



Una lección mal aprendida: La exposición humana a pesticidas disruptores endocrinos (EDC) y sus consecuencias para la salud

Pesticidas, plaguicidas, fitosanitarios, agroquímicos / p.4

La exposición humana a pesticidas sintéticos: una historia de cien años / p.6 Los pesticidas con actividad hormonal desencadenan una hipótesis etiológica / p.16

Consecuencias para la salud humana de la exposición a EDC / p.28 Una forma meritoria de actuación: el principio de precaución / p.29

Nicolás Olea Serrano

Índice

Resumen	3
Pesticidas, plaguicidas, fitosanitarios, agroquímicos	4
La exposición humana a pesticidas sintéticos: una historia de cien años	6
Agricultura intensiva en el sureste español como paradigma del cambio de producción agroalimentaria	8
Un ejemplo de alta exposición a pesticidas: las secuelas de la síntesis y fabricación de lindano en Sabiñánigo (Huesca)	10
El endosulfán en España: el pesticida organoclorado que esquivó las restricciones	13
Los pesticidas con actividad hormonal desencadenan una hipótesis etiológica	16
Concepto y características de la disrupción endocrina y los disruptores endocrinos (EDC)	19
Mecanismos de acción de los EDC	21
Peculiaridades de las curvas dosis-respuesta y el efecto cóctel	22
Fuentes y vías de exposición a EDC de la población general no profesionalmente expuesta	23
Exposición a plaguicidas EDC en el siglo XXI.	24
Consecuencias para la salud humana de la exposición a EDC	28
Una forma meritoria de actuación: el principio de precaución	29
Bibliografía	31

Resumen

La exposición humana a compuestos químicos contaminantes ambientales de muy diferente origen se ha incrementado de forma alarmante en las últimas décadas, pero los estudios encaminados a investigar la asociación entre exposición y efecto sobre la salud no han analizado el problema con la profundidad necesaria. Dentro de este contexto, es bien conocida la interferencia de ciertos compuestos con el sistema hormonal por lo que se ha acuñado el término de disruptores endocrinos (EDC) para identificarlos. Los EDC se encuentran en una amplia variedad de productos como son los pesticidas, compuestos químicos de origen industrial, componentes de utensilios y productos de uso habitual, cosméticos y textiles, que han sido introducidos en el medioambiente por la actividad humana y se relacionan con los hábitos de consumo. Las prácticas agrícolas se presentan como una fuente primordial de estudio de la exposición humana a EDC ya sea por la abundancia de información disponible, ya sea por la precocidad en el conocimiento generado en este campo del saber. Dentro de este contexto, los estudios sobre la exposición humana a pesticidas organoclorados, el conocimiento sobre las prácticas agrícolas de carácter intensivo o las investigaciones realizadas en lugares de alta contaminación, son tres ejemplos de la información científica disponible. La UE ha establecido reglamentos sobre la utilización de pesticidas que deberían garantizar la protección del medio ambiente, la salud humana y animal. A pesar de ello, aún existen ciertas dudas sobre la eficacia de estas medidas ya que aspectos como la evaluación toxicológica de los EDC no es rutinaria en el proceso de autorización de los pesticidas, lo que representa un riesgo importante de exposición inadvertida de los consumidores a productos agrícolas de producción convencional. Cualquier intervención en este campo, ya sea la formación de los productores o la información a los consumidores, sería bienvenida ya que supondría un importante avance en la sustentabilidad del sistema agroalimentario y en la prevención de las consecuencias de la exposición química ambiental de la población laboral y general. Cualquier intervención en este campo, ya sea de formación a los productores o la información a los consumidores, sería bienvenida ya que supondría un importante avance en la sustentabilidad del sistema de producción agroalimentario y en la mejora de la calidad de la salud de la población.

Pesticidas, plaguicidas, fitosanitarios, agroquímicos

Los pesticidas sintéticos son un grupo muy diverso de sustancias químicas que incluyen productos con funciones tan distintas como insecticidas, fungicidas, herbicidas, acaricidas, molusquicidas y rodenticidas (Tabla 1). Hoy día se cuenta con cerca de quinientos ingredientes activos que se combinan entre sí y con los llamados ingredientes inertes para dar una amplia oferta de mezclas comerciales con usos y aplicaciones domésticas y agrícolas. El término pesticida comercial tiene connotaciones muy diversas que vale la pena considerar brevemente. De un lado, es preciso recordar que junto a los ingredientes activos se encuentran los isómeros y metabolitos de estos compuestos que pueden ser responsables de efectos biológicos no sospechados para el compuesto nominal reconocido como principal. Los ingredientes activos son los componentes químicos en los productos pesticidas que matan, controlan o repelen plagas. Los ingredientes activos constituyen, en ocasiones, la menor parte de todo el producto, según se refleja en el etiquetado de los pesticidas que incluyen, según la reglamentación europea, el nombre de cada ingrediente activo y su concentración. Un mismo ingrediente activo puede encontrarse en cientos de productos pesticidas con nombres comerciales diferentes. Igualmente, los productos de una misma marca pueden tener diferentes ingredientes activos en el curso del tiempo de comercialización ya que las restricciones en el uso de ciertos principios activos van condicionando la composición del producto comercial. Además, los productos con el mismo nombre e ingrediente(s) activo(s) pueden tener diferentes concentraciones. Algunos ingredientes activos trabajan contra una amplia gama de plagas, otros son más específicos, actuando tan solo sobre ciertos seres vivos. Hay familias de ingredientes activos que actúan de forma parecida y, con frecuencia, se combinan con ingredientes activos de otras familias químicas para retrasar el desarrollo de la resistencia al pesticida, por lo que el producto final puede ser un cóctel de diferentes productos. Por su parte los ingredientes inertes no tienen efecto pesticida, pero mejoran el rendimiento y la aplicabilidad del componente principal, por ejemplo, aumentando la vida útil, atrayendo la plaga o dispersando el producto de manera más uniforme sobre las superficies tratadas. En ocasiones los ingredientes inertes se identifican como "otros" en la etiqueta del producto y no se listan en las etiquetas de productos pesticidas ya que se considera una información comercial confidencial. Si esto ocurre, el comprador no sabe qué está empleando, más allá del principio(s) activo(s).

En segundo lugar, la propia consideración semántica del término pesticida, el cual ha evolucionado desde su inicial nombre de pesticida (aniquilador de "pests" o plagas), cuya mejor traducción es el término plaguicida, que nos ha llevado, insensiblemente, a la transformación semántica en "fitosanitario", "compuestos químico agrícola" o "agroquímicos" y que llega hasta el más actual de "producto que protege la cosecha" (*crop protection chemical*). Son términos promovidos por la industria química productora de pesticidas que ve en el cambio de terminología una aproximación más amistosa al medioambiente y a la visión del público. No es sorprendente, por tanto, que estas compañías que durante años han producido pesticidas estén cambiando su imagen de biocidas y se presenten ahora bajo la bandera de las "ciencias de la vida". Si además se considera que otros

compuestos como son los preservativos de maderas, los reguladores del crecimiento de las plantas, los defoliantes y desecantes, también se incluyen dentro de un grupo genérico de fitosanitarios, es fácil entender que el término pesticidas, fitosanitario o compuesto químico agrícola es lo suficientemente amplio como para no permitir las generalizaciones a las que estamos acostumbrados.

Tabla 1.

Tipos de pesticidas y sus aplicaciones

Tipo de pesticida	Uso
Plaguicidas	Se utilizan para matar y/o disminuir el crecimiento de algas.
Antimicrobianos	Controlan gérmenes y microbios tales como las bacterias y los virus.
Desecantes	Son utilizados para secar los tejidos vivos de plantas.
Defoliantes	Hacen que las plantas pierdan sus hojas.
Desinfectantes	Controlan gérmenes y microbios tales como las bacterias y los virus.
Fungicidas	Son utilizados para controlar problemas con hongos como el moho, verdín y óxido.
Herbicidas.	Matan o inhiben el crecimiento de plantas no deseadas, también conocidas como malas hierbas
Insecticidas	Son utilizados para controlar insectos.
Reguladores de crecimiento de insectos	Interrumpen el crecimiento y la reproducción de los insectos.
Acaricidas	Controlan ácaros que se alimentan de plantas y animales.
Ovicidas	Son utilizados para controlar los huevos de insectos y ácaros.
Feromonas	Son sustancias biológicamente activas que se utilizan para atraer insectos o interrumpir su comportamiento de apareamiento. La fracción de los químicos en la mezcla es a menudo específica para cada especie.
Reguladores de crecimiento de plantas	Son utilizados para alterar el crecimiento de las plantas. Por ejemplo, pueden inducir o retrasar la floración.
Repelentes	Están diseñados para repeler las plagas no deseadas, a menudo por el gusto o el olfato.
Rodenticidas	Son utilizados para matar roedores como ratones y ratas.
Molusquicidas	Están diseñados para controlar babosas, caracoles y otros moluscos.
Conservantes de madera	Se utilizan para hacer la madera resistente a los insectos, hongos y otras plagas.

La exposición humana a pesticidas sintéticos: una historia de cien años

La era de los pesticidas de síntesis comenzó en el siglo XIX cuando se desarrollaron los compuestos sulfuros y se encontró una aplicación práctica como fungicidas. Posteriormente fueron los derivados arsenicales los que se emplearon para el tratamiento de las plagas de insectos en la producción agrícola. En ambos casos se trataba de sustancias de una elevada toxicidad lo que limitó su empleo generalizado. Fue en 1940 cuando aparecieron los primeros pesticidas organoclorados, que tienen su máximo exponente en el dicloro difenil tricloroetano o DDT. Se emplearon tanto en los tratamientos agrícolas como en el control de plagas vehiculizadas por insectos portadores. Ya que, en principio, estos organoclorados presentaban una más baja toxicidad aguda y su efecto era duradero, su empleo se vio enormemente favorecido y ocuparon una posición dominante entre los pesticidas químicos de nueva síntesis. En 1962, tras la publicación del libro de Rachel Carson, "La Primavera Silenciosa", se extendió la idea de la persistencia ambiental y en la cadena trófica de los pesticidas organoclorados, y se generaron nuevos datos sobre la toxicidad crónica para la reproducción de algunas especies animales de la exposición no intencionada a estos pesticidas por lo atención de los investigadores y las agencias ambientales se centró en el estudio de los efectos adversos de estos compuestos hasta ese momento considerados seguros. Pronto se supo que algunas especies animales que habían acumulado gran cantidad de DDT y sus derivados (metabolitos) presentaban graves fallos reproductivos lo que condujo a la restricción y prohibición del empleo de algunos organoclorados, hecho que ocurrió en 1972 para el caso del DDT en EE.UU. y que supuso una de las primeras intervenciones de la recientemente creada Agencia de Protección del Ambiente norteamericana (EPA).

La vida autorizada del DDT en EE.UU. fue de treinta años, si se cuenta desde su comercialización hasta el fin de su empleo legal, tiempo excesivamente largo para un compuesto que había demostrado ser bioacumulable y tóxico. Durante este tiempo el acúmulo del pesticida en suelos, acuíferos y en la cadena alimentaria es tremendamente significativo, de tal manera que no hay, hoy en día, población humana que no contenga niveles significativamente importantes de DDT y sus derivados. Estos residuos están, generalmente, depositados en tejidos y órganos grasos, debido a su solubilidad en grasas (lipofilidad) y afinidad por el tejido adiposo. Además, si bien su empleo está restringido o prohibido en determinados países bajo la regulación estricta del Convenio de Estocolmo, lo cierto es que su producción y venta está autorizado en otras zonas geográficas está permitido para el tratamiento de plagas que son vehículo de organismos infectivos. En resumen, no obstante su regulación estricta, aún existe un comercio para los organoclorados ya sea porque su uso está restringido a aplicaciones específicas o porque extrañamente no se han clasificado bajo esta denominación genérica a compuestos de la misma familia que han escapado al control. Tal es el caso del endosulfán, un derivado diénico con seis átomos de cloro en su estructura molecular, cuyo empleo hasta muy recientemente en los países del sur de Europa lo situaba en las más altas cotas de ventas. Además, aun asistimos a la secuela de la exposición humana en áreas geográficas donde se produjeron o

almacenaron estos compuestos organoclorados durante años. Tanto el caso de la exposición a endosulfán en áreas de agricultura intensiva como la exposición humana al organoclorado hexaclorociclohexano o lindano serán tratado más adelante en este trabajo.

Ya que se acepta que los contaminantes orgánicos persistentes (COP) dañan la salud de las personas y el medio ambiente se ha establecido una regulación estricta de su producción y uso bajo el amparo del Convenio de Estocolmo que se basa en el principio de precaución y tiene por objeto garantizar la eliminación segura de estas sustancias, así como la reducción de su producción y su uso. La decisión 2006/507/CE del Consejo, de 14 de octubre de 2004, relativa a la firma, en nombre de la Comunidad Europea, del Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes, define los COP y las normas que rigen su producción, importación y exportación. Requiere que el público, los políticos y el sector químico se mantengan informados de los riesgos que conllevan. El Convenio cubre en la actualidad a veintitrés COP prioritarios producidos tanto de forma intencional como no intencional, por ejemplo, de fuentes como los incineradores de basuras. Muchos de estos COPs son pesticidas bien conocidos como el DDT y los isómeros alfa beta y gamma del hexaclorociclohexano o lindano y el endosulfán técnico y sus isómeros relacionados. La lista se completa con aldrin, clordano, clordecona, dieldrin, endrin, heptacloro, hexaclorobenceno (HCB), toxafeno y mirex entre los organoclorados. A estos se unen los organobromados hexabromobifenilo, hexabromociclododecano, éter de hexabromodifenilo, éter de heptabromodifenilo, éter de pentabromodifenilo y el éter de tetrabromodifenilo. Sigue la lista con los perfluorados ácido perfluorooctano sulfónico, sus sales y el fluoruro de perfluorooctano sulfonilo. Por último, aparecen los residuos industriales y domésticos como dibenzo-p-dioxinas policloradas (PCDD), dibenzofuranos policlorados (PCDF) y policlorobifenilos (PCB).

Relegados los compuestos organoclorados a un segundo lugar, los pesticidas más utilizados fueron los del grupo de los organofosforados, los carbamatos y los piretroides. En los tres casos, se trata de compuestos químicos con una vida media mucho más corta y más fácil degradación que los organoclorados, de tal manera que no se acumulan en el tejido adiposo y no son persistentes. A estos principios activos se han unido nuevos compuestos que se desarrollan por la industria química de síntesis ya que las compañías líderes en agricultura han declarado emplear anualmente billones de euros en investigación y desarrollo. Buscan nuevos pesticidas con menor impacto ambiental y se desarrollan cultivos basados en plantas modificadas genéticamente adaptados a los tratamientos fitosanitarios. No obstante, a pesar de la innovación es necesario reconocer que prácticas tan simples como el reconocimiento y aislamiento del isómero activo dentro de una mezcla comercial ha propiciado la reducción en un 50% de la cantidad total de algún fungicida utilizado sin pérdida en la eficacia del tratamiento. Este y otros ejemplos son frecuentemente aireados por los responsables de comercialización de las grandes compañías que se debaten entre el cambio de imagen pública y el mantenimiento de las ganancias a pesar de la gran inversión en nuevos compuestos.

Agricultura intensiva en el sureste español como paradigma del cambio de producción agroalimentaria

La revolución técnica, la mecanización y el uso de los productos químicos, tanto fertilizantes como pesticidas, permitieron que la agricultura entrara en un mundo económico dominado por fuertes reglas de mercado. La agricultura intensiva desarrollada, de forma especialmente importante, en algunas áreas geográficas del sur peninsular es un buen ejemplo de esta situación. Los sistemas de producción, el consumo de energía, agua y fitosanitarios y el rendimiento en la producción parecen corresponder a actividades industriales más que agrícolas por lo que en más de una ocasión se ha recurrido al término de agricultura industrial para designar este tipo de actividad. La revolución industrial con más de un siglo de antigüedad es una fuente inagotable de ejemplos de imprevisión y desastres en lo que a protección ambiental y salud humana se refiere. Por ello, este puede ser un buen modelo de experiencias para no caer en los mismos errores pasados. No obstante, esta convicción, los impulsores de la agricultura intensiva parecen estar más preocupados del cumplimiento estricto de las normas establecidas que de la seguridad real de las personas directamente e indirectamente expuestas.

Un buen ejemplo de este proceso de transformación en la producción lo proporciona la actividad agrícola en la costa mediterránea que por sus características físicas se ha convertido en un buen asiento de las prácticas intensivas agrícolas. El florecimiento de los cultivos bajo plástico en las provincias de Almería y Granada es un ejemplo paradigmático ya que este tipo de cultivos exige unos tratamientos especiales tanto de laboreo como de uso de fertilizantes y pesticidas que los sitúa entre las actividades agrícolas de mayor consumo de fitosanitarios. La superficie de la región andaluza es de 87.268 Km² que corresponde al 17,3% de la superficie de España. Se trata de una región eminentemente agrícola caracterizada por su diversidad en la que frutas y hortalizas representan el 35% de la producción agrícola a pesar de que la superficie dedicada a estos cultivos es tan sólo del 7,7% de la superficie cultivada. Más del 40% de la producción de hortalizas se lleva a cabo en las provincias del este de la región andaluza en la proximidad del Mediterráneo donde se desarrolló a partir de la década de los cincuenta el cultivo bajo plástico, un modelo de producción intensiva con altísimos niveles de rendimiento y cosechas extra-tempranas. Cerca de 3.500.000 Tm de frutas y hortalizas se produjeron en Almería en 2017, en su mayoría en las 30.200 hectáreas bajo plástico. Más del 75% de la cosecha, es decir 2,7 millones de toneladas, se exportaron a 64 países en los cinco continentes.

Como se comentaba, las especiales condiciones físicas del medio, que cuenta con un elevado promedio de horas de sol al año, la ausencia casi total de heladas y la existencia de acuíferos, junto a la creación de un suelo artificial, permitieron el desarrollo de este tipo de cultivos. Pero este éxito del sistema productivo ha originado cambios en la estructura del territorio y del paisaje. El resultado es una organización de tipo urbano encastrada en un medio agrícola en el que se entrelazan invernaderos y asentamientos humanos y que determina una alta antropización del medio. La humedad, calidad del aire, temperatura y suplenia de agua son cuidadosamente controladas dentro del invernadero. El uso de

pesticidas ha sido habitual durante años y ha alcanzado las tasas de uso mayores de todas las formas de agricultura ya que es habitual una media de 40 Kg por hectárea de una mezcla de diversos pesticidas en el cultivo en invernaderos, que aumenta aún más si se considera los productos empleados en inertización de los suelos.

Los estudios realizados en la zona de invernaderos en la zona del Poniente almeriense han puesto de manifiesto los siguientes hechos:

- La existencia de nuevos reparcelamientos con demandas específicas de abastecimientos, viales de acceso y movimiento de desechos particulares.
- Un alto grado de ocupación y modificación del suelo con costos, insumos y nivel productivo propio de una región industrial.
- La gran expansión demográfica que ha traído consigo la concentración poblacional en centros urbanos con los cambios administrativos consecuentes.
- La aparición de nuevas enfermedades causadas por las intoxicaciones agudas y la exposición crónica a pesticidas y otros productos químicos empleados en la agricultura.

Esta forma de explotación agraria tiene consecuencias sobre la salud de los trabajadores expuestos. De forma lenta pero constante, estamos asistiendo a la aparición de publicaciones médicas que recogen de forma objetiva la impresión de los sanitarios en cuanto a los trastornos de la salud en la población del sudeste de la península expuesta a pesticidas. Las intoxicaciones agudas, como se indicaba anteriormente, están bien documentadas. En 1996, el trabajo pionero de Martín Rubi recogió los casos de intoxicación aguda que fueron atendidos en el hospital de Torrecárdenas en Almería y que necesitaron hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se trata de la presentación de 506 casos de intoxicación en los que el responsable más frecuente fue un pesticida órgano fosforados (Metamidofos, clorpirifos y paratió), que desencadenó un cuadro de síntomas colinérgicos - broncorrea, temblores y fasciculaciones, depresión respiratoria y pérdida de conciencia. Tan sólo se produjeron un 5% de defunciones. Más recientemente, en el periodo 2003-2017 el registro de Intoxicaciones agudas por sigue colocando a Almería en el primer puesto de Andalucía con 255 casos, seguido muy de lejos por Córdoba con 13 casos. Los productos químicos que mayormente han sido los causantes de las intoxicaciones han sido los organoclorados, seguidos de organofosforados, carbamatos y derivados bupiridílicos (herbicidas). La información suministrada por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía explica que la mayor ocurrencia de intoxicaciones se produce en Almería porque de los 704.297 hab. de la provincia, 56.860 corresponde a trabajadores afiliados al Sistema Especial Agrario de la Seguridad Social, lo que representa el 11,17% de los afiliados a este sistema en Andalucía. Además, de éstos, cerca de 15.400 individuos tienen el carnet de manipuladores de plaguicidas (el 12% de los emitidos en Andalucía en los últimos diez años). En resumen, la actividad laboral ligada al empleo de pesticidas es especialmente significativa en una provincia cuyo colectivo laboral percibe el riesgo de

envenenamiento por pesticidas y lo relaciona con la exposición profesional, pero tiene una gran dificultad para asignar un efecto nocivo a largo plazo sobre sí mismo, o el impacto ambiental y sobre salud humana de los no profesionalmente expuestos.

Lo cierto es que los efectos tardíos de la exposición a pesticidas son más sutiles en cuanto a presentación y, por tanto, es más difícil establecer una relación de causalidad entre un único agente químico, o una práctica agrícola concreta, y la aparición de un efecto nocivo o enfermedad. A este respecto, es sin lugar a dudas, la demostración real de exposición el primer paso que cualquier estudio debe enfrentarse. La confirmación del uso de un pesticida, su concentración ambiental (aérea, en suelo, en aguas o en alimentos) y el contenido en el organismo humano son tres escalones de igual mérito a la hora de investigar la exposición.

Los trabajos epidemiológicos que han investigado los efectos a largo plazo de la exposición laboral a pesticidas y otros compuestos químicos en España no son muy abundantes y están presididos por los realizados por el grupo de López-Abente del Instituto de Salud Carlos III. En estos trabajos pioneros y referencia obligada, López-Abente destacan que la actividad agrícola está ligada a una mayor probabilidad de muerte por cáncer (Tumores cerebrales, gástrico, linfoma no Hodgkin, próstata y testículo) que el resto de la población trabajadora. Igualmente, los mapas de distribución de incidencia y muerte por cáncer en España orientan hacia la exposición profesional como causa favorecedora de ciertas localizaciones tumorales. Mientras que más información es necesaria –siempre hace faltan más datos- bien que sería oportuno divulgar este conocimiento entre los interesados para promover entre la población profesionalmente expuesta una actitud más reflexiva y precautoria frente al uso de pesticidas en la producción agrícola.

Un ejemplo de alta exposición a pesticidas: las secuelas de la síntesis y fabricación de lindano en Sabiñánigo (Huesca)

Ya se ha comentado que los pesticidas organoclorados tienen una alta persistencia medioambiental por lo que se incluyen dentro del grupo de los contaminantes orgánicos persistentes (COPs), también llamados POPs, del inglés *Persistent Organic Pollutants*. Estos compuestos se caracterizan por ser: i) tóxicos, ii) persistentes en el medio durante mucho tiempo hasta su total degradación y ser capaces de recorrer largas distancias a través de aire o agua, iii) su resistencia al metabolismo, con tendencia a bioacumularse y iv) la posibilidad de biomagnificarse a lo largo de la cadena trófica, alcanzando las máximas concentraciones en los seres vivos situados en el último escalón de la cadena, como es el caso del ser humano. Debido a su persistencia y movilidad se encuentran en todos los lugares del planeta, incluso en las regiones menos habitadas. Su carácter bioacumulable se explica por la elevada afinidad de estas sustancias por los lípidos, depositándose principalmente en el tejido adiposo de los organismos vivos. Es frecuente que las hembras expuestas lo transfieran a la siguiente generación durante el embarazo, ya sea través de la placenta, ya sea más tarde durante la lactancia.

A parte del DDT, ya mencionado, un ejemplo de pesticida organoclorado del grupo de los COPs es el lindano, isómero gamma del compuesto conocido como hexaclorociclohexano (HCH), que tiene actividad insecticida y constituye el 15% del total del HCH comercial. Aunque actualmente su empleo en agricultura y en el control de vectores en salud pública está prohibido en los países occidentales, aún se usa de forma restringida en algunos preparados farmacéuticos para el tratamiento de la sarna. A pesar de todo, el riesgo de exposición actual no ha desaparecido debido a su carácter persistente y estabilidad ambiental de esta molécula, así como por su acumulación en los tejidos más grasos y la transmisión vertical madre-hijo. Un caso particular de exposición viene representado por los residuos del pesticida que persisten en lugares de producción masiva. Tal es el caso de ciertas localidades de Galicia (Porriño), Vizcaya (Barakaldo) o Aragón (Sabiñánigo). En los tres casos se trata de buenos ejemplos de una pésima gestión del producto que una vez retirado del mercado queda olvidado en fábricas y almacenes obsoletos o en depósitos de residuos altamente contaminantes.

Es cierto que la presencia del HCH y sus isómeros (lindano) debido a su uso generalizado en tratamientos agrícolas, insecticidas domésticos, usos sanitarios y farmacológicos, es ubicua. Según nuestra propia experiencia, adquirida en los último treinta años analizando la exposición de la población del sur de la península Ibérica, el HCH es un residuo habitual en tejidos y fluidos humanos. Por ejemplo, nosotros encontramos lindano en más de 50% de las muestras de tejido adiposo de mujeres adultas de Granada y Almería, con niveles medios de 17.44 ± 17.84 ng/g lípido. Por otra parte, más de la mitad (65%) de los jóvenes granadinos y almerienses presentan unos niveles medios de lindano en sangre de 1.84 ± 2.27 ng/ml. El lindano también está presente en un tercio de las muestras de sangre de cordón umbilical con valores medios de 1.48 ± 1.03 ng/ml. Residuos de lindano se encuentran también en tres de cada cuatro placentas de mujeres que dan a luz en los hospitales públicos de Granada, con un valor medio de 0.38 ± 0.38 ng/g of placenta, equivalente a 12.82 ± 23.95 ng/g de lípidos. Por último, el lindano se encuentra en el 10% de las leches maternas de las mujeres granadinas analizadas, en concentraciones en torno al 1.5 ± 2.5 ng/ml. Los valores y frecuencias de detección encontrados en estas poblaciones del sur peninsular no son muy distintos de los descritos para lindano en otras regiones españolas y europeas.

En el caso particular de Sabiñánigo, los sedimentos del embalse y los lixiviados de los vertederos de Bailín y Sardás, pertenecientes a los residuos de la empresa Inquinosa, donde se fabricó lindano durante más de veinte años, han contaminado las aguas superficiales y posiblemente los acuíferos de la cuenca de río Gállego con decenas de COPs y entre ellos el isómero gamma del HCH. La gran cantidad y variedad de compuestos químicos diversos descritos por los expertos para los depósitos de los sitios de producción de lindano, sugieren desde el punto de vista de la salud humana, que en el momento actual el riesgo viene representado por la exposición a una mezcla muy compleja de varias decenas de contaminantes, que a diferencia del lindano (cuyas características tóxicas son bien conocidas) no han sido investigados en cuanto a toxicidad individual o combinada. A este respecto, es interesante resaltar que la ausencia de información sobre la toxicidad de los compuestos químicos no es sinónimo de inocuidad. Además, en la evaluación del riesgo para la salud, es ingenuo pensar

que cada compuesto químico va a actuar de una forma individual sobre un determinado sistema orgánico. La evidencia científica más actual orienta hacia el efecto combinado o efecto cóctel de varios compuestos químicos de diferente origen y estructura química actuando sobre sistemas comunes y con mecanismos coincidentes. Por esta razón, la exposición a lindano en estas áreas de alta concentración ambiental debe ser considerada en el contexto de: i) la exposición a otros compuestos químicos producidos intencionalmente o no y liberados al medioambiente a partir de una actividad industrial; ii) los otros compuestos químicos a los que cualquier individuo pueda estar expuesto, provenientes de fuentes más comunes. Mientras que estas premisas de evaluación en salud humana no sean aceptadas, la expresión del riesgo sobre compuestos químicos considerados uno a uno es ingenua o malintencionada.

No tenemos información sobre los niveles en diferentes tejidos y fluidos de la población no profesionalmente expuesta, clasificada por género y rangos de edad, en Sabiñánigo o en las poblaciones subsidiarias de las aguas del río Gállego. Esta situación dificulta hacer predicciones sobre riesgos particulares para una población concreta, derivados de la exposición. También es cierto que los valores ambientales son de una utilidad limitada para las predicciones en salud humana, toda vez que las extrapolaciones de niveles ambientales a niveles en humanos están sujetas a tal grado de incertidumbre que se han demostrado un fracaso en muchos foros científicos. A pesar de ello se siguen empleando algoritmos complejos y abstractos por los organismos reguladores para estimar la exposición de cualquier población potencialmente expuesta a partir de los valores de residuos en muestras ambientales, incluidas las alimentarias.

No obstante, es conveniente comentar que los niveles documentados para la suma de isómeros del HCH en el Río Gállego son superiores a los niveles que presentan el 70% de las madres granadinas en el tejido placentario (1.4 ng/ml en el río vs. 0.38 ng/g en la placenta) y superan con creces a los valores asociados con las malformaciones del tracto genitourinario (0.72 ng/g) en la población infantil estudiada en Granada. A pesar de lo sugerente de esta inferencia, lo cierto es que no está exenta de artificialidad ya que para estimar la exposición interna sería necesario conocer la cantidad de agua ingerida por un individuo determinado, la eficacia de la absorción del residuo a nivel intestinal y de su eliminación renal, el metabolismo hepático y la distribución corporal. Cualquier asociación entre valores ambientales y enfermedad puede ser tan solo una aproximación con un alto grado de incertidumbre que debe orientar hacia la toma de medidas preventivas amparados en el principio de precaución.

Es preciso comentar que sea cual sea la decisión que se tome por los comités de expertos para tratar de disminuir los riesgos asociados a estos puntos calientes de depósito de residuos de un compuesto tóxico, no son los individuos de la población expuesta a las tierras y aguas del río Gállego los que deben demostrar el daño causado por la exposición, sino los responsables de la actividad contaminante o los responsables de su control, los que deben demostrar la inocuidad de la situación. Proceso de análisis que debe tener en cuenta la especial sensibilidad de algunas poblaciones como son las mujeres embarazadas, los lactantes y los niños, por encontrarse en momentos del desarrollo con una mayor susceptibilidad. Mientras que no se haga una aproximación holística y

ponderada de los riesgos, la gestión de estos depósitos de residuos y de las consecuencias de la exposición en salud humana y ambiental las secuelas del empleo de pesticidas organoclorados en la producción agrícola seguirán siendo una amenaza para la salud pública.

El endosulfán en España: el pesticida organoclorado que esquivó las restricciones

El endosulfán es quizás el último pesticida organoclorado COPs que ha ocupado hasta muy recientemente el primer lugar en ventas en los países industrializados. A diferencia de otros organoclorados históricos, prohibidos en actividades agrícolas, el empleo hasta muy recientemente de este pesticida en áreas agricultura intensiva en la península Ibérica y muchos países de Europa como Francia y Polonia, lo han hecho un buen ejemplo de cómo se han gestionan sus ventas y su explotación comercial y como se ha retrasado su prohibición a pesar de la evidencia de riesgos importantes para la salud humana.

En primer lugar, está demostrado que el empleo de cantidades importantes de endosulfán en el medio agrícola motivaron que su presencia ambiental fuese muy significativa desde principio de los años noventa hasta bien entrado este siglo. En aquellos trabajos en los que se buscó expresamente la persistencia de endosulfán como contaminante de alimentos, aguas, aire o suelos se puso de manifiesto que ocupaba uno de los primeros lugares en cuanto a concentración y porcentaje de muestras con residuo cuantificable del pesticida, en muchos casos comparable a la positividad del DDT y sus metabolitos, reconocidos como residuos muy persistentes. De hecho, los informes científicos sobre la presencia de este pesticida en ambiente eran un tanto preocupantes. Por ejemplo, endosulfán era el pesticida más frecuentemente encontrado en el análisis de aguas superficiales realizado a finales de los 90s en Almería y en la Comunidad Valenciana. En el primero de los casos, los estudios de vigilancia llevados a cabo en tierras almerienses durante un año sirvieron para demostrar la presencia y cuantificar la concentración ambiental del endosulfán alfa, beta y sulfato que se movía en el rango de 0.5-540 ng/l. Estos datos confirmaban la ubicuidad del pesticida ya se había descrito como el pesticida más frecuentemente encontrado en la capa superficial de las aguas marítimas. No sólo en aguas, también en los estudios de calidad del aire se determinó la presencia del endosulfán junto a otros organoclorados. Tal es el caso del trabajo en el que se establecía una comparación entre la calidad del aire en dos zonas bien diferenciadas, el Parque Nacional de Ordesa y Monteperdido y el vertedero industrial en Sabiñánigo, que ya hemos mencionado en el apartado anterior. Describen los autores que el isómero alfa del endosulfán junto con el lindano, el hexaclorohexano alfa y hexaclorobenceno, fueron encontrados en todas las muestras tomadas en el Parque Nacional en concentraciones comprendidas entre 70 y 3.076 pg/metro cúbico, hecho que confirmaba la ubicuidad del residuo de este pesticida. Trabajos de mediados de los noventa establecieron las curvas de disipación del endosulfán alfa, beta y sulfato en el aire de los invernaderos y la absorción del pesticida en los films de plástico utilizados para cubrir los suelos agrícolas. Es interesante hacer notar que este último trabajo demostró que una vez absorbido el endosulfán permanece en el plástico sin que sufra ningún proceso de degradación, hecho que debe atraer la atención sobre

el proceso de reciclamiento de plásticos y la manipulación de este material contaminado.

En lo que respecta a los trabajadores profesionalmente expuestos se ha investigado tanto la exposición dérmica como respiratoria de los trabajadores y la excreción urinaria del endosulfán. Tanto endosulfán alfa como beta fueron encontrados en la orina en concentraciones situadas entre 2.239 y 5.368 pg/ml. Es interesante señalar que los estudios de exposición a pesticidas en el área de agricultura intensiva almeriense no eran nuevos y se movían entre la medida de la excreción de los compuestos químicos y sus metabolitos y la estimación de los cambios clínicos y bioquímicos objetivados. La exposición de la población general establecida en áreas eminentemente agrícolas fue también documentada por nuestro grupo. Por ejemplo, en la población infantil de Murcia y Granada se encontró el residuo de endosulfán y algunos metabolitos en el 40% y 30% de las muestras de grasa analizadas, respectivamente. Es sorprendente, por otra parte, que al residuo de este pesticida le acompañan otros de compuestos químicos cuyo uso fue prohibido hace décadas. La persistencia ambiental de esos organoclorados y la exposición materno-infantil pudiera ser una explicación aceptable para tal exposición.

En lo que respecta a los adultos, las fuentes de exposición de la población agrícola general al organoclorado endosulfán pueden ser variadas. Como se ha dicho, existe, de una parte el contacto directo y la inhalación por aquellos individuos total o parcialmente expuestos. De otra, la contaminación de ropas y utensilios utilizados durante los tratamientos agrícolas que son llevados a la residencia del trabajador. Importante también es la exposición alimentaria a través del residuo del pesticida y la contaminación de las aguas de bebida. Por estas razones ha merecido la atención durante estos últimos años el estudio de la exposición alimentaria al endosulfán. En Aragón, por ejemplo, se realizó un estudio con objeto de determinar el residuo de 21 organoclorados en la dieta, encontrándose que HCB, lindano, DDT y sus metabolitos y beta endosulfán eran los contaminantes más habituales. A este respecto es llamativo, por ejemplo, que el informe de norteamericano del año 1995 sobre el residuo de pesticidas en la dieta americana demuestre que el endosulfán se encuentra en el 7% de los alimentos investigados que corresponde a una serie de 4.914 muestras y ocupa el primer lugar entre los pesticidas organoclorados persistentes seguido de cerca por el residuo de DDT y más lejanamente por el dieldrín toxafeno y el metoxicloro.

A pesar de la evidencia de exposición y la abundancia de publicaciones que señalaban a endosulfán como un compuesto persistente, de distribución insidiosa y con un gran riesgo para la salud humana las decisiones en torno a la limitación/prohibición de su uso se fueron retrasando de forma desesperante. Fue en agosto de 2007 cuando la prensa especializada publicó que la agricultura almeriense se quedaba sin el endosulfán para el cultivo de tomate, pesticida más empleado en este tipo de cultivo. Explicaba la nota de prensa que el pesticida dejaría de venderse en julio de ese año (2007) y su uso estaría definitivamente prohibido en enero de 2008, de hecho, refiere el artículo, que muchas cooperativas lo han retirado ya de su uso para evitar contratiempos. La medida reguladora fue tomada por la Comisión Europea el 2 de diciembre de 2005 mediante la disposición 2005/864/CE. Se lamenta el autor del informe que siendo

el endosulfán la materia activa más empleada por los agricultores almerienses para el tomate, ya que es la que mejor contra la mosca blanca, el gusano y el trip, no tenga ninguna alternativa de su la misma familia química por lo que para hacer frente a estas plagas habrá que buscar otro tipo de pesticida. Afortunadamente, pensamos, las alternativas de su familia química de organoclorados, están radical y definitivamente prohibidas.

Transcurridos cinco años de la prohibición en Europa (2008), el endosulfán fue retirado del mercado mundial en 2012 por sus graves efectos sobre la salud de los trabajadores del sector y las comunidades rurales próximas a las tierras donde se utiliza este producto. Según los responsables del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) la medida fue adoptada por representantes de 127 países reunidos en Ginebra, que acordaron incorporar el endosulfán a una lista que por ahora incluye 21 contaminantes orgánicos persistentes (COPs) que están prohibidos y regulados por el Convenio de Estocolmo.

El caso de la gestión del endosulfán es un buen ejemplo de cómo se demora la toma de decisiones a pesar de que la información científica y técnica necesaria para apoyar cualquier medida restrictiva estaba disponible. Desde primeros de los años noventa la evidencia de exposición humana junto con el conocimiento de su toxicidad ya era evidente. Los informes pertinentes habían sido publicados, pero se distrajo la atención de la decisión con las estrategias habituales: Hace falta más investigación, los resultados no son concluyentes, hay informes contradictorios entre otros requerimientos que tuvieron como consecuencia la prórroga de los permisos de comercialización y uso. Desgraciadamente, cuando en 2008, cerca de veinte años después, se prohibió su uso ya había ocurrido la exposición de cientos de trabajadores agrícolas, de sus familias y del medioambiente en que se desenvuelven sus actividades diarias, sin que aun sepamos cuanto de la carga de enfermedad actual es atribuible a ese pesticida. Además, sin que la información dada a los agricultores tuviera un efecto de alarma y precaución que les sirviera para anteponer su seguridad y la de su familia a la producción de un tomate sin mosca blanca, gusano o trip.

Los pesticidas con actividad hormonal desencadenan una hipótesis etiológica

En el 2017 la Organización Mundial de la Salud estimaba que cerca de un quinto de los doce millones de casos de cáncer que se diagnostican cada año en el mundo se podían atribuir a exposiciones ambientales y ocupacionales. Además, señalaba que son especialmente vulnerables a estas exposiciones ambientales las mujeres embarazadas, el embrión/feto y los niños, tanto o más que la población ocupacionalmente expuesta. Durante las últimas décadas los estudios epidemiológicos han ido mostrando una serie de efectos adversos ligados a la exposición a determinados contaminantes químicos, como son el declive de la calidad y cantidad del semen, el aumento de la incidencia de defectos en el tracto genitourinario masculino y los problemas testiculares, los cánceres de próstata y de mama, la afección de la homeostasis tiroidea, la diabetes y obesidad y los problemas en el neuro-desarrollo infantil, sugiriendo como denominador común los problemas de la homeostasis hormonales. De hecho, diversos estudios en animales han confirmado el efecto de numerosas sustancias químicas antropogénicas sobre el desarrollo, la reproducción y la homeostasis endocrina identificándose estos compuestos químicos como disruptores endocrinos o EDC. Estos datos vienen a confirmar un hecho largamente sospechado, muchas de las enfermedades no infecto-contagiosas tienen como principal razón etiológica la exposición química ambiental en su concepto más amplio: alimentación, hábitos de vida y medio ambiente. La investigación en este campo ha posibilitado caracterizar en los últimos años las propiedades físico-químicas de contaminantes liberados al medio ambiente que interfieren con el sistema hormonal y las vías de exposición para los seres humanos, así como identificar algunos de sus efectos en el medio ambiente y su influencia en la salud humana.

Poco a poco se va conociendo la toxicidad crónica de los pesticidas sobre la vida animal y la salud humana. La historia de la exposición humana a los pesticidas bioacumulables es una historia recurrente llena de mensajes contradictorios con más intención tranquilizadora que realista. Si hay un denominador común en los estudios que van dirigidos a la demostración de la exposición humana a pesticidas organoclorados es que los pesticidas históricos:

- Están aún presentes en nuestro medio y suponen el residuo más frecuentemente encontrado en tejidos humanos.
- No parece existir una población de referencia en los que la exposición no exista ya que la impregnación es universal.
- Utilizar la dosis interna (cantidad acumulada en grasa de uno o unos pocos de estos organoclorados) en estudios epidemiológicos y tratar de asociarlo de forma particular con alguna enfermedad es una tarea meritoria pero no exenta de dificultades.

La bibliografía médica de la última década nos ha enseñado que la aproximación metodológica indicada en ese último punto no debería mantenerse en estudios sucesivos. Durante este tiempo, múltiples estudios epidemiológicos han tratado, con mayor o menor éxito, de establecer una asociación entre la exposición a pesticidas organoclorados y el riesgo de padecimiento de cáncer de mama. Apoyados en observaciones previas en las que se había descrito una concentración de DDT y sus metabolitos en el tejido mamario de enfermas afectas de cáncer de mama mayor que la encontrada en pacientes no afectas del proceso tumoral maligno, se pusieron en marcha estudios epidemiológicos que trataban de establecer una conexión entre exposición y efecto. La hipótesis común de estos estudios era que la exposición humana a DDT o su metabolito DDE aumenta el riesgo de padecimiento de cáncer de mama. Independientemente de esta aproximación común, cada uno de estos estudios presentaba, además, peculiaridades particulares:

- El compartimento orgánico en que efectuar la medida del DDT y sus metabolitos que podría ser sangre o tejido adiposo.
- El carácter prospectivo o retrospectivo del diseño, es decir efectuando la medida de exposición con anterioridad al diagnóstico de la enfermedad o el momento del diagnóstico.
- La asociación de la medida del DDT con la cuantificación de otros compuestos organoclorados de interés como son los bifenilos policlorados o PCBs o algunos otros pesticidas organoclorados como mirex, clordecona, dieldrín, ya mencionados.

Los resultados de estos trabajos fueron muy dispares. Algunos de los estudios asignaron un papel al DDT en el riesgo de cáncer de mama, mientras que la mayor parte de los trabajos fallaron en el establecimiento de tal asociación. En algunos casos el riesgo de enfermedad tumoral se asoció con la presencia de otros pesticidas distintos del DDT, como es el caso del dieldrín o del mirex.

A pesar de todo, dos hechos subyacen en el sostenimiento e interés de esta hipótesis científica. De una parte, el reconocimiento de la capacidad mutagénica/carcinogénica de algunos pesticidas. Es decir, en el conocimiento experimental de su capacidad de producir tumores en animales de experimentación. Es bien conocido, y frecuentemente recordado, que los pesticidas están diseñados para eliminar seres vivos, por lo que la toxicidad de estos compuestos ha sido frecuentemente evaluada. De hecho, en el informe de 1997 de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer de Lyon (IARC, 1997), se clasificaban 26 pesticidas en el grupo de sustancias con evidencia suficiente para ser considerados como carcinógenos y otros 19 adicionales en los que las pruebas no eran concluyentes pero la sospecha era razonable para entrar en esta clasificación toxicológica. En segundo lugar, el conocimiento relativamente antiguo de la actividad hormonal de DDT, sus metabolitos y algunos otros pesticidas organoclorados ya

mencionados. Este es un fenómeno bien conocido y suficientemente probado que no ha sido evaluado en su auténtica extensión a pesar del interés de los organismos reguladores en que se afronte la hipótesis hormonal (State of the science of endocrine disrupting chemicals, WHO 2012). Actualmente el censo de pesticidas con actividad hormonal se incrementa casi mensualmente. Tras la descripción pormenorizada de la estrogenicidad del DDT y algunos de sus metabolitos, se demostró que clordecona, kepona, dieldrín, toxafeno y endosulfán también se presentaban como mimetizadores hormonales en diferentes modelos y sistemas específicos de actividad estrogénica.

La capacidad de contaminantes ambientales, en general, para interferir en la función endocrina fue establecida hace más de 50 años cuando se asoció la caída en la población de pájaros piscívoros en los Estados Unidos debido a problemas reproductivos graves provocados por el p,p- DDE, el metabolito del pesticida organoclorado DDT. El problema inmediato fue parcialmente resuelto con la retirada del pesticida en 1972, aunque observaciones posteriores, tanto en el laboratorio como en el campo, indican que el DDT y otros pesticidas organoclorados, continúan impregnando poblaciones de animales salvajes debido a su persistencia ambiental, bioacumulación en tejidos y transmisión dentro de la cadena alimenticia. Otras observaciones ambientales relacionadas con la exposición masiva de poblaciones animales han ayudado a entender el problema de la disrupción hormonal. Son múltiples ejemplos recogidos en la literatura científica. Sirva de muestra lo ocurrido con la población de caimanes del lago Apopka en Florida, que resultaron accidentalmente expuestos 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 hembras adolescentes que tenían anomalías severas en los ovarios y presentaban niveles de estrógenos en sangre dos veces más altos de lo normal. 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.

Por lo que respecta al lindano, mencionado con anterioridad en el caso de Sabiñánigo, varios isómeros del HCH tienen propiedades estrogénicas claramente demostradas, por lo que se clasifican también como EDCs. Destacan entre sus propiedades hormonales, la proliferación de células de cáncer de mama en ensayos in vitro y los efectos a nivel de epitelio uterino o vaginal en animales de experimentación como son las hembras ooforectomizadas (ratas, ratones y carneros). En animales machos produce atrofia de los conductos seminíferos y células de Leydig y un comportamiento reproductivo atenuado. El efecto cancerígeno del lindano en la especie humana se considera demostrado por lo que la IARC lo ha clasificado en la categoría 1.

Como parte de la peligrosidad de los efectos tóxicos del HCH está relacionada con la disrupción de la homeostasis hormonal o disrupción endocrina, los riesgos para la salud de la población no profesionalmente expuesta han sido investigados teniendo en cuenta las siguientes premisas: i) el momento en que ocurre la exposición –embarazo, lactancia, primera infancia, pubertad, individuo adulto- ii) el género –mujer o varón- y la exposición concomitante con otros contaminantes.

A pesar de las dificultades en la demostración del efecto sobre salud humana, la exposición a lindano se ha asociado con el riesgo de no descenso testicular o criptorquidia y/o hipospadias en niños expuestos a través de la placenta en la población de Granada. De hecho, los niveles encontrados en los niños afectados (media \pm SD: 0.9 ± 0.8 ng/g de placenta) eran estadísticamente y significativamente superiores a los encontrados en niños sanos (media \pm SD: 0.7 ± 1.0 ng/g de placenta). Igualmente, el lindano presente en tejido adiposo se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres granadinas y almerienses, con valores superiores de residuo en los casos (media \pm SD: 6.12 ± 2.84 ng/g de lípidos) que en los controles (media \pm SD: 5.82 ± 3.02 ng/g de lípidos). Además, nuestro grupo encontró una asociación estadísticamente significativa entre un isómero del lindano acumulado en tejido adiposo y el grado de obesidad en una muestra de población adulta de la provincia de Granada. Es interesante resaltar que los niveles de exposición que se asocian con enfermedad en humanos son similares y de igual orden de magnitud a los que se han descrito como niveles habituales en poblaciones no profesionalmente expuestas.

Algo similar a lo ocurrido con el lindano se podría decir del pesticida endosulfán, ya que se trata de un compuesto organoclorado con actividad hormonal en diferentes sistemas y organismos. En 1994 presentamos el primer informe sobre la estrogenicidad del endosulfán al demostrar que este ejercía un efecto proliferativo sobre células de cáncer de mama mantenidas en cultivo, y que este efecto era comprobable al inducido por el estradiol, estrógeno natural. Informes posteriores han confirmado esta observación por lo que endosulfán se clasifica hoy entre los pesticidas estrogénicos con capacidad disruptora endocrina. Esto significa que a la nómina de efectos tóxicos para la salud humana derivados de la exposición a endosulfán hay que añadir aquellos dependientes de la interferencia con los sistemas hormonales o lo que es lo mismo, la disrupción endocrina.

Concepto y características de la disrupción endocrina y los disruptores endocrinos (EDC)

El término disruptor endocrino sirve, en la actualidad, para definir a cualquier compuesto químico, contaminante ambiental, que una vez incorporado a un organismo vivo afecta al equilibrio hormonal. Aunque cualquier sistema hormonal puede verse implicado en esta alteración, la información disponible sobre la disrupción hormonal causada por los agonistas/antagonistas de las hormonas sexuales femeninas estrógenos, es cualitativa y cuantitativamente muy superior. Las pautas de presentación de los efectos causados por los EDCs varían de una especie a otra y son específicas de cada sustancia química, y pueden formularse cuatro enunciados generales que ya fueron defendidos cuando se analizaba el efecto a largo plazo de la exposición a pesticidas (Statement from the work session

on health effects of contemporary-use pesticides: The wildlife/human connection, 1999):

- Los efectos de los contaminantes pueden ser distintos sobre el embrión, el feto, el organismo perinatal o el adulto.
- Los efectos se manifiestan con mayor frecuencia en la progenie que en el progenitor expuesto.
- El momento de la exposición en el organismo en desarrollo es decisivo para determinar el carácter, la gravedad y su evolución.
- Aunque la exposición crítica tenga lugar durante el desarrollo embrionario, las manifestaciones pueden no ser evidentes hasta la madurez del individuo.

La Organización Mundial de la Salud define al EDC como aquella sustancia exógena o mezcla de sustancias que alteran una o más funciones del sistema endocrino y consecuentemente causan efectos adversos en la salud de un organismo intacto o en su progenie. De forma similar un EDC potencial es aquella sustancia cuyas características la hacen sospechosa de provocar una respuesta indeseable a nivel hormonal pero la certeza del vínculo entre exposición y efecto no está demostrada.

La disrupción endocrina se presenta como el efecto adverso derivado de la exposición a los EDC. Las características principales de los EDC son:

- Actúan a concentraciones bajas y de forma combinada entre sí y con las hormonas endógenas, por lo que es difícil establecer un nivel umbral de no efecto; esto confiere a los EDC una especial peligrosidad ya que no existen dosis seguras.
- Cuando la exposición del individuo ocurre durante periodos del desarrollo de especial vulnerabilidad a la disrupción endocrina –embarazo, lactancia, pubertad- provocan daños que pueden manifestarse más tarde a lo largo de la vida.
- Las curvas que relacionan dosis de exposición al EDC con el efecto adverso no son lineales, es decir, la respuesta no siempre aumenta en la misma proporción que la dosis de exposición; puede que tampoco sean monotónicas, por lo que puede cambiar el signo creciente/decreciente de la respuesta.
- Generalmente, los individuos no están expuestos a un solo tipo de compuesto EDC sino a las mezclas de ellos (efecto cóctel), por lo que los efectos son difícilmente predecibles dadas las posibles acciones sinérgicas, aditivas o antagónicas entre residuos químicos.

- Como resultado de la exposición a EDC en un determinado individuo se pueden observar consecuencias en generaciones posteriores ya sea por afectación genómica o por mecanismos epigenéticos.
- Los efectos observados tras la exposición pueden ocurrir tras largos periodos de latencia, lo que distancia la exposición del efecto consecuente y dificulta en gran medida el establecimiento de una asociación causal.
- La ubiquidad de la exposición a EDC es un hecho constatado. En algunos casos debido a su persistencia, se pueden encontrar EDC durante años en agua, tierra, aire y en los seres vivos. Se han encontrado EDC en los lugares más remotos del planeta, sin que pueda asociarse a una actividad humana local contaminante. Además, el uso diario de productos que contienen EDC contribuye a la exposición continua a pesar de que se trate de EDC de fácil degradación.

Mecanismos de acción de los EDC

Los EDC actúan a muy diferentes niveles de complejidad interfiriendo en el mensaje hormonal entre los diferentes actores del sistema endocrino. Por ejemplo, pueden modificar los niveles de hormona circulante actuando sobre su síntesis, metabolismo o degradación. Pueden reducir, incrementar o interferir sobre los receptores específicos de acción hormonal y, por lo tanto, afectar a la capacidad de respuesta a las hormonas naturales. Por ejemplo, un mismo compuesto puede influir en el sistema endocrino de diferentes maneras como es el caso del DDT que puede activar el receptor de estrógenos o actuar competitivamente como el ligando natural del receptor androgénico.

En el caso particular de los EDC que interfieren con el funcionamiento de las hormonas esteroideas los efectos observados parecen estar ligados a la activación/bloqueo de los receptores nucleares (RN), que son el modo más común de acción responsable de las curvas dosis-respuesta no-monotónicas en estudios experimentales. La función de estos RN es la de actuar como ligandos para los factores de transcripción -actividad genómica- que pasan al núcleo tras la unión con la hormona endógena o el EDC. El complejo interactúa con secuencias específicas de ADN, los denominados elementos hormono-sensibles y en cooperación con co-reguladores proteicos, regulan la transcripción de genes dependientes de la acción hormonal. Los co-reguladores incluyen co-activadores y co-represores que facilitan la unión del complejo con el RN para aumentar o reprimir la expresión de los genes diana.

Los RN también puede modular la actividad transcripcional -actividad no genómica- a través de ligando mediante mecanismos independientes que implican al receptor específico de fosforilación. Estos efectos epigenéticos representan un fenómeno molecular que regula la expresión génica sin presentar alteraciones en la secuencia de ADN. En términos biológicos, está demostrada la existencia de metilaciones a nivel de las histonas de la misma cadena de ADN, lo que provoca cambios en la estructura e impedimentos a nivel de expresión

génica, que pueden derivar en diversas enfermedades. Aunque este es el mecanismo de acción más frecuente, hay otras formas de control epigenético como acetilaciones y otras modificaciones químicas. Un número creciente de estudios vinculan la exposición a EDC del tipo pesticidas organoclorados EDC como el mirex, clordano o el metabolito DDE, con cambios epigenéticos en humanos. Un individuo no expuesto, puede mostrar cambios epigenéticos debido a la exposición a compuestos COPs ocurrida en el útero materno o incluso desde óvulo alterado o espermatozoides de sus padres o abuelos.

Peculiaridades de las curvas dosis-respuesta y el efecto cóctel

La evaluación de la toxicidad química es un proceso complejo en el que se debe poner de manifiesto cualquier daño ocurrido tras la exposición a una sustancia determinada en el modelo de experimentación elegido. La clave está en demostrar que como consecuencia de la interacción entre el compuesto químico y el organismo se evidencia un efecto considerado adverso en el individuo expuesto. En la mayor parte de los sistemas experimentales de evaluación toxicológica se construyen curvas dosis- respuesta que muestran gráficamente la relación entre el daño observado y la dosis de compuesto químico empleada. Estas curvas pueden adoptar patrones de relación muy diferentes, lineales y no-lineales, y dentro de estas monotónicas y no monotónicas (Figura 1). Las curvas dosis-respuesta tienen un interés especial para la predicción de los efectos en rangos de dosis no testados experimentalmente, por ejemplo, las concentraciones de los contaminantes ambientales y entre ellos los EDC encontradas en la población no profesionalmente expuesta.

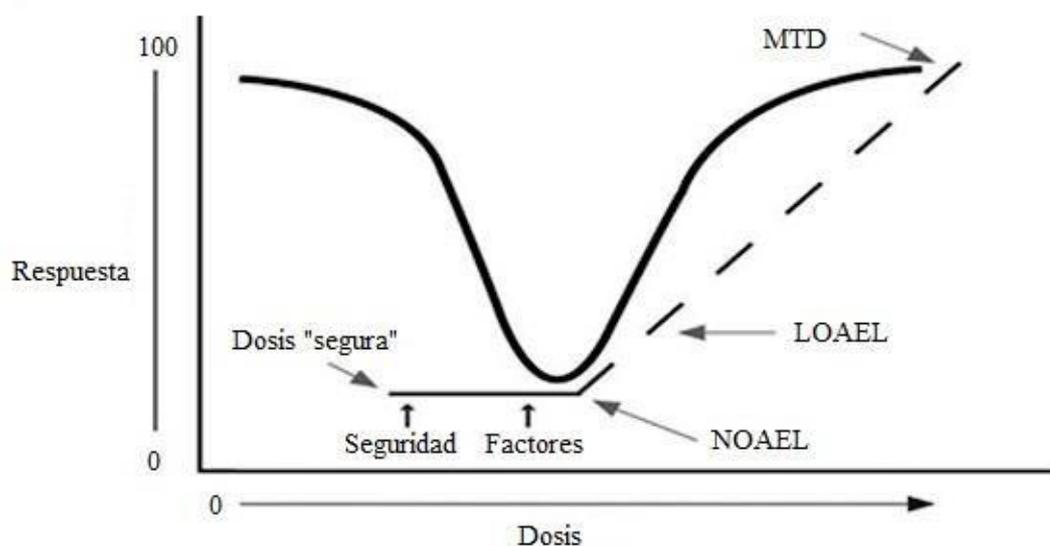


Figura 1. Curvas Dosis-Respuesta

Cualquier relación dosis-respuesta cuya curva se ajuste a una pendiente que cambia de signo a lo largo de un rango amplio de dosis, se clasifica como curva no-monotónica. En estudios experimentales de evaluación de los EDC, se

observan, con frecuencia, curvas no monótonicas en forma de “U”, como la representada en la figura 1. La estimación de la dosis sin efecto derivada del análisis de una curva-dosis respuesta no monotónica en U, elaborada en experimentos en que solo se han testado altas dosis, puede conducir a una evaluación errónea, por ejemplo, subestimando la respuesta a bajas y muy bajas dosis. Esta situación no es infrecuente en la evaluación toxicológica de los EDC potenciales y ha sido motivo de una gran controversia.

La explicación es sencilla: cuando solo se emplean en los experimentos de evaluación toxicológica los rangos de dosis más altos y se da la circunstancia de que una dosis intermedia no se acompaña de una respuesta aparente, se suele inferir a partir de ese nivel de concentración la dosis “segura”, tras la aplicación de ciertos factores arbitrarios de seguridad y el cálculo del LOAEL (Lowest observed adverse effect level, Dosis de efecto más bajo observado) y el NOAEL (No observed adverse effect level, Dosis de no efecto observado). Como puede verse en la figura 2, el nivel de Dosis “segura” puede ser erróneo ya que de haber extendido la observación experimental a niveles más bajos de concentraciones se habría visto el incremento paradójico de la respuesta, dado ese fenómeno de respuesta en forma de U. Además, las curvas no-monotónicas también pueden poseer múltiples puntos de inflexión, añadiendo aún más complejidad al proceso.

Los efectos en salud humana que produce la exposición a bajas dosis de pesticidas y compuestos industriales persistentes que son EDC continúan siendo poco conocidos. Es interesante señalar que las concentraciones de varios pesticidas con capacidad estrogénica –ya señalados con anterioridad como es el caso de DDT, DDE, HCB y lindano- en una muestra representativa de la población española están en el rango de 10 a 8.000 ng/g, esto es, a concentraciones superiores a las que estos contaminantes pueden producir efectos estrogénicos (100 pg/g a 10 ng/g) de forma individualizada. No obstante, la medida de la actividad hormonal estrogénica de estos compuestos químicos no ha sido tenida en cuenta en la evolución toxicológica hecha con carácter regulador. Otro aspecto preocupante es que se haya demostrado que mezclas complejas de diferentes EDC, en las que los componentes están presentes en niveles por debajo de su propio NOAEL, sean capaces de desencadenar una respuesta perjudicial, presumiblemente debido a que actúan de forma aditiva y/o sinérgica. Esta observación pone en entredicho cualquier aproximación de evaluación toxicológica que considere los residuos químicos investigados uno a uno, sin tener en consideración el efecto combinado o cóctel.

Fuentes y vías de exposición a EDC de la población general no profesionalmente expuesta

La exposición de los seres vivos a EDC es universal ya que se encuentran repartidos por todo el mundo como consecuencia de su empleo generalizado. En el caso de los EDC persistentes, contribuye a ello la baja biodegradabilidad, el transporte aéreo a lugares remotos por el aire debido a la volatilidad, la bioacumulación en la cadena trófica y la biomagnificación para aquellos que son claramente lipofílicos. Los EDC persistentes también pueden ser transmitidos a la descendencia a través de la madre durante la gestación y la lactancia. A pesar de que las

formas de exposición y las vías de entrada son muy diversas, es la vía digestiva es la principal ruta de exposición para el hombre, debido a su acumulación en la cadena alimentaria. 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. Para la mayoría de los productos químicos persistentes-lipofílicos mencionados hay un patrón de incremento de la carga corporal con la edad. Ello es probablemente la consecuencia de tres factores: i) la acumulación de los productos a través del tiempo; ii) la mayor exposición en personas de mayor edad debido a que vivieron en periodos de gran uso de derivados organoclorados y iii) 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 estos EDC, los compartimentos comúnmente analizados para estimar la carga corporal de los mismos son los que tienen un importante componente lipídico: tejido adiposo y leche materna. Otros compartimentos en los cuales se han encontrado residuos de EDC son fluidos tan variados como sangre de cordón umbilical, líquido amniótico, placenta, líquido seminal, hígado y pulmón, y en general cualquier órgano que se haya examinado. En fluidos y órganos no grasos es donde más frecuentemente se pueden encontrar plaguicidas EDC con menor capacidad de bioacumulación y con un metabolismo y eliminación más sencillos, razón por la cual la medida de la exposición a EDC no persistentes se realiza, con frecuencia, en orina

Exposición a plaguicidas EDC en el siglo XXI.

Como ya se ha comentado con anterioridad, cada año se aplican a nivel mundial decenas de miles de toneladas de agroquímicos sobre los cultivos y plantaciones de todo tipo provocando la contaminación del suelo, agua, aire y de los productos alimenticios y, por ende, resultando en la exposición del ser humano. En Europa, entre los años 2011-2014, hubo un consumo medio de 377.166 toneladas de pesticidas/año, de las cuales 71.718,75 Tm corresponden a España, lo que sitúan al país en primera posición en la clasificación europea en lo que respecta a insecticidas.

Actualmente en Europa, se encuentran registradas 483 sustancias activas que entran en la formulación de pesticidas que, teóricamente, han sido autorizadas siguiendo los estrictos criterios que recoge el Reglamento 1107/2009, que hacen referencia a: i) su clasificación como sustancias cancerígenas, mutagénicas o tóxicas para la reproducción (Categorías 1A y 1B); ii) sus propiedades como disruptores endocrinos; iii) su consideración como contaminantes orgánicos persistentes (COPs); iv) la evidencia de ser sustancias persistentes, bioacumulables y tóxicas (PBT) y, por último, v) por ser sustancias muy persistentes y muy bioacumulativas (mPmB).

El Reglamento citado (1107/2009) tiene como objeto garantizar un alto grado de protección de la salud humana y animal y del medio ambiente, a la vez que salvaguardar la competitividad de la agricultura comunitaria. Además, declara expresamente que se debe prestar especial atención a la protección de grupos

vulnerables de la población como las mujeres embarazadas, los lactantes y los niños. También recomienda que se debe tener en consideración el principio de cautela que garantiza a priori, por parte del productor, que los productos comercializados no tendrán efectos indeseables.

A pesar de ello, algunos aspectos de la reglamentación no han sido suficientemente desarrollados como es el caso de la evaluación de la capacidad de alterar el sistema hormonal – disrupción endocrina- que no se ha aplicado “por no existir criterios legales para identificar qué sustancias tienen estas propiedades”. Lo cierto es que estos criterios de evaluación han sido discutidos durante años sin llegar a un acuerdo entre las partes científica y reguladora. De hecho, si por ejemplo se aplicaran los criterios propuestos por las corporaciones interesadas en su puesta en el mercado, muy pocas sustancias activas con propiedades de disrupción endocrina serían prohibidas. La organización Pesticide Action Network Europe (PAN) elaboró una lista de 53 sustancias activas que tienen capacidad de EDC siguiendo criterios de clasificación utilizados por la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), aunque la utilización criterios más amplios identifica hasta 162 sustancias activas que se conoce o sospecha que pueden ser EDC.

La Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en su informe del Programa de Control de Residuos de Plaguicidas correspondiente al año 2014, en el que se muestran los resultados del análisis de 621 residuos en 2384 muestras de productos tan variados como cereales, frutas, verduras, alimentos procesados y carnes, describe que un 26% de muestras tienen al menos un residuo detectable pero por debajo del límite máximo de residuo (LMR) y tan solo en un 2% de las muestras los residuos encontrados superan el límite recomendado.

La organización Ecologistas en Acción contrastó las tablas de residuos con los listados de plaguicidas con propiedades EDC resultando que un total de 60 plaguicidas con propiedades de EDC se encuentran en los alimentos analizados. En la tabla 2, se muestra el listado de estos pesticidas EDC indicándose el número de identificación y la actividad hormonal predominante.

Tabla 1.

Plaguicidas disruptores endocrinos presentes en los alimentos.

Compuesto	CAS	Estrogénico/ Anti- estrogénico	Androgénico/ Anti- androgénico	Tiroideo
Clorpirifós	2921-88-2		X	X
Ditiocarbamato Mancozeb	8018-01-7		X	X
Ditiocarbamato Maneb	12427-38-2		X	X
Ditiocarbamato Propineb	12071-83-9		X	X
Imazalil	35554-44-0		X	
Iprodione	36734-19-7		X	

Metil pirimifos	29232-93-7		X	
Procimidona	32809-16-8		X	
Metil pirimifos	29232-93-7		X	
Propamocarb	24579-73-5	X		
Tebuconazole	107534-96-3		X	
Tiabendazole	148-79-8		X	X
Cyprodinil	121552-61-2		X	
Procymidona	32809-16-8		X	
Pyrimethanil	53112-28-0	X	X	
Fludioxonil	1313141-86-1		X	
Azoxistrobina	131860-86-1		X	
Fenhexamid	126833-17-8		X	
Tolyfluanid	36734-19-7		X	
O-Phenylphenol	90-43-7		X	
Prochloraz	67747-09-5		X	
Piraclostrobina	175013-18-0		X	
Mandipropamida	374726-62-2		X	
Tebuconazole	107534-96-3		X	
Difenoconazole	119446-18-3		X	
Vinclozolina	50471-44-8		X	
Dimethomorph	110488-70-5		X	
Quinoxifen	124495-18-7		X	
Spiroxamine	118134-30-8		X	
Ethoxyquin	91-53-2		X	
Endosulfan	115-29-7		X	
Methiocarb	2032-65-7		X	
Spirotetramat	203312-38-3		X	
Azinphos-methyl	86-50-0		X	
Bifenthrin	82657-04-3		X	
Indoxacarb	144171-61-9		X	
Spinosad	168316-95-8		X	
λ-Cyhalothrin	91465-08-6		X	
Dicofol	115-32-2		X	
Bromopropylate	18181-80-1		X	
Propargite	2312-35-8		X	
Fenitrothion	122-14-5		X	

Novaluron	116714-46-6		X	
Profenofos	41198-08-7		X	
p,p´-DDE	106-44-5		X	
Chlorpropham	101-21-3		X	
Linuron	330-55-2		X	
2,4-D	94-75-7			X
Bupirinato	41483-43-6			X
Captan	133-06-2	X		
Clorotalonil	1897-45-6		X	
Clorpirifós-metil	5598-13-0		X	X
Cipermetrín	52315-07-8	X		
Ciproconazole	94361-06-5	X	X	
Deltametrín	52918-63-5	X		
Epoxiconazole	106325-08-0	X		
Malatión	121-75-5	X		X
Procloraz	67747-09-5		X	
Piriproxifen	95737-68-1			X
Triadimenol	55219-65-3	X		

Consecuencias para la salud humana de la exposición a EDC

Las consecuencias de la exposición a EDC son distintas dependiendo de la edad y el sexo del individuo que resulta expuesto (Tabla 3). En el caso de los hombres, son cada vez más frecuentes las alteraciones en el desarrollo del sistema genitourinario, entre ellas el criptorquidismo o no descenso testicular asociado con el cáncer de testículo y con la infertilidad. En la mujer, predomina el incremento del cáncer de dependencia hormonal ya sea de mama y vagina, así como los casos de esterilidad ligada a endometriosis, entre otros, que podrían estar relacionados también con la exposición inadvertida a los disruptores endocrinos. En ambos sexos alteraciones muy diversas que van desde la obesidad al síndrome metabólico y desde los trastornos del desarrollo neuroconductual y los problemas de crecimiento a la mal función tiroidea. Se sospecha que la exposición intrauterina, 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.

Tabla 2.
Posibles efectos de los EDC en humanos.

Mujeres	Niñas	Niños	Hombres
Cáncer de mama	Pubertad precoz	Criptorquidia	Cáncer de testículo
Endometriosis	Mayor incidencia de cánceres	Hipospadias	Cáncer de próstata
Muerte embrionaria y fetal	Deformaciones en órganos reproductores	Reducción del recuento espermático	Reducción del recuento espermático
Malformaciones en la descendencia	Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central	Disminución del nivel de testosterona	Reducción de la calidad del esperma
Cáncer vaginal	Bajo peso de nacimiento	Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central	Disminución del nivel de testosterona
	Hiperactividad	Bajo peso de nacimiento	Modificaciones de concentraciones de hormonas tiroideas
	Problemas de aprendizaje	Hiperactividad	
	Disminución del coeficiente intelectual y de la comprensión lectora	Problemas de aprendizaje	
		Disminución del coeficiente intelectual y de la comprensión lectora	

Una forma meritoria de actuación: el principio de precaución

El **Principio de Precaución** se menciona en el **artículo 191 del tratado de Funcionamiento de la Unión Europea y su aplicación está directamente relacionada**, entre otras materias, **con aspectos de seguridad alimentaria**. Con su puesta en marcha se autoriza a los organismos reguladores a adoptar medidas cautelares, preventivas, a pesar de que la evidencia de daño sea dudosa. El principio de precaución fue recogido por primera vez en la convención internacional de la **Declaración de Bergen para el desarrollo Sostenible (1990)**, que establece que «cuando una actividad o compuesto químico representa una amenaza o un daño para la salud humana o el medio ambiente, hay que tomar medidas precautorias a pesar de que la relación de causalidad no haya podido demostrarse científicamente de forma concluyente».

Esta declaración implica:

- i) **actuar en presencia de incertidumbre,**
- ii) **derivar la responsabilidad y la seguridad a quienes crean el riesgo**
- iii) **analizar las alternativas posibles y**
- iv) **utilizar métodos participativos para la toma de decisiones.**

Es por ello que cuando se dispone de evidencias demostradas de riesgo para la salud o el medio ambiente, se deben aplicar medidas preventivas, a pesar de que no exista certeza absoluta. Ante los indicios de posibles efectos perjudiciales deben instaurarse acciones de protección de forma anticipada (medidas de precaución) para evitar el potencial daño.

En el marco de esta filosofía de actuación el Reglamento de residuos plaguicidas en alimentos (396/2005) estableció los niveles o límites máximos de residuos de plaguicidas (LMR) que pueden contener los alimentos y los piensos, con objeto de proteger la salud del consumidor. Desafortunadamente, creemos que esos **LMR no son lo suficientemente estrictos como para proteger la salud de la población frente a los pesticidas con capacidad de alterar el sistema endocrino** y posiblemente, tampoco protejan a la población de los riesgos para la salud de pesticidas con otras características tóxicas cuando se considera el efecto combinado de varios residuos. De hecho, la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) se ha visto obligada a revisar muchos de los LMR a la baja ante la sospecha de efectos no considerados en los criterios inicialmente propuestos. Dentro de este contexto, tal y como establece el Reglamento 1107/2009 de plaguicidas, **se hace necesaria la aplicación de una regulación específica para sustancias con capacidad de alterar el sistema endocrino o EDC**. La Comisión Europea tenía la obligación legal de publicar los criterios de evaluación y clasificación antes de diciembre de 2013, pero la acción de las corporaciones, así como las negociaciones del Tratado

Transatlántico de Comercio e Inversiones (TTIP), han llevado a la Comisión a posponer de forma repetida su publicación. No ha sido hasta mediados del 2018 que se han hecho públicas tales normas, sin que el proceso de aplicación haya comenzado.

En resumen, con la adopción de los hábitos de vida actual un individuo resulta expuesto a centenares de sustancias químicas algunas las cuales pueden actuar a través de mecanismos sofisticados como es la disrupción endocrina, ya sea de forma individual o de forma combinada, constituyendo el llamado efecto cóctel. Por esta razón, es posible que los límites de exposición recomendados a través de la aceptación de unos LMR para cada pesticida no sean seguros, o incluso que no existan límites de exposición seguros a sustancias con propiedades de disrupción endocrina. Ante esta situación de incertidumbre, **la aplicación del principio de precaución en la regulación de los pesticidas empleados en la producción agrícola sería muy bien recibida, sobre todo si se trata de proteger la salud de los individuos más susceptibles y con mayor probabilidad de expresar el daño, como son las mujeres jóvenes, las madres y los niños.**

La experiencia previa nos dice que con demasiada frecuencia se ha ido dilatando la toma de decisiones y que eso ha resultado en una exposición de la población general y la profesionalmente expuesta a riesgo que atentan contra su salud. Los ejemplos de la demora en la prohibición del endosulfán o las secuelas de la producción de lindano y su abandono en depósitos de difícil control son demostrativos de actuaciones no muy recomendables y que deberían repetirse. **Es el momento de aplicar criterios anticipatorios basados en el conocimiento científico y en las premisas del principio de precaución para controlar los efectos indeseables de la exposición a pesticidas.**

Bibliografía

Aguilera del Real A, Valverde García A, Fernández Alba AR, Camacho Ferre F. Behavior of endosulfán residues in peppers, cucumbers and cherry tomatoes grown in greenhouse. Evaluation by decline curves. *Pesticide Sci* 51:194-200,1997.

Anway MD, Skinner MK. 2006. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology*. Jun;147(6 Suppl): S43-9.

Arrebola FJ, Martínez Vidal JL, Fernández Gutiérrez A. Excretion study of endosulfan in urine of a est control operator. *Toxicol Lett* 107:15-20,1999.

Arrebola JP, Belhassen H, Artacho-Cordón F, Ghali R, Ghorbel H, Boussen H, Perez-Carrascosa FM, Expósito J, Hedhili A, Olea N. Risk of female breast cancer and serum concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls: a case-control study in Tunisia. *Sci Total Environ*. 2015 Jul 1;520:106-

Arrebola JP, Cuellar M, Claire E, Quevedo M, Antelo SR, Mutch E, Ramirez E, Fernandez MF, Olea N, Mercado LA. Concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum and adipose tissue from Bolivia. *Environ Res*. 2012 Jan;112:40-7.

Arrebola JP, Fernández MF, Martín-Olmedo P, Bonde JP, Martín-Rodríguez JL, Expósito J, Rubio-Domínguez A, Olea N. Historical exposure to persistent organic pollutants and risk of incident hypertension. *Environ Res*. 2015 Apr;138:217-23. doi: 10.1016/j.envres.2015.02.018. Epub 2015 Feb 26.

Arrebola JP, Fernández MF, Martín-Olmedo P, Molina-Molina JM, Sánchez-Pérez MJ, Sánchez-Cantalejo E, Molina-Portillo E, Expósito J, Bonde JP, Olea N. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and total cancer risk in an adult cohort from Southern Spain: preliminary data from year 9 of the follow-up. *Sci Total Environ*. 2014 Dec 1;500-501:243-9.

Arrebola JP, Fernández MF, Martín-Olmedo P, Molina-Molina JM, Sánchez-Pérez MJ, Sánchez-Cantalejo E, Molina-Portillo E, Expósito J, Bonde JP, Olea N. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and total cancer risk in an adult cohort from Southern Spain: Preliminary data from year 9 of the follow-up. *Science Total Environmental*. 2014. Sep 11;500-501C:243-249.

Arrebola JP, Fernández MF, Olea N, Ramos R, Martín-Olmedo P. Human exposure to p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-DDE) in urban and semi-rural areas in southeast Spain: a gender perspective. *Sci Total Environ*. 2013 Aug 1;458-460:209-

Arrebola JP, Fernández-Rodríguez M, Artacho-Cordón F, Garde C, Perez-Carrascosa F, Linares I, Tovar I, González-Alzaga B, Expósito J, Torne P, Fernández MF, Olea N. Associations of persistent organic pollutants in serum and adipose tissue with breast cancer prognostic markers. *Sci Total Environ*. 2016 Oct 1;566-567:41-49.

Arrebola JP, González-Jiménez A, Fornieles-González C, Artacho-Cordón F, Olea N, Escobar-Jiménez F, Fernández-Soto ML. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and markers of insulin resistance in a cohort of women with a history of gestational diabetes mellitus. *Environ Res.* 2015 Jan;136:435-40.

Arrebola JP, Martín-Olmedo P, Fernández MF, Sánchez-Cantalejo E, Jiménez-Ríos JA, Torne P, Porta M, Olea N. Predictors of concentrations of hexachlorobenzene in human adipose tissue: a multivariate analysis by gender in Southern Spain. *Environ Int.* 2009 Jan;35(1):27-32.

Arrebola JP, Mutch E, Rivero M, Choque A, Silvestre S, Olea N, Ocaña-Riola R, Mercado LA. Contribution of sociodemographic characteristics, occupation, diet and lifestyle to DDT and DDE concentrations in serum and adipose tissue from a Bolivian cohort. *Environ Int.* 2012 Jan;38(1):54-61.

Arrebola JP, Ocaña-Riola R, Arrebola-Moreno AL, Fernández-Rodríguez M, Martín-Olmedo P, Fernández MF, Olea N. Associations of accumulated exposure to persistent organic pollutants with serum lipids and obesity in an adult cohort from Southern Spain. *Environ Pollut.* 2014 Dec;195:9-15.

Arrebola JP, Pumarega J, Gasull M, Fernández MF, Martín-Olmedo P, Molina-Molina JM, Fernández-Rodríguez M, Porta M, Olea N. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of type 2 diabetes in adults from Southern Spain. *Environ Res.* 2013 Apr;122:31-7.

Artacho-Cordón F, Fernández-Rodríguez M, Garde C, Salamanca E, Iribarne-Durán LM, Torné P, Expósito J, Papay-Ramírez L, Fernández MF, Olea N, Arrebola JP. Serum and adipose tissue as matrices for assessment of exposure to persistent organic pollutants in breast cancer patients. *Environ Res.* 2015 Oct;142:633-43. doi: 10.1016/j.envres.2015.08.020.

Artacho-Cordón F, León J, Sáenz JM, Fernández MF, Martín-Olmedo P, Olea N, Arrebola JP. Contribution of Persistent Organic Pollutant Exposure to the Adipose Tissue Oxidative Microenvironment in an Adult Cohort: A Multipollutant Approach. *Environ Sci Technol.* 2016 Dec 20;50(24):13529-13538.

Ashford NA, Miller CS. Low-level chemical exposures: A challenge for science and policy. *Environ Sci Tech* 32:508-509, 1998.

Basterrechea M, Lertxundi A, Iñiguez C, Mendez M, Murcia M, Mozo I, Goñi F, Grimalt J, Fernández M, Guxens M; INMA project. Prenatal exposure to hexachlorobenzene (HCB) and reproductive effects in a multicentre birth cohort in Spain. *Sci Total Environ.* 2014 Jan 1;466-467:770-6.

Bergman Å, Andersson AM, Becher G, van den Berg M, Blumberg B, Bjerregaard P, Bornhag CG, Bornman R, Brandt I, Brian JV, Casey SC, Fowler PA, Frouin H, Giudice LC, Iguchi T, Hass U, Jobling S, Juul A, Kidd KA, Kortenkamp A, Lind M, Martin OV,

Muir D, Ochieng R, Olea N, Norrgren L, Ropstad E, Ross PS, Rudén C, Scheringer M, Skakkebaek NE, Söder O, Sonnenschein C, Soto A, Swan S, Toppari J, Tyler CR, Vandenberg LN, Vinggaard AM, Wiberg K, Zoeller RT. Science and policy on endocrine disrupters must not be mixed: a reply to a "common sense" intervention by toxicology journal editors. *Environ Health*. 2013 Aug 27;12:69.

Birks L, Casas M, Garcia AM, Alexander J, Barros H, Bergström A, Bonde JP, Burdorf A, Costet N, Danileviciute A, Eggesbø M, Fernández MF, González-Galarzo MC; Regina Gražulevičienė, Hanke W, Jaddoe V, Kogevinas M, Kull I, Lertxundi A, Melaki V, Andersen AN, Olea N, Polanska K, Rusconi F, Santa-Marina L, Santos AC, Vrijkotte T, Zugna D, Nieuwenhuijsen M, Cordier S, Vrijheid M. Occupational Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Birth Weight and Length of Gestation: A European Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*. 2016 Nov;124(11):1785-1793.

Botella B, Crespo J, Rivas A, Cerrillo I, Olea Serrano MF, Olea N. Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environmental Research*. 2004. 96: 34- 40.

Briz V, Molina-Molina JM, Sánchez-Redondo S, Fernández MF, Grimalt JO, Olea N, Rodríguez-Farré E, Suñol C. Differential estrogenic effects of the persistent organochlorine pesticides dieldrin, endosulfan, and lindane in primary neuronal cultures. *Toxicol Sci*. 2011 Apr;120(2):413-27

Campoy C, Jimenez M, Olea-serrano MF, Moreno Frias M, Cañabate F, Olea N, Bayes R, Molina-Font JA. Analysis of organochlorine pesticides in human milk: preliminary results. *Early Human Development* 2001. 65: 183-190.

Carson R. *A Silent Spring*. Houghton Mifflin Company, 1962.

Castaño-Vinyals G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Martín V, Llorca J, Moreno V, Altzibar JM, Ardanaz E, de Sanjosé S, Jiménez-Moleón JJ, Tardón A, Alguacil J, Peiró R, Marcos-Gragera R, Navarro C, Pollán M, Kogevinas M; MCC-Spain Study Group. Population-based multicase-control study in common tumors in Spain (MCC-Spain): rationale and study design. *Gac Sanit*. 2015 Jul-Aug;29(4):308-15.

Cerrillo I, Granada A, MJ López-Espinosa, Olmos B, Jimenez M, Araque P, Olea N, Olea-Serrano MF. Endosulfan and their metabolites in fertile women, placenta, cord blood and human milk. *Environmental Research*. 2005. 98: 233-239.

Colborn T, Clement C, eds. *Chemically induced alterations in sexual and functional development: The wildlife/human connection*. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishing, 1992.

Colborn T, Vom Saal FS, Soto AM. 1993. Developmental effects of endocrine disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives*. Oct;101(5):378-84.

Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effect of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 101:378-384,1993.

Davis DL, Bradlov HL, Woff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H. Medical Hypothesis: Xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect* 101:372-277,1993.

Delgado Cobos P, Vázquez Prieto C, Ledesma Díaz MJ. Evaluación de la exposición dérmica y respiratoria a endosulfán y captan en invernaderos. *Salud y Trabajo*, 103:20-26,1994.

Espigares M, Coca C, Fernández-Crehuet M, Moreno O, Bueno A, Gálvez R. Pesticide concentrations in the waters from a section of the Guadalquivir river basin, Spain. *Environ Toxicol water Qual* 12:249-256, 1997.

European Commission. Commission Staff Working Document. Impact assessment. Defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the plant protection products regulation and biocidal products regulation. Mainreport. Brussels, 15.6.2016 SWD (2016) 211 final.

Fernández M.F., Pedraza, V., Olea, N. Estrogens in the Environment: Is there a breast cancer connection? *Cáncer J.* 11:11-17, 1998.

Fernandez MF, Kiviranta H, Molina-Molina JM, Laine O, Lopez-Espinosa MJ, Vartiainen T, Olea N. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and hydroxy-PCBs in adipose tissue of women in Southeast Spain. *Chemosphere.* 2008 Apr;71 (6):1196-205.

Fernández MF, Olea N. Endocrine disruptors. Is there sufficient evidence to act? *Gac Sanit.* 2014 Mar-Apr;28(2):93-5.

Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, Cruz M, Olea-Serrano F, Olea N. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2007 Dec;115 Suppl 1(Suppl 1):8-14.

Fernandez MF, Parera J, Arrebola JP, Marina LS, Vrijheid M, Llop S, Abalos M, Tardon A, Castaño A, Abad E, Olea N. Levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls in placentas from the Spanish INMA birth cohort study. *Sci Total Environ.* 2012

Fernandez MF, Pumarega J, Porta M, Molina-Molina JM, Arrebola JP, Olea N. Changes in the total effective xenoestrogen burden (TEXB) of breast cancer patients during an 18-month post-surgical follow-up. *Reprod Toxicol.* 2017 Apr;69:212-220.

Fernández-Rodríguez M, Arrebola JP, Artacho-Cordón F, Amaya E, Aragones N, Llorca J, Perez-Gomez B, Ardanaz E, Kogevinas M, Castano-Vinyals G, Pollan M, Olea N. Levels and predictors of persistent organic pollutants in an adult population from four Spanish regions. *Sci Total Environ.* 2015 Dec 15;538:152-61.

Freire C, Amaya E, Fernández MF, González-Galarzo MC, Ramos R, Molina-Molina JM, Arrebola JP, Olea N. Relationship between occupational social class and exposure to organochlorine pesticides during pregnancy. *Chemosphere.* 2011 Apr;83(6):831-8.

Ganzleben C, Antignac JP, Barouki R, Castaño A, Fiddicke U, Klánová J, Lebreit E, Olea N, Sarigiannis D, Schoeters GR, Sepai O, Tolonen H, Kolossa-Gehring M. Human biomonitoring as a tool to support chemicals regulation in the European Union. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 Mar;220(2 Pt A):94-97.

García AM, Fletcher T, Benavides FG: Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol* 149:64-74, 1999.

García Repetto R, Soria ML, Giménez MP, Menendez M, repetto M. Deaths from pesticide poisoning in Spain from 1991 to 1996. *Veterinary Human toxicol* 40:166-168, 1998.

García Rodríguez J, García Martín M, Nogueras Ocaña M, Luna del Castillo JD, Olea Serrano N, Lardelli Claret P.: Exposure to xenoestrogens and chrysochloridism: Geographic evidence of a possible association. *Environ. Health Perspect.* 104:1.090-1.095, 1996.

González-Alzaga B, Lacasaña M, Hernández AF, Arrebola JP, López-Flores I, Artacho-Cordón F, Bonde JP, Olea N, Aguilar-Garduño C. Serum concentrations of organochlorine compounds and predictors of exposure in children living in agricultural communities from South-Eastern Spain. *Environ Pollut.* 2018 Jun;237:685-694.

Groome H. Investigación agropecuaria y agricultura sustentable: Algunos interrogantes. En: Genes en el laboratorio y en la fábrica. A. Duán, J Riechmann eds. Trotta Editorial, Madrid 1998, pp 141-152.

Guía de alimentos disruptores. Residuos de plaguicidas con capacidad de alterar el sistema endocrino. Informe Directo a tus hormonas. *Ecologistas en Acción* 2020

Ibarluzea JM, Fernandez MF, Santa Marina L, Olea Serrano MF, Rivas AM, Aurrekoetxea J, Exposito J, Lorenzo M, Torne P, Laguna J, Pedraza V, Olea N. The combined effect of environmental estrogens and the risk of breast cancer. *Cancer Causes and Control.* 2003. (15):591-600.

Ibn Luyun: Tratado de Agricultura. Eguaras Ibáñez J. Eds. Patronato de la Alhambra y Generalife. Granada 1988.

Jobling S, Sumpter JA. Detergent components in sewage effluent are weakly estrogenic to fish: An in vitro study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) Hepatocytes. *Aquatic Toxicol* 27:361-72, 1993.

Kortenkamp A, Faust M, Scholze M, Backhaus T. 2007. Low-level exposure to multiple chemicals: reason for human health concerns? *Environmental Health Perspective*. Dec; 115 Suppl 1:106-14.

La alimentación y la agricultura. En "Recursos Mundiales. La guía Global del Ambiente". Ángel Muñoz ed. Ecoespaña. Ministerio de Ambiente, Madrid. 1997, pp 245-271.

Lopes B, Arrebola JP, Serafim A, Company R, Rosa J, Olea N. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) concentrations in maternal and umbilical cord serum in a human cohort from South Portugal. *Chemosphere*. 2014 Nov; 114:291-302.

Lopez-Espinosa MJ, Granada A, Carreno J, Salvatierra M, Olea-Serrano F, Olea N. Organochlorine Pesticides in Placentas from Southern Spain and Some Related Factors. *Placenta*. 2007. 28(7):631-8.

Lopez-Espinosa MJ, Kiviranta H, Araque P, Ruokojärvi P, Molina-Molina JM, Fernandez MF, Vartiainen T, Olea N. Dioxins in adipose tissue of women in Southern Spain. *Chemosphere*. 2008 Oct; 73(6):967-71.

Lopez-Espinosa MJ, Lopez-Navarrete E, Rivas A, Fernandez MF, Nogueras M, Campoy C, Olea-Serrano F, Lardelli P, Olea N. Organochlorine pesticide exposure in children living in southern Spain. *Environ Res*. 2008 Jan; 106(1):1-6.

Mariscal-Arcas M, Lopez-Martinez C, Granada A, Olea N, Lorenzo-Tovar ML, Olea-Serrano F. Organochlorine pesticides in umbilical cord blood serum of women from Southern Spain and adherence to the Mediterranean diet. *Food Chem Toxicol*. 2010 May; 48(5):1311-5

Mercado LA, Freille SM, Vaca-Pereira JS, Cuellar M, Flores L, Mutch E, Olea N, Arrebola JP. Serum concentrations of p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane (p,p'-DDE) in a sample of agricultural workers from Bolivia. *Chemosphere*. 2013 Jun; 91(10):1381-5.

Muñiz S, Gonzalvo P, Valdehita A, Molina-Molina JM, Navas JM, Olea N, Fernández-Cascán J, Navarro E. Ecotoxicological assessment of soils polluted with chemical waste from lindane production: Use of bacterial communities and earthworms as bioremediation tools. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2017 Nov; 145:539-548.

Mustieles V, Fernández MF, Martín-Olmedo P, González-Alzaga B, Fontalba-Navas A, Hauser R, Olea N, Arrebola JP. Human adipose tissue levels of persistent organic pollutants and metabolic syndrome components: Combining a cross-sectional with

- a 10-year longitudinal study using a multi-pollutant approach. *Environ Int.* 2017 Jul;104:48-57.
- Olea N, Barba A., Lardelli P, Rivas A, Olea-Serrano MF., Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. *Toxicol. Industrial Health* 15:151-158, 1999.
- Olea N, Fernandez MF. Chemicals in the environment and human male fertility. *Occup Environ Med.* 2007 Jul;64(7):430-1.
- Olea N, Fernandez MF. Chemicals in the environment and human male fertility. *Occupational and Environmental Medicine.* 2007. 64(7):430-1.
- Olea N, Molina MJ, García-Martin M, Olea-Serrano MF: Modern agricultural practices: The human price. En: *Endocrine disruption and Reproductive effects in Wildlife and Humans.* Soto, A.M., Sonnenschein, C. Y Colborn, T. Eds. *Comments in Toxicology*, 1996, 455-474.
- Olea N, Pazos P, Expósito J.: Inadvertent exposure to xenoestrogens. *Eur. J. Cáncer Preven.* 7:17-23, 1998.
- Olea N. Health effects of pesticides. En: *The International Conference on Regulatory Issues in crop protection and their implications for the Food Supply.* Shuman JM ed. Boston, 1997, 38-40. · Olea N, Olea-Serrano MF: Estrogens and the environment. *Cáncer Prevention J.* 5:1-6, 1996.
- Parrón T, Hernández AF, Pla A, Villanueva E. Clinical and biochemical changes in greenhouse sprayers chronically exposed to pesticides. *Hum Exp Toxicol* 15:957-963, 1996.
- Parrón T, Hernández AF, Villanueva E: Increased risk of suicide with exposure to pesticides in an intensive agricultural area. A 12-year retrospective study. *Forensic Sci Int* 17:56-63, 1996.
- Pastor-Barriuso R, Fernández MF, Castaño-Vinyals G, Whelan D, Pérez-Gómez B, Llorca J, Villanueva CM, Guevara M, Molina-Molina JM, Artacho-Cordón F, Barriuso-Lapresa L, Tusquets I, Dierssen-Sotos T, Aragonés N, Olea N, Kogevinas M, Pollán M. Total Effective Xenoestrogen Burden in Serum Samples and Risk for Breast Cancer in a Population-Based Multicase-Control Study in Spain. *Environ Health Perspect.* 2016 Oct;124(10):1575-1582.
- Porta M, Puigdomènech E, Ballester F, Selva J, Ribas-Fitó N, Domínguez-Boada L, Martín-Olmedo P, Olea N, Llop S, Fernández M. 2008. [Studies conducted in Spain on concentrations in humans of persistent toxic compounds]. *Gaceta Sanitaria.* MayJun;22(3):248-66.
- Porta M, Puigdomènech E, Gasull M, Bosh M. 2009. Distribución de las concentraciones séricas de compuestos orgánicos persistentes (COPs) en una

muestra representativa de la población general de Cataluña. Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña, IMIM y Universidad Autónoma de Barcelona.

Puertas R, Lopez-Espinosa MJ, Cruz F, Ramos R, Freire C, Pérez-García M, Abril A, Julvez J, Salvatierra M, Campoy C, Olea N. Prenatal exposure to mirex impairs neurodevelopment at age of 4 years. *Neurotoxicology*. 2010 Jan;31(1):154-60.

Samo W. Pesticides and agriculture: Industry perspective. En: *The International Conference on Regulatory Issues in crop protection and the implications for the Food Supply*. Shuman JM ed. Boston, 1997, 35-36.

Skinner MK, Guerrero-Bosagna C. 2009. Environmental signals and trans-generational epigenetics. *Epigenomics*. Oct;1(1):111-117.

Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C. The pesticides endosulfan, toxaphene and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen sensitive cells. *Environ Health Perspect* 102:380-383, 1994.

Statement from the work session on health effects of contemporary-use pesticides: The wildlife/human connection. *Toxicol Industrial Health* 15:1-5, 1999.

Stéphane Horel and Corporate Europe Observatory. Unhappy meal. The European Food Safety Authority's independence problem. CEO: October 2013.
<http://corporateeurope.org/food-and-agriculture/efsa>

Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vomSaal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. 2012. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Review*. Jun;33(3):378-455.

Vidal JLM, González FJE, Glass CR, Galera MM, Cano MLC. Analysis of lindane, alpha, endosulfan, beta-endosulfan and endosulfan sulfate in greenhouse air by gas chromatography. *J Chromatography A* 765:99-108, 1996.

Vilahrur N, Bustamante M, Byun HM, Fernandez MF, Santa Marina L, Basterrechea M, Ballester F, Murcia M, Tardón A, Fernández-Somoano A, Estivill X, Olea N, Sunyer J, Baccarelli AA. Prenatal exposure to mixtures of xenoestrogens and repetitive element DNA methylation changes in human placenta. *Environ Int*. 2014 Oct;71:81-7

Vilahrur N, Bustamante M, Morales E, Motta V, Fernandez MF, Salas LA, Escaramis G, Ballester F, Murcia M, Tardon A, Riaño I, Santa-Marina L, Ibarluzea J, Arrebola JP, Estivill X, Bollati V, Sunyer J, Olea N. Prenatal exposure to mixtures of xenoestrogens and genome-wide DNA methylation in human placenta. *Epigenomics*. 2016 Jan;8(1):43-54.

Vom Saal FS and others. Chapel Hill Bisphenol A Expert Panel Consensus Statement: Integration of Mechanisms, Effects in Animals and Potential to Impact Human Health at Current Levels of Exposure. *Reproductive Toxicology*. 2007. 24(2):131-8.

vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Crain DA, Crews D, Guidice LC, Hunt PA, Leranath C, Myers JP, Nadal A, Olea N, Padmanabhan V, Rosenfeld CS, Schneyer A, Schoenfelder G, Sonnenschein C, Soto AM, Stahlhut RW, Swan SH, Vandenberg LN, Wang HS, Watson CS, Welshons WV, Zoeller RT. Flawed experimental design reveals the need for guidelines requiring appropriate positive controls in endocrine disruption research. *Toxicol Sci*. 2010 Jun;115(2):612-3.

Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE: Cryptorchidism and hypospadias in sons of gradeners and farmers. *Environ Health Perspect* 106:793-796, 1998.

WHO/UNEP. State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012. An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO. 2013 ISBN: 978 92 4 150503

Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood levels of organochlorines residues and the risk of the breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 85:648-652, 1993.

Todos podemos crear valor socioeconómico y ambiental en la cadena alimentaria si en nuestras decisiones tenemos en cuenta la salud de las personas y la sostenibilidad de los ecosistemas. Desde Alimentta nos sumamos a este desafío aportando conocimiento experto, desde un enfoque interdisciplinar y adecuado a nuestro entorno mediterráneo.

Una lección mal aprendida: la exposición humana a pesticidas disruptores endocrinos (EDC) y sus consecuencias para la salud

Nicolás Olea Serrano, Universidad de Granada

Abril 2019

www.alimentta.com

info@alimentta.com

[@alimentta](https://www.instagram.com/alimentta)

Con la colaboración de

