

## ARTÍCULO ORIGINAL

**Exposición humana a compuestos con actividad disruptora endocrina en la población española**  
**Human Exposure to endocrine disrupting chemicals in the Spanish population****Arrebola JP<sup>1\*</sup>, Fernández MF<sup>1</sup>, Molia-Molina JM<sup>1</sup>, Freire C<sup>1</sup>, Fernández M<sup>1</sup>, Amaya E<sup>1</sup>, Ramos R<sup>1</sup>, Navea N<sup>1</sup>, Sáenz JM<sup>1</sup>, Ocón O<sup>1</sup>, Calvente I<sup>1</sup>, Olea N<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Universitario San Cecilio. Universidad de Granada. 19071 Granada, España.

\*jparrebola@ugr.es

**RESUMEN**

*Introducción:* En el concepto de disruptor endocrino se incluye un amplio grupo de compuestos químicos, con diversas estructuras moleculares, que comparten su capacidad de interferir sobre el sistema hormonal. Los disruptores endocrinos están presentes en útiles y elementos de uso cotidiano, desde plásticos, papel reciclado a plaguicidas y cosméticos. Numerosos estudios han demostrado efectos adversos sobre la salud humana derivados de la exposición a disruptores endocrinos, como alteraciones reproductivas y aumento de ciertos tipos de cáncer.

*Objetivo:* Recopilar información acerca del grado de exposición de la población general española a disruptores endocrinos.

*Metodología:* Revisión sistemática de todas las publicaciones científicas de los últimos 5 años acerca de exposición humana a disruptores endocrinos, en muestras de población general española.

*Discusión:* De la revisión realizada se deduce que la población española está expuesta de forma frecuente a disruptores endocrinos, ya que se encuentran niveles detectables de estos compuestos en diferentes matrices biológicas de diversos grupos de población. La progresiva incorporación de nuevas sustancias en el mercado, así como la falta de estudios científicos que evalúen la incertidumbre en torno al efecto combinado de múltiples residuos, hacen que la exposición humana a estos compuestos continúe siendo un problema para la salud pública.

**PALABRAS CLAVE:** Disruptores endocrinos, exposición humana, evaluación de la exposición, sistema endocrino.

**ABSTRACT**

*Introduction:* Endocrine disruptors are a wide group of chemicals, with diverse structures, capable of interfering with the endocrine system. These chemicals are present in several items, such as plastics, recycled paper, pesticides and cosmetics. Several studies have reported adverse health effects derived from the exposure to endocrine disruptors, e.g. reproductive disorders and higher rate of certain types of cancer.

*Objective:* To gather information concerning the exposure of the Spanish general population to endocrine disruptors.

*Methodology:* Systematic review of the publications indexed in the last 5 years concerning human exposure to endocrine disruptors in samples of general population from Spain.

*Discussion/Conclusions:* From this review, we concluded that the Spanish population is frequently exposed to endocrine disruptors, due to the presence of detectable levels of these chemicals in different samples of population. The introduction of new substances in the market, as well as the lack of scientific studies that explore the combined effect of multiple chemicals, make the exposure a problem for Public Health.

**KEYWORDS:** Endocrine disruptors, human exposure, exposure assessment, endocrine system.

Fecha de recepción (Date received): 15-04-2010

Fecha de aceptación (Date accepted): 10-06-2010

Ars Pharm 2010; 51.Suplemento 3: 811-822.

---

## 1. INTRODUCCIÓN

El término “disruptores endocrinos” (DEs) define a un conjunto heterogéneo de compuestos químicos, contaminantes medioambientales con capacidad de interactuar con el sistema endocrino<sup>1</sup>.

El funcionamiento del sistema endocrino se basa en la secreción de hormonas, las cuales actúan como mensajeros químicos entre órganos, y se acoplan a receptores específicos desencadenándose el efecto hormonal deseado. Los disruptores endocrinos pueden modificar este efecto por medio de diferentes mecanismos, entre los que se encuentran la competencia por su lugar de unión al receptor; así como la interferencia con la producción, liberación, transporte, metabolismo o eliminación de las hormonas y/o receptores<sup>2,3</sup>. Entre los disruptores endocrinos hay que destacar, debido a la importancia de sus efectos sobre el ser humano, los llamados xenoestrógenos, los cuales ejercen su acción a nivel de las hormonas sexuales<sup>4</sup>.

Un conocido ejemplo de disruptor endocrino se encuentra en el fármaco dietilestilbestrol, estrógeno sintético que se usó hasta los años 70 para disminuir el riesgo de aborto en mujeres embarazadas y para tratar problemas de próstata. Posteriormente, una vez alcanzada la pubertad, las hijas de las mujeres embarazadas desarrollaron adenocarcinoma vaginal y cervical de células claras, además de otros problemas de distinta gravedad que afectaron tanto a las madres como a hijas e hijos de las mismas<sup>5</sup>.

Numerosos trabajos de investigación han evidenciado efectos adversos en la salud en humanos y animales derivados de la exposición a disruptores endocrinos, los cuales incluyen disfunción tiroidea, retrasos en el crecimiento, disminución de la fertilidad, pérdida en la eficacia de apareamiento, anomalías en el comportamiento, alteraciones metabólicas, desmasculinización, feminización, así como aumento de la incidencia de ciertos tipos de tumores<sup>6</sup>. Estos fenómenos se agravan si tenemos en cuenta que la exposición es múltiple y se pueden producir efectos sinérgicos y/o antagónicos entre los distintos residuos.

Se ha descrito que la población general está expuesta a DEs por distintas vías, aunque predomina la vía alimentaria<sup>7</sup>. También se sabe que las características fisicoquímicas confieren a cada sustancia un diferente grado de bioacumulación en los organismos y que por tanto la biomagnificación en la cadena trófica es un determinante de la exposición. Debido a este hecho se estima que no existen grupos de población humana libres de exposición, se trate o no de compuestos bioacumulables<sup>3</sup>.

En 1953 Charles Broley estudió a las águilas calvas en la costa este de Canadá y EE.UU, observando comportamientos fuera de lo normal como abandono de nidos con cascarones rotos o indiferencia al ritual de anidamiento y apareamiento. En 1963 Rachel Loise Carson publicó el libro “Primavera silenciosa”, en el cual ponía de manifiesto los posibles efectos adversos del uso indiscriminado de plaguicidas, y que supuso el inicio del movimiento ecologista<sup>8</sup>.

El interés de la comunidad científica por el análisis de los posibles efectos de los

contaminantes ambientales en el sistema endocrino de los animales se puso de manifiesto en la conferencia de Wingspread (USA, 1991). En la mencionada conferencia se firmó la Declaración de Wingspread, en la que se identificaron diferentes áreas de preocupación, como el aumento del número de nuevos productos químicos que no se valoraban de forma adecuada desde el punto de vista endocrinológico<sup>9</sup>.

En las Conferencias de Weybridge (Reino Unido, 1996) y Aronsborg (Suecia, 2001) se planteó la necesidad de intercambio de información y de cooperación internacional; así como la definición de las líneas prioritarias de investigación y desarrollo, la implementación de una estrategia de criba y métodos de ensayo, y el establecimiento de programas de monitorización<sup>3</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue recopilar información acerca del grado de exposición de la población general española a Disruptores Endocrinos.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos MEDLINE que culminó a fecha de 14 de Septiembre de 2010. Se revisaron de forma sistemática todos los trabajos científicos publicados de los últimos 5 años acerca de exposición humana a una selección de compuestos disruptores endocrinos, acotando en un principio la búsqueda en muestras de población general española. Ante la escasez de estudios de base poblacional en España, se seleccionaron también estudios en muestras amplias de población no necesariamente representativas de la población general.

## 3. RESULTADOS

De la revisión bibliográfica se concluyó que existe abundante evidencia de exposición humana a compuestos con elevada persistencia (plaguicidas organoclorados, policlorobifenilos, etc.), sin embargo existen pocos trabajos en España que profundicen en el estudio de la exposición humana a compuestos de menor persistencia (bisfenoles, alquilfenoles, etc.).

### DDT/DDE

El 2,2-bis-(p-clorofenil)-1,1,1-tricloroetano (DDT) es un hidrocarburo aromático clorado introducido en el mercado como insecticida en la década de los 40. Su síntesis le supuso el premio Nobel al químico suizo Paul Hermann Müller, por el papel de dicha sustancia en la lucha contra las enfermedades transmitidas por vectores y plagas,

especialmente en la malaria<sup>10</sup>. La importancia del DDT en sus primeros años de uso estuvo relacionada, además de con la protección de cosechas y supresión de insectos domésticos, con la prevención de más de 5 millones de muertes anuales por malaria.

El DDT comercial está formado por aproximadamente un 77% del isómero *p,p'*-DDT, un 15% de *o,p'*-DDT, un 4% de *p,p'*-DDE y porcentajes menores de otros isómeros. El metabolito lipofílico más estable y principal del *p,p'*-DDT es el *p,p'*-DDE, que es el resultado de la dehidrocloración en el medio ambiente y en el hombre ser humano. Su presencia en los seres humanos puede reflejar tanto una exposición pasada a DDT como una exposición directa al DDE medioambiental<sup>11</sup>.

La máxima producción del insecticida DDT se alcanzó en 1970 y a partir de entonces comenzó su prohibición progresiva en la mayoría de países del mundo debido a sus potenciales efectos adversos. A pesar de ello, todavía se utiliza para el control de la malaria en algunos países<sup>12</sup>.

Los trabajos recientes publicados más importantes en poblaciones de España sobre concentraciones de DDT/DDE en humanos se resumen en la Tabla 1. De ellos destacan los realizados por Zumbado et al.<sup>13</sup> y Porta et al.<sup>14</sup>, ya que se han realizado en grupos de población representativos de las poblaciones de Canarias y Cataluña, respectivamente. Estos estudios han demostrado que prácticamente el 100% de la población presenta niveles detectables de DDT o de su metabolito DDE, los cuales se sitúan en un rango medio-alto si los comparamos con estudios realizados en poblaciones de otros países europeos.

**Tabla 1.** Principales estudios sobre exposición a DDT/DDE en España desde el año

Estudio	Matriz	Muestra	DDT	DDE
Zumbado et al. (2005) <sup>13</sup>	Suero	682	370*	118*
Cerrillo et al. (2006) <sup>23</sup>	Suero	458	13**	501**
López –Espinosa (2009) <sup>24</sup>	Suero	157	-	2**
Porta et al. (2010) <sup>14</sup>	Suero	919	29*	399*

\* Mediana; \*\* Media Aritmética (partes por billón)

### **Bifenilos y Bisfenoles Bromados (PBDEs)**

Los polibromodifenil éteres (PBDEs) son una clase de compuestos bromados de extenso uso como retardantes de llama en plásticos y espumas, incluidas las carcasas de plástico de equipos electrónicos<sup>15</sup>. A mediados de los años 90, los compuestos bromados representaban hasta un 25% de la producción mundial de retardantes de llama, estimada en 600000 toneladas anuales<sup>4</sup>.

Los PBDEs se utilizan ampliamente en circuitos electrónicos impresos, y en corazas de plástico para computadoras, televisores y otros equipos electrónicos. Además su uso es muy frecuente en aparatos electrodomésticos y en máquinas de oficina, en interiores automotrices, en alfombras y en recubrimientos arquitectónicos<sup>15</sup>.

El principal estudio de investigación realizado en una población española suficientemente amplia es el publicado por Gómara et al.<sup>16</sup>, trabajo muy amplio en cuanto a matrices biológicas utilizadas (suero, suero de cordón umbilical y leche materna) y cuyo muestreo fue realizado por las Autoridades Sanitarias de la Comunidad de Madrid en colaboración con el Instituto de Salud Carlos III (Tabla 2). En el mencionado estudio se evidenció que la población estudiada presentaba niveles de PBDEs detectables en todas las matrices, y estos niveles estaban comprendidos entre valores no detectables y los 3 ppb.

**Tabla 2.** Principales estudios poblacionales sobre exposición a PBDEs en España desde el año 2005

Estudio	Matriz	Muestra	$\Sigma$ PBDEs*
Gómara et al. (2005) <sup>16</sup>	Suero materno	113	<0,01- 2,6
	Suero paterno	104	<0,01- 2,7
	Suero cordón	92	<0,01- 3,0
	Leche materna	52	<0,01- 2,9
	Placenta	30	<0,001- 2,8

\* *Media Aritmética (partes por billón)*

### **Alquilos perfluorados (PFOS)**

Los alquilos perfluorados son una familia de sustancias que se pueden formar de manera no intencional cuando se transforman las sustancias a base de telómeros fluorados, de uso común como repelentes de agua y grasa para materiales como papel, tela, piel y alfombras<sup>17</sup>.

Las PFOS con largas cadenas de carbono se usan como agentes tensioactivos en distintas aplicaciones. Estas sustancias tienen períodos muy prolongados de persistencia debido a sus enlaces flúor-carbono, y por ello son muy convenientes cuando es necesario trabajar a altas temperaturas, así como en aplicaciones en las que se intervienen bases o ácidos fuertes.

Además, se ha reportado el uso de estas sustancias en aplicaciones como espumas contra incendio, alfombras, cuero/indumentaria, textiles/tapicería, papeles y embalajes, revestimientos y aditivos para revestimientos, productos de limpieza de uso industrial y doméstico, así como plaguicidas e insecticidas<sup>17</sup>.

Los PFOS sufren degradación en condiciones de calor muy elevadas, por lo que procesos de incineración a bajas temperaturas puede producir una eliminación incompleta de estos compuestos<sup>4</sup>.

De los estudios consultados, el trabajo realizado sobre una mayor muestra de personas corresponde al publicado por Ericson et al.<sup>18</sup> (Tabla 3), en el cual se determinaron PFOS en muestras de suero de 48 hombres y mujeres residentes en Tarragona. En este trabajo se encontraron niveles de PFOs de hasta 7,44 ppb.

**Tabla 3.** Principales estudios poblacionales sobre exposición a PFOS en España desde el año 2005

Estudio	Matriz	Muestra	PFOS*
Ericson et al.(2007) <sup>18</sup>	Suero	48	n.d.- 7,64
Kärroman et al. (2010) <sup>25</sup>	Hígado	12	0,50 – 26,6
	Leche	10	

\* Media Aritmética (partes por billón)

### Endosulfán

El insecticida endosulfán es un derivado del biciclohepteno que ha alcanzado gran importancia en la agricultura, para controlar diversas plagas. También se ha usado en la preservación de maderas, jardinería, y control de la mosca tse-tse.

Desde el punto de vista químico, el endosulfán consiste en una mezcla de dos isómeros, I y II. El isómero I representa el 64-67% del producto técnico y el isómero II el resto.

El uso de endosulfán ha sido prohibido en más de 50 países, que incluyen la Unión Europea y varias naciones de Asia y Africa occidental, aunque existen evidencias de su uso en otros como India, Brasil y Australia. De acuerdo con la información disponible, España ha sido durante la década de los 90 el principal país consumidor de endosulfán dentro de la Unión Europea, seguido de Italia, Grecia y Francia

Se han encontrado pocos trabajos que determinen endosulfán y sus metabolitos en muestras biológicas de población española, destacando el recientemente publicado por Lopez-Espinosa et al.<sup>19</sup> (Tabla 4), en el que se encontraron niveles de endosulfán y metabolitos almacenados en tejido adiposo de 52 niños de Granada, lo que indica que se ha llevado a cabo un proceso de bioacumulación en tejido graso debido probablemente a una exposición crónica a este compuesto.

**Tabla 4.** Principales estudios poblacionales sobre exposición a endosulfán y metabolitos en España desde el año 2005

Estudio	Matriz	Muestra	E-I*	E-II*	E-diol*	E-Lactona*	E-Sulfato*
López-Espinosa et al. (2008) <sup>19</sup>	Tejido adiposo	52	8	220	10	3	1
Zubero et al. (2010) <sup>26</sup>	Suero	283	-	n.d.	-	-	-

\* Media Aritmética (partes por billón); n.d. niveles no detectables

### Hexaclorobenceno

Hexaclorobenceno (HCB) es un conocido disruptor endocrino muy lipofílico y persistente que fue introducido en 1945 como fungicida. El HCB tiene una vida media estimada en el suelo de 23 años. Ha sido usado como fungicida para proteger entre otros cultivos, las cebollas, las semillas de trigo y otros granos. Su producción, con este fin, ha sido prohibida en numerosos países desde la década de 1970, pero todavía se sigue utilizando en la fabricación de solventes, compuestos que contienen cloro en su molécula y algunos plaguicidas. El HCB también es liberado en procesos de combustión incompleta.

En la bibliografía consultada, se han encontrado concentraciones muy variadas de HCB en humanos dependiendo de la localización de la población de estudio, las cuales comprenden desde 0,42 ppb encontradas en el estudio llevado a cabo por Carrizo et al.<sup>20</sup> en una muestra de niños de la Isla de Menorca, hasta 570 ppb en mujeres embarazadas de Guipuzkoa (proyecto INMA, Infancia y Mediambiente) y publicadas por Alvarez-Pedrerol et al.<sup>21</sup> (Tabla 5).

**Tabla 5.** Principales estudios poblacionales sobre exposición a Hexaclorobenceno en España desde el año 2005

Estudio	Matriz	Muestra	HCB
Arrebola et al. (2008) <sup>27</sup>	Tejido adiposo	387	18,3 Hombres* 6,8 Mujeres*
Carrizo et al. (2008) <sup>20</sup>	Suero	355	1,4 Ribera d' Ebro** 0,4 Menorca**
Porta et al. (2010) <sup>14</sup>	Suero	919	159,4***
Jakszyn et al. (2009) <sup>28</sup>	Sangre	953 adultos de 5 regiones	379,0*
Alvarez-Pedrerol (2009) <sup>21</sup>	Suero	520 Sabadell 570 Guipuzkoa	42,4 Sabadell*** 35,6 Guipuzkoa***
Zubero et al. (2010) <sup>26</sup>	Suero	283	78,6**

\* Media Geométrica; \*\*Media Aritmética; \*\*\* Mediana (partes por billón)

### **Policlorobifenilos (PCBs)**

Los Policlorobifenilos (PCBs) son un grupo de sustancias pertenecientes al subgrupo de hidrocarburos aromáticos clorados, diseñados en 1930 bajo diferentes nombres comerciales como Aroclor, Clophen, Phenoclor y Pyralene. Actualmente se conocen 209 congéneres, los cuales varían entre sí en el grado de cloración y en la posición de los átomos de cloro.

Por su gran estabilidad, resistencia al paso de la corriente eléctrica, inflamabilidad y lipofilia, los PCBs se empezaron a utilizar como lubricantes hidráulicos, fluidos de transferencia térmica de aceites aislantes, coadyuvantes de plaguicidas y líquidos selladores. Con el tiempo, estas sustancias han encontrado aplicación en una gran cantidad de productos de consumo. Sin embargo, estas mismas propiedades son las que han contribuido a su importante impacto ambiental, ya que una vez liberados al medio ambiente como consecuencia fundamentalmente de accidentes, incineraciones o vertidos incontrolados, su degradación es muy lenta, bioacumulándose en la cadena trófica.

Desde finales de los 70, el uso de los PCBs fue prohibido en numerosos países debido a las evidencias de efectos adversos en ensayos con animales. Sin embargo, la industria química mundial ha generado más de un millón y medio de toneladas de PCBs en medio siglo de producción, una gran parte de las cuales se ha liberado ya al medio ambiente. Actualmente, estos compuestos siguen presentes en transformadores y otros equipos cerrados.

Se han encontrado 5 estudios sobre concentraciones de PCBs en humanos en España publicados desde el año 2005. La mayoría de ellos reportan niveles en torno a los 100 ppb en muestras biológicas (Tabla 6).

Estudio	Matriz	Muestra	PCBs
López-Espinosa et al. (2009) <sup>24</sup>	Suero	157 embarazadas	1,3 ( $\Sigma$ PCBs)*
Arrebola et al. (2010) <sup>29</sup>	Tejido	387	38,4 -161,6**
Porta et al. (2010) <sup>14</sup>	Suero	919	22,8-100,1***
Alvarez-Pedrerol (2009) <sup>21</sup>	Suero	1090	n.d.-39,3***
Zubero et al. (2010) <sup>26</sup>	Suero	283	5,8-6029,0*

\* Media Aritmética; \*\* Media Geométrica; \*\*\* Mediana (partes por billón)



## **Bisfenoles**

Los bisfenoles son monómeros de plásticos y polímeros sintéticos. Dentro de este gran grupo de compuestos químicos el mejor estudiado es el Bisfenol-A (BPA), cuya producción en Europa en 1998 fue de más de 700.000 Tm, siendo la producción española cercana a las 150.000 Tm. El BFA es un polímero transparente que presenta buena resistencia mecánica y conserva la forma en un margen de temperaturas comprendido entre  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El BFA está presente en las resinas epoxi y se emplea en la elaboración de bolsas esterilizables, en el recubrimiento de latas de conserva, como finalizadores de material de albañilería

En la revisión bibliográfica realizada, sólo hemos podido evidenciar la presencia de un trabajo de investigación, publicado por Fernández et al.<sup>22</sup>, en el cuál se analizaron niveles de BPA y productos derivados en muestras de tejido adiposo de 20 mujeres residentes en Granada, encontrándose concentraciones medias de 5,83 ppb (Tabla 7).

**Tabla 7.** Principales estudios poblacionales sobre exposición a Bisfenoles en España desde el año 2005

Estudio	Matriz	Muestra	BPA
Fernández et al. (2007) <sup>30</sup>	Tejido adiposo	20	5,83*

\* *Media Aritmética (partes por billón)*

## **Ftalatos**

Los ftalatos son compuestos químicos utilizados como plastificantes en la manufactura de materiales plásticos y como antioxidantes en multitud de productos comerciales, muchos de ellos utilizados comúnmente para el empaquetado, conservación o almacenaje de artículos para el consumo humano. La función de los ftalatos es incrementar la flexibilidad de polímeros de gran peso molecular. Los ésteres de ftalato pueden llegar a contribuir al 50% del peso final del producto. Al no estar unidos a la matriz del material plástico, su migración es sencilla, lo que justifica que se encuentren con frecuencia en muy diversos medios.

No se ha encontrado ninguna publicación indexada en MEDLINE que haya estudiado las concentraciones de ftalatos en una muestra de población española durante 5 años anteriores a la conclusión de la revisión bibliográfica.

### Alquilfenoles

Los alquilfenoles son compuestos químicos sencillos que tienen múltiples utilidades como productos industriales y domésticos, siendo usados como antioxidantes así como surfactantes en la síntesis de detergentes. Los derivados polietoxilatos son utilizados también en la industria textil y papelería, en la fabricación de productos de limpieza y como espermicidas. Los alquilfenoles usados con mayor frecuencia en las mezclas son nonilfenol y octilfenol, con una longitud de la cadena del polietoxilato varía entre 1 y 50 unidades, dependiendo de su aplicación.

En la revisión bibliográfica realizada sólo se ha encontrado un trabajo de investigación que cumpla los criterios de búsqueda. El mencionado estudio fue publicado por López-Espinosa et al.<sup>19</sup>, y en él se cuantificaron niveles de Octilfenol y Nonilfenol en tejido adiposo de 20 mujeres residentes en Granada (Tabla 8).

**Tabla 8.** Principales estudios poblacionales sobre exposición a bisfenoles en España desde el año 2005

Estudio	Matriz	Muestra	Octilfenol*	Nonilfenol*
López-Espinosa et al. (2009) <sup>24</sup>	Tejido adiposo	20	4,5*	57,0*

\* Mediana (partes por billón)

#### 4. CONCLUSIONES

- La población española está expuesta de forma frecuente a diversos grupos de Disruptores Endocrinos.
- La exposición humana a estos compuestos en España continúa siendo un problema y un desafío para la salud pública.
- Actualmente, la población general está sometida a niveles bajos de exposición de múltiples residuos químicos.
- Por lo tanto, es necesario ir más allá de la cuantificación de un solo compuesto, o unos pocos residuos, y favorecer el desarrollo de biomarcadores que midan la exposición conjunta a grupos de sustancias.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Pazos P, Olea-Serrano MF, Zuluaga A, Olea N. 1998. Endocrine Disrupting Chemicals: Xenoestrogens. In: 47.
2. EC. 2007. Endocrine disrupters. What is endocrine disruption?:European Commission.
3. Olea N, Fernandez MF, Martin-Olmedo P. 2001a. Endocrine Disrupters. The Case of oestrogenic xenobiotics. *Rev Salud Ambient* 1: 6-11.
4. Olea N, Fernandez MF, Martin-Olmedo P. 2001b. Endocrine Disrupters. The Case of oestrogenic xenobiotics II: Synthetic oestrogens. *Rev Salud Ambient* 1: 64-72.
5. Kruse K, Lauver D, Hanson K. 2003. Clinical implications of DES. *Nurse Pract* 28: 26-32,35, table.
6. Guillette LJ, Jr. 2006. Endocrine disrupting contaminants--beyond the dogma. *Environ Health Perspect* 114 Suppl 1: 9-12.
7. Moser GA, McLachlan MS. 2001. The influence of dietary concentration on the absorption and excretion of persistent lipophilic organic pollutants in the human intestinal tract. *Chemosphere* 45: 201-211.
8. Carson R. 1962. *Silent Spring*. New York:Houghton Mifflin Company.
9. Hotchkiss AK, Rider CV, Blystone CR, Wilson VS, Hartig PC, Ankley GT, et al. 2008. Fifteen years after "Wingspread"--environmental endocrine disrupters and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicol Sci* 105: 235-259.
10. Sutek K. 1968. Nobel prize for Paul Hermann Muller in 1948 for discovery of DDT insecticide. *Wiad Lek* 21: 1698.
11. World Health Organization. 1989. DDT and its derivatives - Environmental aspects. In.
12. Roberts DR, Laughlin LL, Hsheih P, Legters LJ. 1997. DDT, global strategies, and a malaria control crisis in South America. *Emerg Infect Dis* 3: 295-302.
13. Zumbado M, Goethals M, varez-Leon EE, Luzardo OP, Cabrera F, Serra-Majem L, et al. 2005. Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Islands (Spain). *Sci Total Environ* 339: 49-62.
14. Porta M, Gasull M, Puigdomenech E, Gari M, de Basea MB, Guillen M, et al. 2010. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia. *Environ Int* 36: 655-664.
15. Costa LG, Giordano G, Tagliaferri S, Caglieri A, Mutti A. 2008. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants: environmental contamination, human body burden and potential adverse health effects. *Acta Biomed* 79: 172-183.
16. Gomara B, Bordajandi LR, Fernandez MA, Herrero L, Abad E, Abalos M, et al. 2005. Levels and trends of polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans (PCDD/Fs) and dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCBs) in Spanish commercial fish and shellfish products, 1995-2003. *J Agric Food Chem* 53: 8406-8413.
17. Kovarova J, Svobodova Z. 2008. Perfluorinated compounds: occurrence and risk profile. *Neuro Endocrinol Lett* 29: 599-608.
18. Ericson I, Gomez M, Nadal M, van BB, Lindstrom G, Domingo JL. 2007. Perfluorinated chemicals in blood of residents in Catalonia (Spain) in relation to age and gender: a pilot study. *Environ Int* 33: 616-623.
19. Lopez-Espinosa MJ, Lopez-Navarrete E, Rivas A, Fernandez MF, Nogueras M, Campoy C, et al. 2008. Organochlorine pesticide exposure in children living in southern Spain. *Environ Res* 106: 1-6.
20. Carrizo, D., et al. "In utero and post-natal accumulation of organochlorine compounds in children under different environmental conditions." *J.Environ.Monit.* 9.6 (2007): 523-29.
21. Alvarez-Pedrerol M., et al. Organochlorine compounds, iodine intake, and thyroid hormone levels during pregnancy. *Environ. Sci. Technol.* 43(2009):7909-15.
22. Fernandez, M. F., et al. "Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women." *Reprod.Toxicol.* 24.2 (2007): 259-64.
23. Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Ibarluzea J, Exposito J, Torne P, Laguna J, et al. 2006. Environmental and lifestyle factors for organochlorine exposure among women living in

- Southern Spain. *Chemosphere* 62: 1917-1924.
24. Lopez-Espinosa MJ, Vizcaino E, Murcia M, Llop S, Espada M, Seco V, et al. 2009b. Association between thyroid hormone levels and 4,4'-DDE concentrations in pregnant women (Valencia, Spain). *Environ Res* 109: 479-485.
  25. Karrman A, Domingo JL, Llebaria X, Nadal M, Bigas E, van BB, et al. 2010. Biomonitoring perfluorinated compounds in Catalonia, Spain: concentrations and trends in human liver and milk samples. *Environ Sci Pollut Res Int* 17: 750-758.
  26. Zubero MB,urrekoetxea JJ, Ibarluzea JM, Goni F, Lopez R, Etxeandia A, et al. 2010. Organochlorine pesticides in the general adult population of Biscay (Spain). *Gac Sanit*.
  27. Arrebola JP, Martin-Olmedo P, Fernandez MF, Sanchez-Cantalejo E, Jimenez-Rios JA, Torne P, et al. 2009. Predictors of concentrations of hexachlorobenzene in human adipose tissue: A multivariate analysis by gender in Southern Spain. *Environ Int* 35: 27-32.
  28. Jakszyn P, Goni F, Etxeandia A, Vives A, Millan E, Lopez R, et al. 2009. Serum levels of organochlorine pesticides in healthy adults from five regions of Spain. *Chemosphere* 76: 1518-1524.
  29. Arrebola JP, Fernandez MF, Porta M, Rosell J, de la Ossa RM, Olea N, et al. 2010. Multivariate models to predict human adipose tissue PCB concentrations in Southern Spain. *Environ Int* 36: 705-713.
  30. Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufiki J, Navalon A, Ballesteros O, Pulgar R, et al. 2007. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol* 24: 259-264.
-