Castillo y Barceló, 1997).

La idea de que estas sustancias tienen un efecto adverso sobre la salud humana y animal no es un tema nuevo. A comienzos de los años 60, Raquel Carson (Carson, 1962) advirtió que ciertos productos químicos de síntesis se habían difundido por todo el planeta, contaminando prácticamente a todos los seres vivos hasta en las tierras vírgenes más remotas. Carson no sólo describió el modo en que la naturaleza se estaba impregnando con productos químicos sino que, además, puso en evidencia el proceso en virtud del cual dichas sustancias se iban acumulando en los organismos vivos. Su trabajo tuvo un gran impacto sobre la opinión pública y atrajo la atención de políticos y científicos que reforzaron la investigación sobre el efecto de los contaminantes químicos sobre la salud humana y animal y su impacto medio ambiental.

Disruptores endocrinos

Entre los efectos que se han atribuido a sustancias químicas introducidas en el entorno de la actividad humana se encuentra la perturbación de la homeostasis hormonal tanto de los animales como de los seres humanos. Las consecuencias de esta alteración pueden ser graves debido al papel decisivo que desempeñan las hormonas en el control del desarrollo y en numerosas funciones fisiológicas específicas. Se ha acuñado el término de disruptores endocrinos (Endocrine Disrupting Chemicals / EDCs) para definir el conjunto de compuestos químicos que interactúan con el sistema endocrino, sobre el que inducen efectos potencialmente debidos a su capacidad para: 1) mimetizar la acción de las hormonas endógenas; 2) antagonizar la acción de las hormonas; 3) alterar su patrón de síntesis y metabolismo; o bien 4) modular los niveles de los receptores correspondientes (Fernández *et al.*, 1998; Sonnenschein y Soto, 1998).

El rango de compuestos químicos disruptores endocrinos es muy amplio y crece día a día, comprendiendo desde productos químicos sintetizados por el hombre hasta sustancias que se encuentran de manera natural en los alimentos.

La capacidad de los contaminantes químicos medio ambientales para interferir en la función endocrina fue establecida hace más de 30 años. El hecho inicial fue la constatación de que la población de pájaros piscívoros había declinado en los Estados Unidos debido a problemas reproductivos graves. Tales observaciones permitieron la identificación del p,p'-DDE, un metabolito del pesticida organoclorado DDT, como agente causante de las alteraciones reproductivas observadas (Hickey y Anderson, 1968; Heath y cols., 1969). El problema fue parcialmente resuelto con la retirada del pesticida en 1972, aunque observaciones posteriores indican que el DDT y otros pesticidas organoclorados continúan impregnando a las poblaciones expuestas debido a su persistencia en el medio ambiente, su bioacumulación tisular y la transmisión del mismo dentro de la cadena alimentaria.

Otras observaciones medio ambientales relacionadas con la exposición masiva de poblaciones animales, han ayudado a entender el problema de la disrupción hormonal. Los casos recogidos en la literatura científica son múltiples. Sirva de ejemplo lo ocurrido con la población de caimanes del lago Apopka en Florida, que se expusieron al pesticida dicofol (Keltano) tras un vertido accidental en 1980. Diez años más tarde, la población de caimanes había descendido significativamente, había aumentado la mortalidad en los huevos y la mitad de las crías nacidas languidecían y morían antes de los diez días; se encontraron, además, hembras adolescentes que tenían anomalías severas en los ovarios y presentaban niveles de estrógenos en sangre dos veces más altos de lo normal. Por otro lado los caimanes jóvenes machos estaban fuertemente feminizados, presentaban penes anormalmente pequeños y tenían niveles de estrógenos más altos en su sangre que los normales. Las investigaciones llevadas a cabo sirvieron para concluir que los productos químicos que fueron vertidos al lago habían alterado el sistema endocrino de los embriones, limitando la capacidad de los caimanes para reproducirse y dando lugar a las malformaciones descritas (Woodward *et al.*, 1993; Guillette *et al.*, 1995; Lind *et al.*, 2004).

En 1993, se publicó por primera vez la observación experimental relativa a los desórdenes de expresión del fenotipo sexual en peces. En efecto, los peces machos capturados en las cercanías de plantas de tratamiento de aguas residuales presentaron características sexuales masculinas y femeninas. Se observó también la producción de vitelogenina en el hígado de los peces macho, una proteína sintetizada normalmente por las hembras como respuesta a una señal estrogénica. Varias sustancias químicas, especialmente los alquilfenoles encontrados en detergentes y plásticos se identificaron como responsables de causar estos efectos feminizantes (Jobling y Sumpter, 1993).

En nuestro país se ha documentado un fenómeno denominado *imposex*, que consiste en la superposición de caracteres sexuales masculinos sobre hembras de gasterópodos (Gibbs *et al.*, 1987). Se trata de uno de los pocos ejemplos de relación causa-efecto, dosis-dependiente, que se conocen en toxicología y resulta altamente específico ante la contaminación por TBT (tributiltín, compuesto organoestáñoico lixiviado de las pinturas antialgas). Durante el verano de 1996 se desarrolló una campaña de muestreo a lo largo de la costa de Galicia con el fin de estudiar la situación de la contaminación por derivados del TBT, escogiéndose como especie bioindicadora al prosobranchio marino *Nucella lapillus* por ser la segunda especie más sensible y en todas las muestras examinadas se registró la presencia de *imposex* en las poblaciones estudiadas (Barreiro *et al.*, 1998; Barreiro *et al.*, 1999; Quintela 2002).

En resumen, en numerosos estudios se han asociado las patologías observadas en distintas especies animales con la exposición a contaminantes medio ambientales con actividad hormonal (Colborn *et al.*, 1993; Ahlborg *et al.*, 1995; Colborn *et al.*, 1996; Short y Colborn, 1999). Entre los efectos evidenciados figuran: 1) alteraciones de la función tiroidea en aves y peces, 2) disminución de la fertilidad en aves, peces, moluscos y mamíferos, 3) disminución de la eficacia en el proceso de incubación en peces, aves y tortugas, 4) desmasculización y feminización de peces machos, aves y mamíferos, 5) desfeminización y masculización de peces hembras, gasterópodos y aves y, finalmente, 6) alteraciones del sistema inmune en aves y mamíferos.

Exposición humana a disruptores endocrinos

La exposición de los seres vivos a los disruptores endocrinos es universal, ya que se encuentran repartidos por todo el mundo como consecuencia de un empleo generalizado. Contribuye a ello su baja biodegradabilidad, el transporte a otros lugares por el aire, el agua y la bioacumulación en la cadena trófica. Además, los compuestos acumulados en la grasa son transmitidos a la descendencia a través de la madre durante la gestación y después de la lactancia.

Los compuestos químicos que son disruptores endocrinos se encuentran presentes en ciertos productos de uso cotidiano: en el revestimiento de las latas de conserva (Brotans *et al.*, 1995; Kang *et al.*, 2003); el plástico con el que están fabricados los biberones (Brede *et al.*, 2003); el espermicida que llevan incorporados los preservativos (Sonnenschein y Soto 1998); el producto que se usa como sellador blanco de los dientes (Olea *et al.*, 1996, Pulgar *et al.*, 2000); algunos materiales de uso sanitario; detergentes industriales (Rudel *et al.*, 2003); filtros solares (Schlumpf *et al.*, 2001, 2004); cosméticos (Hoppin *et al.*, 2003) y pesticidas (Sonnenschein y Soto 1998). La lista es interminable lo que hace pensar que la exposición humana es masiva y universal.

Las formas de exposición y las vías de entrada de los contaminantes hormonales son muy diversas, pero debido a su acumulación en la cadena alimentaria, la vía digestiva es la principal ruta de exposición para el hombre. Tanto es así que la composición de las mezclas lipofílicas encontradas en los tejidos humanos varía de acuerdo con las diferencias regionales en el uso de estos compuestos y con los hábitos dietéticos de las poblaciones expuestas (Woodruff *et al.*, 1994).

Para la mayoría de los productos químicos descritos hay un patrón de incremento de la carga corporal con la edad. Ello es probablemente la consecuencia de tres factores (Ahlborg *et al.*, 1995): 1. La acumulación de los productos a través del tiempo. 2. La mayor exposición en personas de mayor edad debido a que vivieron en periodos de gran uso de derivados organoclorados. 3. El metabolismo más lento y la imposibilidad de detoxificación a través de lactancia o embarazo en individuos de mayor edad.

Debido a la lipofilidad de muchos de los disruptores endocrinos, los compartimentos comunmente analizados para estimar la carga corporal de los mismos son los que tienen un significativo componente lipídico: tejido adiposo, suero (Archibeque-Engle *et al.*, 1997; Longnecker *et al.*, 1997; Stellman *et al.*, 1998; López-Carrillo *et al.*, 1999; Rivas *et al.*, 2001; Pauwels *et al.*, 2000; Waliszewski *et al.*, 2001; Covaci *et al.*, 2001; Botella *et al.*, 2004) y leche (Cok *et al.*, 2002; Solomon *et al.*, 2002; Kunisie *et al.*, 2004). Otros compartimentos en los cuales se han encontrado residuos de disruptores endocrinos son fluidos de quistes mamarios (Blackwood *et al.*, 1998), cordón umbilical (Rhains *et al.* cols., 1999; Butler *et al.*, 2003), hígado y pulmón (Weistrand *et al.*, 1997) que han sido investigados como medios potenciales de medida.

Disruptores endocrinos y enfermedad

Los datos epidemiológicos parecen demostrar que los desórdenes de carácter reproductivo han incrementado durante los últimos cuarenta años. Una caída significativa, próxima al 50%, del contaje espermático en el hombre se ha descrito para el periodo 1940-1990. Las alteraciones en el desarrollo del sistema genitourinario, entre ellas el criptorquidismo, o no descenso testicular, frecuente en el hombre y asociado con el cáncer de testículo y con infertilidad, son cada vez más frecuentes. Se ha sugerido la hipótesis de que la exposición a disruptores endocrinos pudiera estar ligada al incremento de estas patologías (Skakkebaek, 2003).

En la mujer, el incremento de ciertas patologías asociadas con nuestro tiempo, como es el cáncer de dependencia hormonal, ya sea mama u ovario, y el alza en la incidencia de los nuevos casos de esterilidad ligada a endometriosis, entre otras, podrían estar relacionados también con la exposición inadvertida a los disruptores endocrinos. De hecho, son múltiples los trabajos que con mas o menos éxito han tratado de establecer la relación entre pesticidas organoclorados y cáncer de mama (van't Veer *et al.*, 1997; Hoyer *et al.*, 2000; Wolff *et al.*, 2000; Mitra *et al.*, 2004; O'Leary *et al.*, 2004; Ibarlucea *et al.*, 2004).

La exposición a los compuestos químicos con actividad hormonal no tiene por qué tener la misma repercusión sobre todos y cada uno de los individuos expuestos. Destacan, como un momento crítico, las etapas embrionaria, fetal y la primera infancia.

Se cree que la exposición uterina, tiene consecuencias de tal magnitud que difícilmente se sospecharían en estudios realizados sobre individuos adultos. Esta asociación confiere a la exposición materna unas peculiaridades muy particulares y coloca a la mujer en edad fértil en el centro de atención de la mayor parte de los estudios en disrupción endocrina.

El problema de la exposición humana a los disruptores endocrinos y las consecuencias sobre salud puede ser investigado desde diferentes aspectos y con propósitos muy distintos. Resaltan, entre estas diferentes aproximaciones, los estudios clínico-epidemiológicos que tratan de establecer relaciones entre exposición a disruptores endocrinos y la frecuencia de presentación de una determinada enfermedad. Este proceso parece sencillo, pero requiere la definición de instrumentos para la medida de la exposición y de las variables que una vez cuantificadas permitan clasificar a los pacientes de acuerdo a su grado de exposición. La medida de exposición a disruptores endocrinos es, más que nada, compleja. De una parte porque la información sobre la producción, uso y aplicaciones de los compuestos químicos incluidos bajo esta denominación es muy escasa. De otra, porque no se dispone de tests adecuados para su identificación y catalogación, ya que estos sólo se han desarrollado para actividades hormonales estrogénicas y androgénicas. Además, porque la medida de compuestos químicos de forma aislada puede que no dé la información requerida sobre el efecto biológico que es necesario investigar. Por último, porque el censo de disruptores endocrinos parece no estar acabado.

Referencias

- Ahlborg, U.G., Lipworth, L. y Titus-Ernstoff, L. 1995. Organochlorine compounds in relation to breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis: an assessment of the biological and epidemiological evidence. *Crit. Rev. Toxicol.* 25: 463-531.
- Archibeque-Engle, S.L., Tessari, J.D., Winn, D.T., Keefe, T.J., Nett, T.M. y Zheng, T. 1997. Comparison of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast adipose tissue and serum. *J. Toxicol. Environ. Health* 52: 285-293.
- Brotons, J.A., Olea-Serrano, M.F. y Villalobos, M. 1995. Xenoestrogens released from lacquer coating in food cans. *Environ. Health Perspect.* 103: 608-612.
- Barreiro, R., Ruiz, J.M. y Quintela, M. 1998. Respuesta a la contaminación por TBT en individuos trasplantados de *Nucella lapillus* (L.) desde zonas poco contaminadas a los puertos del Ferrol y A Coruña. *Cuad. Invest. Biol.* 20: 279-282.
- Barreiro, R., Quintela, M. y Ruiz, J. M. 1999. Aphally and imposex in *Nucella lapillus* from Galicia (NW Spain): incidence, geographical distribution and consequences for the biomonitoring of TBT contamination. *Marine Ecology Progress Series* 185: 229-238.
- Blackwood, A., Wolff, M. y Rundle, A. 1998. Organochlorine compounds (DDE and PCB) in plasma and breast cyst fluid of women with benign breast disease. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7: 579-583.
- Botella, B., Crespo, J., Rivas, A., Cerrillo, I., Olea-Serrano, M.F. y Olea, N. 2004. Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ. Res.* 96: 34-90.
- Brede, C., Fjeldal, P., Skjevrak, I. y Herikstad, H. 2003. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit. Contam.* 20: 684-689.
- Butler Walker, J., Seddon, L., McMullen, E., Houseman, J., Tofflemire, K., Corriveau, A., Weber, J.P., Mills, C., Smith, S. y Van Oostdam J. 2003. Organochlorine levels in maternal and umbilical cord blood plasma in Arctic Canada. *Sci. Total Environ.* 20: 27-52.
- Carson, R. 1962. *Silent Spring*. Houghton Miffling Company.
- Castillo, C. y Barceló, D. 1997. Analysis of effluents to determine endocrine-disrupting chemicals. *TRAC* 16: 574-583.
- Colborn, T., vom Saal, F.S. y Soto, A.M. 1993. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ. Health Perspect.* 101: 378-384.
- Colborn, T., Smolen, M. y Rolland, R. 1996. Taking a lead from wildlife. *Neurotoxicol Teratol* 18: 235-237.

- Cok, I., Donmez, M.K. y Karakaya, A.E. 2004. Levels and trends of chlorinated pesticides in human breast milk from Ankara residents: comparison of concentrations in 1984 and 2002. *Bull Environ Contam Toxicol.*72: 522-529.
- Covaci, A., Hura, C. y Schepens, P. 2001. Selected persistent organochlorine pollutants in Romania. *Sci. Total Environ.* 280: 143-152.
- Fernández, M.F., Pedraza V. y Olea, N. 1997. Estrogens in the environment: is there a breast cancer connection?. *Cancer J.* 11: 11-17.
- Gibbs, P.E., Bryan, G.W., Pascoe, P.L. y Burt, G.R. 1987. The use of the dog-whelk, *Nucella Lapillus*, as an indicator of tributyltin contamination. *JMBA* 67: 507-523.
- Guillette, L., Gross, T., Gross, D., Ronney, A. y Percival, H. 1995. Gonadal steroidogenesis in vitro from juvenile alligators obtained from contaminated or control lakes. *Environ. Health Perspect* 103: 31-36.
- Heath, R.G., Spann, J.W. y Kreitzer, J.Z. 1969. Marked DDE impairment of mallard reproduction in controlled studies. *Nature* 224: 7-48.
- Hickey, J.J. y Anderson, D.W. 1968. Chlorinated hydrocarbons and eggshell changes in raptorial and fish-eating birds. *Science* 62: 271-273.
- Hoppin, J.A., Brock, J.W., Davis, B.J. y Baird, D.D. 2002. Reproducibility of urinary phthalate metabolites in first morning urine samples. *Environ. Health Perspect.* 110: 515-518.
- Hoyer, A.P., Jorgensen, T., Grandjean, P. y Hartvig, H.B. 2000. Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 11: 177-184.
- Ibarluzea, J.M., Fernandez, M.F., Santa-Marina, L., Olea-Serrano, M.F., Rivas, A.M., Aurrekoetxea, J.J., Exposito, J., Lorenzo, M., Torne, P., Villalobos, M., Pedraza, V., Sasco, A.J. y Olea, N. 2004. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control.* 15: 591-600.
- Jobling, S. y J. Sumpter. 1993. Detergent Components in Sewage Effluent are Weakly Oestrogenic to Fish: An in vitro Study Using Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Hepatocytes. *Aquatic Toxicology* 27: 361-72.
- Kang, J.H., Kito, K. y Kondo, F. 2003. Factors influencing the migration of bisphenol A from cans. *J. Food Prot.* 66: 1444-1447.
- Kunisue, T., Someya, M., Monirith, I., Watanabe, M., Tana, T.S. y Tanabe, S. 2004. Occurrence of PCBs, organochlorine insecticides, tris(4-chlorophenyl)methane, and tris(4-chlorophenyl)methanol in human breast milk collected from Cambodia. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 46: 405-412.
- Lind, P.M., Milnes, M.R., Lundberg, R., Bermudez, D., Orberg, J.A. y Guillette, L.J. 2004. Abnormal bone composition in female juvenile American alligators from a pesticide-polluted lake (Lake Apopka, Florida). *Environ Health Perspect.* 112: 359-362.
- Longnecker, M.P., Rogan, W.J. y Lucier, G. 1997. The human health effects of DDT (Dichlorodiphenyltrichloroethane) and PCBs (Polychlorinated biphenyls) and an overview of organochlorines in public health. *Annu. Rev. Public Health.* 18: 211-244.
- López-Carrillo, L., Torres-Sanchez, L., Lopez-Cervantes, M., Blair, A., Cebrian, M.E. y Uribe, M. 1999. The adipose tissue to serum dichlorodiphenyldichloroethane (DDE) ratio: some methodological considerations. *Environ. Res.* 81: 42-45.
- Mitra, A.K., Faruque, F.S. y Avis, A.L. 2004. Breast cancer and environmental risks: where is the link? *J. Environ. Health.* 66: 24-32.
- O'Leary, E.S., Vena, J.E., Freudenheim, J.L. y Brasure, J. 2004. Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environ. Res.* 94: 134-144.
- Olea, N., Pulgar, R., Pérez, P., Olea-Serrano, F., Rivas, A., Novillo-Fertrell, A., Pedraza, V., Soto, A.M. y Sonnenschein, C. 1996. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ. Health Perspect.* 104: 298-305.

- Pauwels, A., Covaci, A., Weyler, J., Delbeke, L., Dhont, M., De Sutter, P., D'Hooghe, T. y Schepens, P.J. 2000. Comparison of persistent organic pollutant residues in serum and adipose tissue in a female population in Belgium, 1996-1998. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 39: 265-270.
- Pulgar, R., Olea-Serrano, M.F., Novillo-Fertrell, A., Rivas, A., Pazos, P., Pedraza, V., Navajas, J.M. y Olea N. 2000. Determination of bisphenol A and related aromatic compounds released from bis-GMA-based composites and sealants by high performance liquid chromatography. *Environ. Health Perspect.* 108: 21-27.
- Quintela, M., Barreiro, R. y Ruiz, J. M. 2002. Dumpton Syndrome reduces tributyltin (TBT) sterilising effect on *Nucella lapillus* (L.) by limiting the development of imposed vas deferens. *Marine Environmental Research* 54: 657-660.
- Rhainds, M., Levallois, P., Dewailly, E. y Ayotte, P. 1999. Lead, mercury, and organochlorine compound levels in cord blood in Quebec, Canada. *Arch. Environ. Health* 54: 40-47.
- Rivas, A., Fernández, M.F., Cerrillo, I., Ibarluzea, J., Olea-Serrano, M.F., Pedraza, V. y Olea, N. 2001. Human exposure to endocrine disruptors: standardisation of a marker of estrogenic exposure in adipose tissue. *APMIS* 109: 1-13.
- [Rudel, R.A., Camann, D.E., Spengler, J.D., Korn, L.R. y Brody, J.G.](#) 2003. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environ. Sci. Technol.* 37: 4543-4553.
- [Schlumpf, M., Jarry, H., Wuttke, W., Ma, R. y Lichtensteiger, W.](#) 2004. Estrogenic activity and estrogen receptor beta binding of the UV filter 3-benzylidene camphor. Comparison with 4-methylbenzylidene camphor. *Toxicology* 199: 109-120.
- [Schlumpf, M., Cotton, B., Conscience, M., Haller, V., Steinmann, B. y Lichtensteiger, W.](#) 2001. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ. Health Perspect.* 109: 239-244.
- Skakkebaek, N.E. 2003. Testicular dysgenesis syndrome. *Horm. Res.* 60: 49.
- Sonnenschein, C. y Soto, A.M. 1998. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 65: 143-50.
- [Solomon, G.M. y Weiss, P.M.](#) 2002. Chemical contaminants in breast milk: time trends and regional variability. *Environ. Health Perspect.* 110: 339-47.
- Stellman, S.D., Djordjevic, M.V., Muscat, J.E., Gong, L., Bernstein, D., Citron, M.L., White, A., Kemeny, M., Bush, E. y Nafziger, A.N. 1998. Relative abundance of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose tissue and serum of women in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7: 489-496.
- Van't Veer, P., Lobbezoo, I.E., Martin-Moreno, J.M., Guallar, E., Gómez-Aracena, J., Kardinaal, A.F., Kohlmeier, L., Martin, B.C., Strain, J.J., Thamm, M., Van Zoonen, P., Baumann, B.A., Huttunen, J.K. y Kok, F.J. 1997. DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. *BMJ* 315: 81-85.
- Waliszewski, S.M., Aguirre, A.A., Infazon, R.M., Silva, C.S. y Siliceo, J. 2001. Organochlorine pesticide levels in maternal adipose tissue, maternal blood serum, umbilical blood serum, and milk from inhabitants of Veracruz, Mexico. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 40: 432-438.
- Wolff, M.S., Zeleniuch-Jacquotte, A., Dubin, N. y Toniolo, P. 2000. Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 271-277.
- Woodward, A.R., Percival, A.F., Jennings, M. y Moore, C.M. 1993. Low Clutch Viability of American Alligators of Lake Apopka. *Florida Science* 56: 52-63.
- Woodruff, T., Wolff, M.S., Davis, D.L. y Hayward, D. 1994. Organochlorine exposure estimation in the study of cancer etiology. *Environ. Res.* 65: 132-144.