

Curso de introducción a los Disruptores Endocrinos

Curso de Introducción a los Disruptores Endocrinos

Anexo 1.- Sustancias con capacidad efectiva, potencial o insuficientemente documentadas de causar disrupciones endocrinas.

Anexo 2.- Legislación básica para sustentar la intervención.

Anexo 3.- Recursos de apoyo en Internet.

Anexo 4.- Aplicando el Principio de Precaución.

Índice

Los disruptores endocrinos un problema para la salud y el medio ambiente

Señales de alerta	3
El sistema hormonal o endocrino	5
Disruptores endocrinos	11
Efectos sobre la salud humana de los disruptores endocrinos	15
Sustancias y actividades implicadas	19
Particularidades tóxicas	25
Documentación consultada	31

LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS UN PROBLEMA PARA LA SALUD Y EL MEDIO AMBIENTE

SEÑALES DE ALERTA

*Desde mediados del siglo XX
numerosas especies,
muy diferentes entre sí
y localizadas en diferentes áreas
del planeta, están sufriendo
alteraciones de su sistema
hormonal debido a la exposición
a sustancias sintéticas.*

Desde mediados del siglo pasado, biólogos y naturalistas han ido documentando extraños y desconcertantes

problemas que sufrían los animales en distintas partes del mundo, que parecían no tener ninguna conexión. Estos problemas incluían la pérdida de la capacidad reproductora, mortandades masivas, deformaciones en órganos reproductores, comportamientos sexuales anormales y disminución del sistema inmunológico de especies afectadas por sustancias químicas muy variadas.

En **1952**, se documentó la pérdida del instinto natural de aparearse y criar de águilas calvas de Florida (USA). Descubriéndose que un 80% de las águilas eran estériles.

A **finales de 1950**, las nutrias desaparecieron de los ríos de Inglaterra.

Mediados de los 60, las hembras de visones de las granjas de visones del Lago Michigan (Grandes Lagos, USA), no parían o perdían sus crías al poco tiempo. El problema se relacionó con la presencia de PCBs en el pescado con el que los alimentaban, procedente del Lago Michigan.

En 1970 se observó que el 80% de los polluelos de gaviotas argéneas del Lago Ontario (Grandes Lagos, USA) moría antes del salir del huevo y presentaban deformidades muy similares a los observados en pollos tratados con dioxinas en experimentos de laboratorio.

A **principios de los 70** se documentó que hembras de gaviota occidental del sur de California (USA) formaban pareja con otras hembras. Este comportamiento anormal se observa más tarde en otras aves de los Grandes Lagos, Massachussets y Golfo de Puget.

A finales de los **años 80** se descubre que sólo el 18% de los huevos de caimanes del Lago Apopka de Florida (USA) eran viables y además la mitad de las crías morían antes de los 10 días. El 60% de los machos presentaban penes anormalmente pequeños, esto es, caracteres feminizados. Las hembras adolescentes presentaban deformaciones en los ovarios y su nivel de estrógeno en sangre era el doble de lo normal. 10 años antes, una fábrica había sufrido un vertido los plaguicidas dicofol y DDT al lago.

En **1988** las focas del Mar del Norte sufren una mortandad masiva debida a una infección vírica que afecta a un 40% de la población. Esta infección no causó estos estragos en las focas que vivían en las aguas menos contaminadas de Escocia.

A **principios de los 90** los delfines del Mar Mediterráneo sufren una mortandad masiva ocasionada por una infección vírica. Se observa que los animales muertos presentan concentraciones de PCBs 2 y 3 veces superiores a las de los animales sanos.

En los **años 90** en Inglaterra se observa la feminización de peces que vivían a la salida del vertido de depuradoras de aguas municipales. Estos peces presentaban anomalías que no se encontraban en peces aguas abajo. Se sospecha la implicación de unas sustancias químicas procedentes de la degradación de detergentes y plásticos, los alquilfenoles.

Algunos de estos desconcertantes problemas también se empezaron a observar en seres humanos. Así, las hijas de mujeres tratadas con el estrógeno sintético DES para prevenir abortos entre los años **40 y 70**, presentaban problemas reproductivos, cáncer vaginal y de cérvix y malformaciones en los órganos reproductores en porcentajes superiores a la media.

En **1992** un estudio realizado sobre los hombres de Dinamarca muestra que entre los años 40 y 80, se multiplicaron por 3 los cánceres testiculares, aumentaron las anomalías en espermatozoides y disminuyó el recuento de espermatozoides. Más adelante, un estudio de hombres de todo el mundo muestra que entre 1938 y 1990 la cantidad media de espermatozoides humanos había descendido un 50%.

Theo Colburn, una zoóloga contratada por WWF-US en los años 80 para estudiar el estado de salud ambiental de los Grandes Lagos, encaja las piezas de este puzzle, y encuentra el punto en común a la multitud de problemas sufridos por especies tan diferentes, afectadas por compuestos que en principio no tienen nada en común y localizadas en lugares tan lejanos del planeta.

Todos eran problemas controlados en gran medida por las hormonas. **Todas estas especies sufrían alteraciones de su sistema hormonal o endocrino, ocasionado por la exposición prenatal a sustancias químicas sintéticas.**

En 1996, junto a Dianne Dumanoski y John Peterson Myers publica el libro *Nuestro Futuro Robado* que sería un hito en la denuncia y divulgación de los problemas sobre el sistema endocrino ocasionados por un gran número de sustancias químicas sintéticas.

EL SISTEMA HORMONAL O ENDOCRINO

¿Qué es?

La actividad de los distintos órganos de los animales vertebrados está coordinada por dos sistemas, el sistema nervioso y el sistema endocrino que trabajan conjuntamente.

El sistema endocrino coordina y regula, mediante unas sustancias químicas llamadas hormonas, numerosas actividades vitales incluyendo el metabolismo, la reproducción o el desarrollo embrionario y fetal. Las hormonas son sustancias muy efectivas que actúan a dosis muy bajas (ppb). Una alteración de la cantidad o del momento en el que actúan durante el desarrollo embrionario puede causar graves daños a la descendencia.

El sistema nervioso se encarga de coordinar los procesos rápidos (medidos en milisegundos) y transitorios, proporcionando respuestas rápidas a los distintos estímulos que capta. El sistema hormonal controla en general los procesos lentos (medidos en minutos, horas o semanas) y duraderos, por ejemplo, se encarga de ajustes metabólicos, crecimiento y reproducción. También se encarga de algunos procesos rápidos, como la reacción al miedo (a través de la adrenalina). Los dos sistemas se comunican entre sí a través del sistema neuroendocrino.

El sistema endocrino ejerce su función de control a través de **glándulas, hormonas y células especializadas (receptoras o diana)**, que actúan como un complejo sistema de comunicaciones. Las glándulas endocrinas reaccionan a los estímulos externos secretando unas sustancias químicas denominadas hormonas. La sangre transporta estos "mensajeros químicos" por todo el organismo, pero las hormonas sólo actúan sobre aquellas células que posean los receptores específicos para ellas, conocidas como células diana.

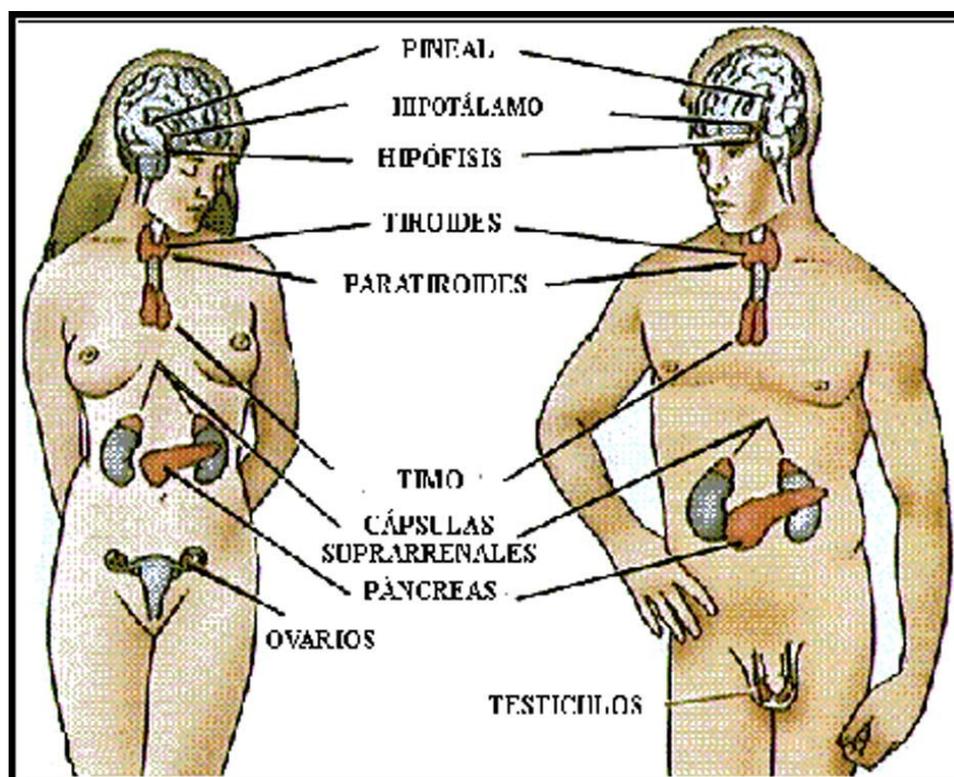
Estas células leen las instrucciones y las siguen, ya sea fabricando proteínas o secretando otra hormona, dando lugar a una gran cantidad de respuestas y funciones del organismo como:

- mantener la estabilidad interna (nutrición, metabolismo, excreción, balances de agua y sales);
- reaccionar a estímulos externos;
- regular el crecimiento, desarrollo y reproducción;
- producir, utilizar y almacenar energía.

Todos los animales vertebrados tenemos las mismas glándulas endocrinas y secretamos hormonas similares para controlar el desarrollo, el crecimiento, o la reproducción, entre otras funciones.

Glándulas endocrinas

Las glándulas endocrinas son órganos que reciben señales de las células nerviosas o de otras glándulas sobre cambios de temperatura, hambre, miedo, necesidades de crecimiento u otros estímulos. El siguiente dibujo muestra dónde se encuentran las glándulas endocrinas en los seres humanos.



Hormonas

En respuesta a las señales que reciben, las glándulas endocrinas secretan unas sustancias químicas, las hormonas, que transportan instrucciones a células específicas, que pueden estar localizadas en la proximidad de las glándulas o en puntos muy distantes del organismo. Los seres humanos tenemos unas 50 hormonas diferentes, que varían en su estructura, modo de actuación y respuestas. Las hormonas son transportadas a puntos distantes a través de la sangre.

Las hormonas se enlazan con unas proteínas específicas, conocidas como receptoras, como una llave e una cerradura, desencadenando entonces una serie de reacciones según el tipo de hormona.

Algunos tipos de hormonas pueden unirse a receptores que se encuentran en muchas células diferentes por todo el organismo. Otras hormonas son más específicas, afectando sólo a uno o varios tejidos. Por ejemplo, los estrógenos, las hormonas sexuales femeninas, pueden regular funciones al unirse a receptores de estrógeno de células del útero, pecho o huesos.

Las hormonas regulan funciones muy diferentes y de muy diverso grado de complejidad, así, pueden:

- Actuar de simples transmisores de información.
- Controlar límites superiores a inferiores de funciones metabólicas.
- Ejercer funciones de control por retroalimentación.
- Controlar sistemas complejos como el ciclo menstrual.
- Regular el desarrollo de glándulas mamarias.
- Regular niveles metabólicos.
- Regular el desarrollo embrionario.

La siguiente tabla recoge las funciones principales de diferentes hormonas y las glándulas que las secretan.

Hormona	Glándulas endocrinas	Funciones o efectos fisiológicos
Somatotropina	Lóbulo anterior (hipófisis)	Regula el crecimiento
Adrenocorticotropina	Lóbulo anterior "	Estimula la producción de las hormonas de la corteza suprarrenal.
Tirotropina	"	Controla la tiroides y estimula la producción de tiroxina.
Foliculoestimulante (FSH)	"	Estimula la formación del folículo de Graaf del ovario.
Luteinizante(LH)	"	Regula la producción de testosterona y progesterona.
Prolactina(LTH)	Lóbulo anterior hipófisis	Estimula la producción de leche.
Oxitocina	Lóbulo posterior (hipófisis)	Estimula las contracciones del útero durante el parto.
Vasopresina	"	Estimula las contracciones de los músculos lisos. Es antidiurética
Tiroxina	Tiroides	Controla el metabolismo, su deficiencia causa bocio, cretinismo, su exceso causa la exoftalmia.
Calcitonina	Tiroides – timo-paratiroides	Antagonista de la paratormona

Paratormona	Paratiroides	Regula el metabolismo del calcio y del fósforo
Insulina	Células de los islotes de Langherans	Controla la concentración de azúcar en la sangre, su deficiencia ocasiona la diabetes.
Glucagón	Células alfa de los islotes de Langherans	Convierte el glucógeno del hígado en glucosa.
Cortisona	Corteza suprarrenal	Estimula la conversión de proteínas en hidratos de carbono.
Aldosterona	Corteza suprarrenal	Regula el metabolismo del sodio y potasio.
Adrenalina	Médula suprarrenal	Controla las reacciones ante situaciones de peligro, estimula los latidos del corazón, dilatación de las pupilas.
Noradrenalina	Médula suprarrenal	Contrae los vasos arteriales.
Testosterona	Testículos	Desarrollo del sexo masculino, aparición de caracteres sexuales masculinos.
Androsterona	Células intersticiales del testículo	Contribuye a la aparición de caracteres sexuales secundarios masculinos.
Estradiol	Folículo del ovario	Estimula los caracteres sexuales femeninos e influye en el comportamiento sexual de la mujer.
Progesterona	Folículo del ovario	Regula el ciclo menstrual, prepara el útero para la nidación, prepara la lactancia.

Las hormonas son sustancias extraordinariamente eficaces y una cantidad muy pequeña (concentraciones tan bajas que sólo se pueden medir con los métodos analíticos más sensibles) produce efectos en la estructura y función de una u otra parte del cuerpo.

Cada glándula endocrina secreta sólo una cantidad muy determinada y muy pequeña de una hormona, en un momento concreto, circulando por la sangre cantidades muy pequeñas.

Por ejemplo, el estradiol -el más potente de los estrógenos- actúa a concentraciones de partes por billón. Para imaginar cantidades tan pequeñas, hay que pensar en una gota de ginebra en un tren de vagones cisterna llenos de tónica. Una parte por billón equivale a una gota en 660 vagones-cisterna; el tren mediría casi 10 Km. de longitud.

Las hormonas orquestan el crecimiento de los sistemas nervioso e inmunitario del embrión, y programa órganos y tejidos como el hígado, la sangre, los riñones y los músculos, que funcionan de manera diferente en hombres y en mujeres. Para que todos estos sistemas se desarrollen con normalidad, es preciso que el embrión reciba los mensajes hormonales adecuados, en el lugar concreto y en el momento exacto, lo que requiere sincronización y estímulos adecuados. Si algo trastorna los estímulos en un periodo crítico del desarrollo, la descendencia puede sufrir graves consecuencias durante toda su vida.

DISRUPTORES ENDOCRINOS

Disruptores endocrinos, estrógenos ambientales, xenoestrógenos, moduladores endocrinos, ecoestrógenos, hormonas ambientales, compuestos activos Hormonalmente, fitoestrógenos.

Los disruptores endocrinos son sustancias químicas capaces de alterar el equilibrio hormonal. Actúan a dosis muy bajas, presentan distintos mecanismos de actuación y comprenden a un gran número de sustancias con estructuras químicas muy diferentes.

Todos estos términos describen a los disruptores endocrinos, sustancias químicas que tiene efectos adversos sobre la salud de un organismo o de su progenie, como consecuencia de alteraciones en la función endocrina.

El término disruptor endocrino –tomado del inglés *endocrine disruptor chemical*- define un conjunto diverso y heterogéneo de compuestos químicos capaces de alterar el equilibrio hormonal.

El catálogo de 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 el medio ambiente.

Mecanismos de acción

Una de las prioridades de la investigación científica sobre disruptores endocrinos es desvelar los diferentes mecanismos de acción de estas sustancias y explicar cómo sustancias con diferentes formas y estructuras pueden producir efectos fisiológicos similares.

Varios factores dificultan el establecimiento de los mecanismos de acción de los disruptores endocrinos:

- i- La baja potencia hormonal de los xenoestrógenos. Las hormonas naturales son más potentes que cualquiera de los xenoestrógenos sintéticos (con excepción de fármacos como el dietilstilbestrol (DES) y las píldoras anticonceptivas).
- ii- La variedad en cuanto a su naturaleza y estructura química dificulta su identificación y fuente de exposición.
- iii- La posibilidad de que los efectos combinados puedan ser críticos para ejercer un efecto hormonal y la falta de disponibilidad de métodos para evaluar tales

efectos. Así, dos sustancias débilmente estrogénicas pueden tener un efecto más potentes o producir más efectos que conjuntamente, que por sí solas, efecto sinérgico. O también pueden antagonizar entre si, anulando una los efectos estrogénicos de otra.

- iv- La incertidumbre que rodea al efecto de estos compuestos químicos, que varía (mimetizando, bloqueando o cancelando los efectos estrogénicos) dependiendo del órgano diana, de las circunstancias de la exposición e incluso en función de los niveles de estrógenos presentes. La producción de hormonas naturales varía en función del sexo, la edad y los ciclos reproductivos. Así, las mujeres producen más estrógenos que los hombres, las concentraciones de estrógenos son elevadas durante el desarrollo fetal y muy bajas tras la menopausia.

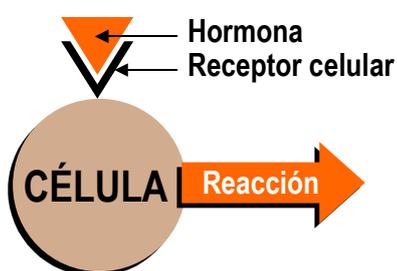
Los mecanismos de actuación de los disruptores endocrinos estudiados hasta la fecha incluyen :

1. Mimetizar la acción de las hormonas, por ejemplo, los que actúan como estrógenos se denominan estrógenos ambientales, entre estos se encuentran el DDT, algunos PCBs y muchos fitoestrógenos.
2. Antagonizar la acción de las hormonas, por ejemplo los antiestrógenos o anti-andrógenos.
3. Alterar su patrón de síntesis y metabolismo
4. Modular los niveles de los receptores correspondientes.

Mimetizar la acción de hormonas

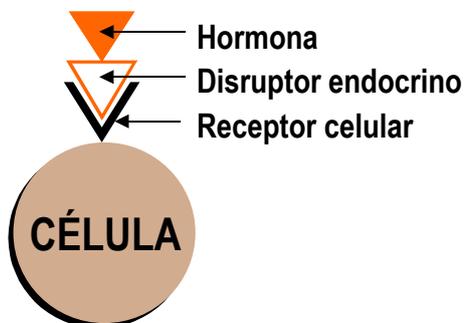
El siguiente gráfico explica una de las formas de actuación de los disruptores endocrinos, la unión a los receptores diana.

REACCIÓN NORMAL



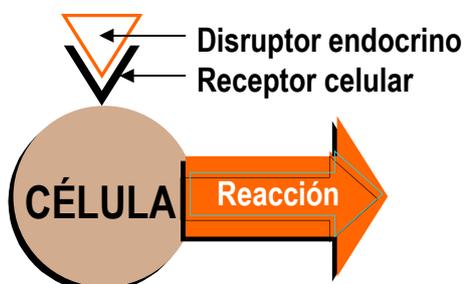
En una situación normal, la hormona se une al receptor celular que desencadena la reacción esperada, al nivel esperado.

REACCIÓN BLOQUEADA



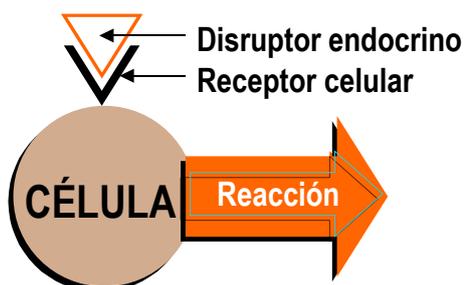
Al mimetizar a la hormona natural el disruptor endocrino puede unirse al receptor e interferir en la reacción, bloqueándola.

REACCIÓN EXCESIVA



Los disruptores endocrinos también pueden unirse al receptor y generar una reacción más potente de la normal y en el momento inadecuado.

REACCIÓN INSUFICIENTE



Los disruptores endocrinos también pueden unirse al receptor y generar una reacción más débil de la normal y en el momento inadecuado.

EFFECTOS SOBRE LA SALUD HUMANA DE LOS DISRUPTORES

Conocer cómo y hasta qué punto pueden afectar los disruptores endocrinos a la salud humana con absoluta fiabilidad es prácticamente imposible, dada la gran cantidad de sustancias implicadas y la complejidad, número e importancia de las funciones reguladas por el sistema endocrino, tal como se ha visto en apartados anteriores.

Las evidencias existentes hasta la fecha sobre los efectos sobre la salud humana proceden de las siguientes fuentes:

- Los efectos observados sobre otros animales.
- Los experimentos con animales de laboratorio y cultivos celulares.
- Los efectos observados sobre personas.
- Estudios epidemiológicos.

Efectos observados sobre animales y experimentos de laboratorio:

Estudios de mamíferos, reptiles, aves y peces, así como estudios de laboratorio utilizando roedores, primates y cultivos celulares, han relacionado la exposición de embriones en desarrollo a contaminantes endocrinos con importantes efectos permanentes sobre la salud de estos animales en estado adulto. Estos efectos incluyen:

- niveles hormonales en sangre anormales;
- reducción de la fertilidad;
- alteración del comportamiento sexual;
- modificación del sistema inmunológico;
- masculinización de hembras;
- feminización de machos (reducción de tamaño de testículos y pene);
- no descenso testicular;
- cánceres en órganos reproductores femeninos y masculinos;
- malformaciones de trompas de Falopio, útero y cervix;
- alteraciones de la densidad y estructura ósea.

Los estudios sobre animales deben servir de advertencia sobre los efectos sobre las personas ya que las evidencias existentes demuestran que, en general, los seres humanos y los demás mamíferos responden de una manera muy similar a los disruptores endocrinos. Además, los datos existentes de efectos sobre los seres humanos presentan una perfecta correlación con los efectos observados en animales de laboratorio.

Efectos observados sobre personas

Efectos reproductivos en hijas de mujeres tratadas con DES (dietilestilbestrol).

El caso de disrupción endocrina en seres humanos mejor documentado es el de miles de mujeres que estuvieron expuestas al DES cuando estaban desarrollándose como fetos en el útero de sus madres entre los años 40 y 70. Sus madres habían sido tratadas con el fármaco DES para evitar abortos y molestias durante el embarazo. Varios estudios han concluido que las mujeres expuestas a DES presentan más posibilidades de haber nacido prematuramente y de sufrir abortos espontáneos y partos ectópicos que las mujeres no expuestas. Además, las mujeres expuestas también sufren, en mayor frecuencia, cánceres reproductivos (vagina y cérvix) y malformaciones de órganos reproductores (útero y cérvix).

Partos prematuros: la exposición a DDT se ha relacionado con partos prematuros en EE.UU.

Reducción de la memoria a corto plazo y capacidad de aprendizaje más lenta de niños expuestos a DDT durante su desarrollo en el útero materno.

Debilitamiento del sistema inmunológico en niños holandeses de tres años y medio expuestos en el útero a niveles ambientales relativamente superiores de PCBs. Estos niños tenían tres veces más posibilidades de sufrir infecciones de oído y 8 veces más posibilidades de sufrir varicela.

Estudios epidemiológicos

Los estudios epidemiológicos han demostrado un deterioro de la salud reproductiva humana en los países más industrializados. Las observaciones implican diferentes sistemas hormonales:

1. Los estudios epidemiológicos sugieren una caída importante en el recuento espermático en diferentes países como Dinamarca, Francia, Bélgica, Gran Bretaña, Holanda y Canadá, si bien las diferencias interregionales parecen ser muy importantes.
2. Asistimos a un alza en la incidencia de alteraciones en el desarrollo del aparato genitourinario, enfermedades como el no descenso testicular –criptorquidia– e hipospadias, son cada vez más frecuentes.
3. Alteraciones funcionales del desarrollo sexual como la presentación menstrual en edades tempranas –menarquia precoz– son descritas en poblaciones de zonas industrializadas.
4. Enfermedades hasta hace unos años poco conocidas como es la endometriosis son hoy día diagnosticadas con frecuencia.
5. El cáncer en órganos hormono-dependientes (mama, próstata, testículo u ovario) incrementa su incidencia y es una de las principales causas de mortalidad en el mundo occidental.

Se ha sugerido un componente medio ambiental en la génesis de estas enfermedades. Además, el hecho de que estas enfermedades tengan una causa hormonal y coincidan con los datos referidos en especies animales fortalece la hipótesis de su posible asociación con los disruptores endocrinos.

La siguiente tabla resume los posibles efectos sobre la salud humana de los disruptores endocrinos:

MUJERES	HIJAS	HIJOS	HOMBRES
Cáncer de mama	Pubertad precoz	Criptorquidia o no descenso testicular.	Cáncer de testículo
Endometriosis	Cáncer vaginal	Hipospadias	Cáncer de próstata
Muerte embrionaria y fetal	Mayor incidencia de cánceres.	Reducción del recuento espermático	Reducción del recuento espermático
Malformaciones en la descendencia	Deformaciones en órganos reproductores.	Disminución del nivel de testosterona	Reducción de calidad del esperma
	Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central	Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central	Disminución del nivel de testosterona
	Bajo peso de nacimiento	Bajo peso de nacimiento	Modificaciones de concentraciones de hormonas tiroideas
	Hiperactividad	Hiperactividad	
	Problemas de aprendizaje	Problemas de aprendizaje	
	Disminución del coeficiente de inteligencia y de la comprensión lectora	Disminución del coeficiente de inteligencia y de la comprensión lectora	

Riesgos específicos de los D.E. para la mujer

Observando la tabla anterior podemos intuir la importancia de este riesgo químico sobre la mujer, no sólo por los efectos directos sobre su salud, sino por la importancia de la exposición uterina, que coloca a la mujer en edad fértil en el centro de atención de este problema.

Enfermedades específicas de las mujeres: los efectos que pueden ocasionar los D.E. en las mujeres incluyen endometriosis, cáncer de mama y de ovario y abortos involuntarios.

***Endometriosis, cáncer
de mama
y ovario, y abortos
espontáneos.
Problemas
en descendencia por
exposición uterina.
Transmisión de
tóxicos a bebés
durante la lactancia.***

Exposición uterina: la exposición durante la etapas embrionaria y fetal puede ocasionar graves efectos en la descendencia, incluyendo problemas reproductivos en hijas e hijos, cáncer, problemas del sistema nervioso central, bajo peso de nacimiento, problemas de aprendizaje y de comportamiento. Como hemos visto, el desarrollo embrionario y fetal está regulado por varias hormonas, que deben encontrarse en las concentraciones adecuadas en el momento adecuado. Los efectos ocasionados por los alteradores hormonales dependerán del momento del desarrollo embrionario o fetal en el que actúen.

Lactancia: durante la lactancia las madres transmiten a través de la leche sustancias tóxicas acumuladas en sus grasas incluyendo sustancias disruptoras endocrinas.

Por todo ello, proteger la reproducción y la maternidad en el lugar de trabajo adquiere una nueva dimensión, no se debe ceñir a los meses de embarazo, sino a toda la vida de las mujeres.

SUSTANCIAS Y ACTIVIDADES IMPLICADAS

Desde los años 30 se conocía la actividad estrogénica de algunos compuestos sintéticos, como el DDT, y a lo largo del siglo XX se estudió en profundidad una familia diversa de compuestos con una característica estructural común, contener en su estructura molecular uno o más átomos de cloro. Esta familia de **compuestos clorados** (PCBs, DDT, lindano, dioxinas, etc.) estaba ya en el punto de mira de toxicólogos y ambientalistas por su toxicidad y ecotoxicidad, capacidad de bioacumularse y persistencia. No es de extrañar, por ello, que formaran parte de la primera lista de sustancias a eliminar globalmente bajo el reciente Convenio de Estocolmo sobre Compuestos Orgánicos Persistentes.

**No se conoce
la capacidad de alterar
el sistema endocrino
de la mayoría de sustancias
comercializadas.
La Unión Europea
ha elaborado una lista
de 550 sustancias que se
conoce o sospecha
que pueden ser D.E.**

**La U.E. y los EE.UU. han
puesto en marcha un
programa para evaluar
las 100.000 sustancias
comercializadas en Europa.**

La dispersión ambiental de estas sustancias ha llegado a tal punto que puede decirse que no hay especie animal que no haya estado expuesta, en mayor o menor grado, al DDT y a los PCBs, habiéndose encontrado contaminantes organoclorados en los confines del planeta, desde los hielos polares, hasta lagos alpinos o fosas oceánicas.

A principios de los años 90 comenzó la preocupación por la actividad hormonal de otras sustancias muy diferentes estructuralmente a estos disruptores clásicos.

Experimentos en laboratorio confirmaron la actividad estrogénica de los **alquilfenoles**, unas sustancias utilizadas masivamente como componentes de plásticos y detergentes, y del **bisfenol-A**, componente básico de un plástico, el policarbonato, utilizado en envases alimentarios, fabricación de CDs, etc.

A raíz de estos estudios se empezaron a descubrir nuevas sustancias con actividad hormonal, como los **ftalatos** y **parabens** y la lista de sustancias que se conoce o sospecha que pueden tener actividad hormonal supera hoy en día unas 550 sustancias, añadiéndose cada día nuevas.

Estas 550 sustancias constituyen la lista de sustancias objeto de evaluación de la estrategia comunitaria sobre disruptores endocrinos COM(2001)262 final. De ellas, la Comisión Europea considera que está suficientemente probada la capacidad de disrupción endocrina de 118 y se necesita más información de 435, que son objeto de estudio en la actualidad.

La siguiente tabla indica los grupos químicos que incluyen sustancias objeto de evaluación de la estrategia europea.

Plaguicidas	Sustancias químicas industriales
Benzamidazoles	Alquilbencenos y estirenos
Carbamatos	Clorofenoles y bencenos
Ciclodienos clorados	Alquilfenoles y derivados
Compuestos clorofenoxi	Parafinas cloradas
DDT, derivados y metabolitos	Ftalatos
Dicarboximidas	Fenilsiloxanos
Dinitroanilidas	Fenilhidroxifenilmetanos
Ditiocarbamatos	Bisfenoles
Hexaclorociclohexano e isómeros	Trifenilmetano - derivados
Hidroxibenzonitrilos	Difenilpropano-derivados
linuron, diuron y derivados - metabolitos	Bifenilos
Motoxiclor y derivados	Bifenilospoliclorados PCBs
Organofosforados	Bifenilos bromados y polibromados PBBs
Piretrinas	Bifeniléteres bromados y polibromados PBDEs
Piretroides	Terfenilos policlorados PCT
Pirimidinas y piridinas	Naftalenos y derivados
Triazinas y triazoles	Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH)
Subproductos de procesos industriales	Metales
Dioxinas	Otras sustancias
Furanos	

El gobierno de EE.UU. ha decidido una aproximación diferente y ha puesto en marcha un ambicioso programa de evaluación de la capacidad de alteración hormonal de las 87.000 sustancias que se comercializan en ese país. Esperan tener los resultados el año 2004, una vez puestos a punto los tests necesarios. La base de datos "Endocrine Disruption Knowledge Database EDKB" de EE.UU. incluye 2000 sustancias sometidas a ensayos biológicos que miden la actividad estrogénica y androgénica.

La identificación de sustancias con toxicidad hormonal es compleja al no existir un criterio preciso para la definición de disrupción endocrina y la gran diversidad de estructuras químicas compatibles con la acción hormonal. Se presume que esta lista de 550 sustancias se ampliará una vez que se pongan a punto los tests adecuados para poder analizar las 100.000 sustancias químicas sintéticas comercializadas en la actualidad en Europa.

El anexo 1 y el disquete que acompaña esta documentación contiene una lista compilada por ISTAS que incluye la lista completa objeto de evaluación por parte de la Comisión Europea y nuevas sustancias cuya capacidad de alterar el sistema endocrino ha sido demostrada en publicaciones científicas recientes.

Las principales familias de sustancias con actividad hormonal e incidencia en el mundo del trabajo se presentan en la siguiente tabla.

INCIDENCIA DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS EN EL MUNDO DEL TRABAJO

FAMILIA DE SUSTANCIAS	USO	ACTIVIDADES AFECTADAS	CANTIDADES PRODUCIDAS Y UTILIZADAS EN EUROPA
FTALATOS (BBP, DBP, DEHP)	Plastificantes de PVC principalmente, aunque también de celulosa, acetato de polivinilo y poliuretano. Componente de recubrimientos; insecticidas y repelentes; perfumes, esmalte de uñas, laca de pelo y otros cosméticos. Agente lubricante en textiles.	Fabricación y transformación de plásticos. Metal Limpieza Fabricación de cosméticos Industria textil	Producción de BBP: 10000-50000 t /año. DBP: 10000 - 50000 t/a DEHP: 674.000 t/a (1994)
BISFENOL-A	Aglutinante, estabilizante, plastificante y endurecedor de productos plásticos, lacas, pinturas, colas, y materiales de relleno. Su uso principal es como materia prima para la fabricación de pinturas y plásticos con resinas epoxy y policarbonatos. Además es un producto intermedio en la fabricación de fungicidas, antioxidantes, tintes, resinas fenoxi y de poliéster, Pírorretardantes.	Química: fabricación, utilización, transporte o envasado de bisfenol-A. Construcción Metal Plásticos	Producción de bisfenol-A: 100.000 – 500.000 t/a.
ESTIRENO	Uso principal es la fabricación de poliestireno y copolímeros de estireno. También se utiliza para la fabricación de pinturas, lacas y barnices; en la	Fabricación de estireno y poliestireno. Fabricación, transformación y aplicación de	Se estima que el consumo mundial de estireno fue de 13,6 millones de toneladas en 1990.

	industria de papel, pasta de papel y tableros; y la industria de polímeros.	plásticos. Mantenimiento y limpieza de industrias relacionadas.	La producción en Europa es de 3.700.000 t/año.
AGROQUÍMICOS Chlordanos, Chlordecone, mirex, Trifenilestano, Toxafeno. Lindano, HCB. Linurón. Acetoclor y Alaclor. Maneb, Thiram, Metam y Zineb. Vinclocin. Atrazina. DDT.	Fungicidas, insecticidas, moluscocidas, herbicidas, desinfectantes.	Fabricación de agroquímicos. Aplicación de agroquímicos en agricultura, fumigación de edificios y limpieza.	Uso anual en la UE: Acetoclor < 1.000 t Atrazina: 6.000 t. Linurón: 500-1.000 t. Producción en Europa: Lindano: 3.000 t. Thiram: 10.000-50.000 Toxafeno: producción total acumulada: 450.000 t.
Tributilestaño	Moluscocida utilizado como agente antiincrustante en barcos, boyas, muelles, etc. Biocidas en albañilería. Desinfectante. Biocida de sistemas de refrigeración, torres de refrigeración de plantas eléctricas, fábricas de papel y pasta, cerveceras, curtidos y fábricas textiles.	Naval Pesquero Construcción Limpieza Limpieza y mantenimiento de torres de refrigeración.	Uso anual mundial (1980): 30 x 10 ³ t : Estabiliz. PVC :20 Conserv. madera:3-4 Antiincrustantes: 2-3 Otros usos < 2 x 10 ³ t
PCBs	Los principales usos de los PCBs son: Dieléctricos de transformadores y condensadores eléctricos. Fluidos hidráulicos de maquinaria. Líquidos de corte. Plastificante de pinturas, plásticos, selladores y papel autocopiativo. También se forman como subproductos indeseados en	Almacenamiento, Transporte y gestión de equipos y materiales que contienen o están contaminados con PCBs: Sector eléctrico Metal/máquina Gestión de residuos	Producción mundial: 1-2 millones t/año.

	varios procesos industriales y la incineración de residuos es una fuente importante.		
--	--	--	--

<p>DIOXINAS (PCDDs)</p>	<p>Son subproductos residuales formados durante la incineración de residuos y materiales con cloro, fabricación y recuperación de metales, fabricación de papel y pasta de papel, clorofenoles, herbicidas clorados y plantas de cloro con electrodos de grafito.</p>	<p>Química Papel y pasta de papel Gestión de residuos Metal</p>	
<p>PBBs</p>	<p>Pirorretardantes bromados que se usan en plásticos y textiles (tapicerías): Circuitos y equipos eléctricos y electrónicos. Cableado y tapicería de vehículos de motor. Tapicería de trenes. Paneles, moquetas y suelos de aviones. Aislante térmico de tejados, fachadas, suelos y conducciones. Recubrimientos de construcción.</p>	<p>Fabricación de materiales eléctricos y electrónicos. Transporte de alambres y cables Construcción Fabricación y reparación de material de transporte.</p>	<p>Demanda Europa (1998) 60.000 t.</p>
<p>DISOLVENTES 1,2,4-triclorobenceno percloroetileno octacloroestireno</p>	<p>Los disolventes son sustancias que se utilizan en la industria, principalmente para quitar o disolver la grasa, aceite y suciedad, o también para diluir o portar otros materiales.</p> <p>Son componentes de multitud de productos: pinturas, barnices, colas, pegamentos, decapantes, tintas, lacas, insecticidas, herbicidas, productos de limpieza y limpieza en seco entre otros.</p>	<p>Química Metal Textil Calzado Limpieza Fabricación de materiales eléctricos y electrónicos.</p>	

ALQUILFENOLES (p-nonilfenol, octilfenol)	Materia prima para la fabricación de detergentes; emulsificantes, humectantes y dispersantes de pinturas y funguicidas. Antioxidante y estabilizante de PVC. Aditivos de aceites lubricantes y espumas contraceptivas.	Química. Limpieza Agricultura Construcción Fabricación y Transformación de PVC.	Producción UE: 6.800 t.
RESORCINOL	Producción de adhesivos especiales y mejoradores de adhesivos de neumáticos y madera. Fabricación de tintes y productos farmacéuticos para la piel.	Madera Automoción Textil Farmacéutico.	Producción global 1995> 39.000 t.

Elaboración propia a partir de diversas fuentes, incluyendo el informe a la Comisión de BKH .

TRABAJADORES OCUPADOS EN ESPAÑA EN ACTIVIDADES QUE UTILIZAN DISRUPTORES ENDOCRINOS (x1000)	
Agricultura, ganadería, caza y selvicultura	1.130,80
Industria textil	118,7
Industria del cuero y del calzado	92,2
Industria de la madera y del corcho	113,7
Industria del papel y artes gráficas	220,8
Industria química	156,1
Fabricación de productos de caucho y materias plásticas	103,4
Fabricación de productos metálicos	299,5
Industria de la construcción de maquinaria y equipo mecánico	194
Fabricación de máquinas de oficina y equipos informáticos	22,1
Fabricación de maquinaria y material eléctrico	88,2
Fabricación de material electrónico; de equipo y aparatos de radio, TV y comunicaciones	46,5
Fabricación de material de transporte	245,4
Construcción	1776,8
Total	4.608,20

Fuente: EPA

PARTICULARIDADES TÓXICAS

La protección frente al riesgo químico se basa en identificar y estimar la probabilidad de que se produzcan efectos adversos asociados a exposiciones a sustancias peligrosas. Esto es, en realizar una evaluación de riesgo, que puede ser cualitativa, en cuyo caso indica la naturaleza de un efecto adverso y una estimación general de su probabilidad, o puede ser también cuantitativa, con estimaciones del número de personas afectadas a determinados niveles de exposición. (Enciclopedia OIT)

En función del número de personas probablemente afectadas o de la posible gravedad de los efectos se decide si es aceptable o no estar expuesto a este riesgo.

La evaluación de riesgo comprende 4 fases:

- 1. Identificación del peligro**, que es la descripción de la naturaleza del efecto tóxico;
- 2. Evaluación de la relación dosis-respuesta**, que es un análisis semicuantitativo o cuantitativo de la relación entre la exposición (o dosis) y la gravedad o probabilidad del efecto tóxico;
- 3. Evaluación de la exposición**, en la que se evalúan los datos sobre el intervalo de exposiciones que probablemente van a sufrir poblaciones en su conjunto o subgrupos de ellas; y,
- 4. Caracterización del riesgo**, que es la compilación de toda la información anterior para obtener una magnitud del riesgo que cabe esperar en determinadas condiciones de exposición.

No existe información toxicológica sobre la mayoría de las sustancias químicas.

No se conocen los efectos sobre la salud ocasionados por los disruptores endocrinos.

Actúan a dosis muy bajas (ppb).

No existen límites de exposición sin efecto.

Tienen periodos de latencia de décadas.

Estamos expuestos a mezclas.

Muchas sustancias diferentes ocasionan los mismos efectos.

Una misma sustancia puede ocasionar efectos diferentes.

El momento de exposición es crucial.

Son contaminantes ubicuos.

Muchos son persistentes y bioacumulativos.

Debemos entender su presencia en el lugar de trabajo como riesgo de contaminación.

Ningún límite es aceptable, al igual que los cancerígenos.

En función de estas evaluaciones se establecen las diferentes normativas para proteger el medio ambiente y la salud. Así se establecen, por ejemplo, los límites de exposición que manejamos en el mundo laboral, como los valores límite ambientales (VLA) o los valores límite biológicos (VLB).

La fiabilidad de la evaluación del riesgo y por tanto su capacidad para protegernos dependerá de la fiabilidad de cada una de estas fases. En el caso de sustancias cancerígenas hemos asumido que no son válidas estas evaluaciones ya que no existe ningún límite de seguridad y la única manera de anular el riesgo es evitar la exposición (límite cero).

Los disruptores endocrinos presentan una particularidades toxicológicas que, como vamos a ver a continuación, escapan a las hipótesis del proceso tradicional de evaluación de riesgo y hacen necesario enfocar los riesgos que ocasionan desde una nueva perspectiva, aplicando el principio de precaución. Vamos a ver estas particularidades en función de cómo afectan a cada una de las fases de la evaluación de riesgos:

1. Identificación del peligro

Para describir la naturaleza del efecto tóxico ocasionado por los disruptores endocrinos es necesario conocer qué sustancias son disruptoras endocrinas y cómo afectan a la salud.

Caracterización de sustancias disruptoras endocrinas. En la actualidad hay unas 550 sustancias cuya capacidad de alteración endocrina se conoce con seguridad o sospecha y cada día se añaden nuevas sustancias a la lista. Dada la magnitud del problema, tanto la Unión Europea como los EE.UU. han iniciado extensos programas de evaluación de la capacidad de disrupción endocrina de sustancias individuales. De las sustancias identificadas hasta el momento, sólo existen regulaciones en Europa por ocasionar además otros efectos sobre la salud o el medio ambiente de 109. Por lo tanto, sustancias que se consideraban seguras hasta la fecha pueden no serlo. Además, debemos tener en cuenta que, según la Agencia Europea de Medio Ambiente, no se tienen datos de toxicidad del 75% de las 100.000 sustancias que se comercializan (ver tabla siguiente) y los datos de toxicidad se refieren en su amplia mayoría a efectos tóxicos estudiados tradicionalmente, no a disrupción endocrina.

Muchas sustancias químicas existentes, pocas evaluaciones de riesgos

~**100,000** sust. químicas en el mercado en la UE

~**75,000** sust. químicas con pocos (o ningún) datos de su toxicidad

~**25,000** sust. químicas con información limitada de su toxicidad

~**10,000** prioridades de la UE en evaluación de riesgos

~**2500** HPVCs (>1000 ton/año)

42 prioridades de UE en ER 1996-2000

22 ERs finalizadas, 2000

4 (2000) disponibles al público

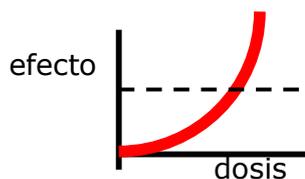
6 disponibles ahora, en 2001

Efectos sobre la salud. Como se ha comentado en capítulos anteriores es imposible, en la práctica, determinar con fiabilidad la extensión de los efectos sobre la salud ocasionados por los disruptores endocrinos dada la gran cantidad de sustancias implicadas y la complejidad, número e importancia de las funciones reguladas por el sistema endocrino.

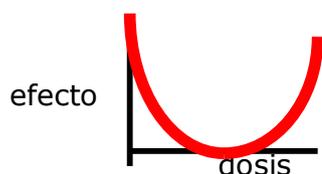
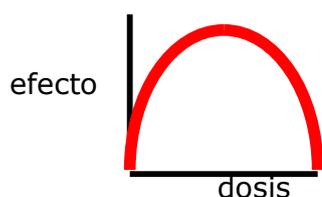
2. Evaluación de la relación dosis-respuesta

Dosis: los disruptores endocrinos tienen la particularidad de que ocasionan efectos a niveles extremadamente bajos, en el límite de la capacidad de análisis. Así, los límites de exposición laboral a agentes químicos se miden en ppm (partes por millón) y sin embargo las hormonas y los disruptores endocrinos pueden ocasionar efectos a dosis un millón de veces inferiores, de ppb (partes por billón). La medición de estos niveles exige equipos de análisis sofisticados que imposibilita en la práctica un control efectivo de niveles en los lugares de trabajo. Por otra parte, las concentraciones corporales de algunos de estos tóxicos supera en poblaciones industrializadas las ppm.

La evaluación de riesgo se basa en la asunción de que a mayor dosis de exposición mayor riesgo, suponiendo un respuesta tóxica en forma de curva monótonica (sin puntos de inflexión) y que existe un límite por debajo del cual no existe riesgo.



Los disruptores endocrinos sin embargo pueden no tener límites sin efecto y además, pueden presentar curvas de toxicidad cuadráticas. De forma que produzcan efectos a dosis bajas y altas, y no los produzcan a dosis más altas, y viceversa.



Respuesta: los disruptores endocrinos presentan las siguientes particularidades:

- *Un mismo DE puede provocar efectos diferentes sobre la salud.* Un compuesto que imite a los estrógenos puede provocar efectos sobre órganos reproductores, el feto en desarrollo, los pechos o los huesos de una mujer afectada. Puede haber muchas respuestas a 1 causa.
- *Muchas sustancias DE diferentes pueden causar el mismo efecto.*
- *Latencia:* los periodos de latencia entre la exposición y la aparición de efectos son muy largos, incluso de décadas en el caso de exposición fetal. Un buen ejemplo son los problemas reproductivos que están sufriendo las mujeres cuyas madres tomaron el fármaco DES estando embarazadas de ellas.

Los DE no presentan por tanto una relación unívoca dosis-respuesta, por el contrario pueden presentar varias respuestas a una misma causa o una causa puede provocar varias respuestas y además estas pueden ocurrir tras periodos de latencia de varios años.

3.- Evaluación de la exposición

Mezclas: nadie está expuesto a una sola sustancia a la vez, por el contrario, estamos expuestos a mezclas y de hecho, cada uno de nosotros estamos contaminados con cientos de sustancias químicas sintéticas. Las evaluaciones de riesgo contemplan los riesgos de la exposición a una sola sustancia, sin embargo las sustancias químicas pueden interactuar entre si, ya sea inhibiendo sus efectos, sumando sus efectos o potenciando sus efectos, lo que se conoce como sinergia. Experimentos de laboratorio con disruptores endocrinos, mostraron cómo el potencial estrogénico del estradiol, DDT y bisfenol A se sumaba cuando se mezclaban.

Las evaluaciones de riesgo no tienen en cuenta los efectos aditivos y sinérgicos de las mezclas, ni la presencia previa de contaminantes en el organismo que pueden potenciar el efecto de la exposición a una nueva sustancia.

Momento de exposición: debido a sus mecanismos de acción el momento de exposición a los DE es crucial. La acción hormonal depende de la presencia de la cantidad adecuada de hormonas en el momento justo, variando los efectos según la edad y el sexo.

Así, los efectos que puede producir la exposición a xenoestrógenos en una mujer embarazada son completamente diferentes según la semana de desarrollo en la que se encuentre el feto, como se ha mencionado anteriormente en el caso de la exposición a DES.

Ubicuidad de la contaminación: la capacidad de los contaminantes de ser transportados por el aire, el agua o los alimentos y de depositarse en zonas frías localizadas a miles de kilómetros de sus lugares de origen ha convertido el problema de contaminación en problema de exposición global.

Bioacumulación: el hecho de que muchos de los disruptores endocrinos sean bioacumulativos dificulta la determinación del periodo de exposición. Así, una mujer puede estar acumulando a lo largo de su vida dioxinas, que pueden ocasionar efectos sobre su salud o la de su descendencia años después. ¿Cómo se protege la maternidad a sustancias bioacumulativas?

4. Caracterización del riesgo

Dadas las incertidumbres y variabilidades que rodean a las fases anteriores de la evaluación de riesgo de disruptores endocrinos, no parece posible obtener, con la fiabilidad deseable, una magnitud del riesgo que cabe esperar de la exposición a estas sustancias.

La evaluación de riesgo y los valores límites de exposición a agentes químicos que de ella se derivan, no es, por tanto, un método adecuado para proteger la salud y el medio ambiente en el caso de los disruptores endocrinos. Al igual que los agentes cancerígenos, debemos entender que la presencia de un disruptor endocrino en el lugar de trabajo

implica riesgo de contaminación, y por tanto, no es aceptable ningún límite de exposición.

Por todo ello, para hacer frente a este riesgo deberemos incidir en el primer principio de acción preventiva de la Ley de Prevención de Riesgos Laborales y evitar el riesgo eliminando las sustancias de los lugares de trabajo.

Por otra parte, la dispersión de estos contaminantes en el medio ambiente a través de vertidos y emisiones industriales, utilización de productos que los contienen (detergentes, plásticos, pinturas, cosméticos, etc.) está ocasionando ya problemas de salud en la fauna y deja una herencia tóxica a las generaciones venideras.

Para proteger la salud laboral, la salud pública y el medio ambiente es necesario eliminar estas sustancias, ya sea sustituyéndoles por otras menos tóxicas, cambiando los procesos que las utilizan o incluso replanteándonos la necesidad de algunos de los productos que se fabrican con ellas.

Debemos aplicar el principio de precaución de forma que las incertidumbres que rodean los riesgos ocasionados por estas sustancias nos animen a buscar activamente alternativas más seguras.

DOCUMENTACIÓN CONSULTADA

- Allsopp, M. (1994) **Objetivo: nivel cero de dioxinas. Una estrategia de urgencia ara la eliminación de las dioxinas.** Madrid, Greenpeace.
- Allsopp, M., Costner, P. (1995) **Efectos de los organoclorados en la salud pública.** Madrid, Greenpeace.
- Aranda, M. **Página web Disruptores Endocrinos.** <http://disruptor.ugr.es/>
- Boix, p, Uberti-Bona, V., Gadea, R. (2000) **Guía del Delegado y Delegada de Prevención.** Madrid, ISTAS.
- Brunel, S. (2001) **Riesgos para la maternidad y la reproducción: un problema específico para las mujeres.** Resumen de ponencias de la Jornada "Disruptores Hormonales: Un Nuevo reto Ambiental" Ciclo de Invierno de Ciencia y Tecnología, Fundación General Universidad Complutense. Madrid, ISTAS.
- Calera, A. et al. (2001) **La Prevención de Riesgos en los Lugares de Trabajo. Guía para la intervención sindical.** Madrid, ISTAS.
- Center for Bioenvironmental Research (2002) **Environmental Estrogens and Other Hormones.** Louisiana, Tulane and Xavier Universities.
<http://www.som.tulane.edu/cbr/ecme/eehome/default.html>
- Colburn, T., Myers, J. P. y Dumanoski, D. (2001) **Nuestro Futuro Robado ¿Amenazan las sustancias químicas sintéticas nuestra fertilidad, inteligencia y supervivencia?** Madrid, Ecoespaña Editorial.
- Colburn, T., Myers, J. P. y Dumanoski, D. **Página web Our Stolen Future**
<http://www.ourstolenfuture.org>
- Comisión de las Comunidades Europeas COM(2001) 88 final **Libro Blanco. Estrategia para la futura política en materia de sustancias y preparados químicos.** Bruselas, Comisión de las Comunidades Europeas.
- Comisión de las Comunidades Europeas COM (2001) 262 final. **Comunicación de la Comisión al Consejo y al Parlamento Europeo. Aplicación de la estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos-sustancias de las que se sospecha interfieren en los sistemas hormonales de seres humanos y animales-COM (1999) 706.** Bruselas, Comisión de las Comunidades Europeas.
- Environmental Protection Agency (2002) **Endocrine Disruptor Screening Program Report to Congress.**
<http://www.epa.gov/scipoly/oscpdo/reporttocongress0800.pdf>

- Greenpeace (1996) *Alteraciones hormonales y PVC. Recuperar nuestro futuro robado.* Madrid, Greenpeace.
- Groshart, Ch., Okkerman, P.C. (2000) **Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption. Final report.** Delft, BKH Consulting Engineers.
- Jiménez, D. (2001) **Estrategia de productos químicos de la Unión Europea.** Ponencias del Curso de Verano de El Escorial. "Riesgo Tóxico Protección Ambiental, Salud Laboral Y Seguridad Alimentaria". Fundación General de la Universidad Complutense. Madrid, ISTAS.
- Myers, J.P. **Endocrine Disruption.** Presentación en el Curso de Verano de El Escorial. "Riesgo Tóxico Protección Ambiental, Salud Laboral Y Seguridad Alimentaria". Fundación General de la Universidad Complutense de Madrid 30 de julio - 3 de agosto de 2001.
- Organización Internacional del Trabajo (OIT) (2001) **Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Edición Electrónica.** Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. <http://www.mtas.es/publica/enciclo/default.htm>
- Olea, N. (2001) **La exposición a disruptores endocrinos.** Ponencias del Curso de Verano de El Escorial. "Riesgo Tóxico Protección Ambiental, Salud Laboral Y Seguridad Alimentaria". Fundación General de la Universidad Complutense de Madrid 30 de julio - 3 de agosto de 2001.
- Olea, N. (2001) **Impactos en la salud y el medio ambiente. Actualización del conocimiento científico.** Resumen de ponencias de la Jornada "Disruptores Hormonales: Un Nuevo reto Ambiental" Ciclo de Invierno de Ciencia y Tecnología, Fundación General Universidad Complutense. Madrid, ISTAS.
- Riechmann, J., Tickner, J. (coords.) (2002) **El principio de precaución. En medio ambiente y salud pública: de las definiciones a la práctica.** Barcelona, Icaria editorial.
- Vilee, C.A. (1972) **Biology.** London, W.B. Saunders Company.