

# Componentes químicos medioambientales y fertilidad

Las primeras noticias llegaron a finales de los años setenta. Existía cierta preocupación por la presencia de estrógenos en el medio ambiente. Posteriormente se ha ampliado el número de casos de anomalías en la fertilidad de especies animales, especialmente de vida acuática, atribuidos a la actividad de sustancias presentes en el medio ambiente. De manera más generalizada se ha podido constatar el origen xenobiótico de faltas de coordinación hormonal en vertebrados: peces, anfibios, aves y mamíferos, que llevan de una manera u otra a una reducción de la fertilidad de las diferentes especies, sin que quede ni mucho menos excluida la propia raza humana.

## INTRODUCCION

En las publicaciones originales y en las revisiones se suele hablar de "endocrine disrupters", término poco preciso, ampliamente aceptado en la literatura acerca del tema. Al igual que en los años sesenta, un libro se ha encargado de aumentar la sensibilidad popular y ha facilitado que el tema sea motivo de noticias en los medios de comunicación y que se inicien ya decisiones a nivel político. Se han levantado voces autorizadas para paliar y frenar el progreso de los efectos, reclamando que se proceda a la comprobación de la actividad de todas las sustancias químicas empleadas en cualquier aplicación: fármacos, productos agroquímicos, aditivos alimentarios, monómeros y aditivos de materiales poliméricos, detergentes, o cualquier clase de productos industriales, ya sean intermedios o secundarios. En cualquier caso, el interés científico del tema se traduce en numerosos trabajos originales y un gran número de revisiones, Los efectos que han despertado la

alarma, expuestos aquí de manera sucinta, son la disminución de la densidad de espermatozoides en el semen humano, paralela al parecer al aumento de defectos congénitos del aparato reproductor en niños y de casos de cáncer testicular, y la observación de un creciente número de deficiencias o de malformaciones en el aparato reproductor de animales de ambos sexos en diversas especies, especialmente de vida acuática. Se ha incluido como hipótesis en el mismo conjunto de efectos el incremento en el número de afecciones de cáncer de mama.

Si bien no se puede por menos de aceptar que la alarma está perfectamente fundamentada, la situación resulta en el presente momento bastante confusa, si es contemplada con objetividad científica. Gran parte de esta confusión tiene su origen en la falta de una metodología adecuada y unánime.

La confusión empieza ya en los mismos datos que revelan la existencia de las anomalías. Por ejemplo, existen informes totalmente contradictorios acerca de la oligospermia del semen humano: en tanto investigadores daneses y franceses encontraron descensos de hasta un 48 % al comparar valores desde 1938 hasta 1990, estudios parecidos en Finlandia no apreciaron diferencias. En Estados Unidos no se hallaron diferencias en función de los años cuando se tomaron como base ciudadanos de Nueva York, pero sí aparecieron unas grandes diferencias entre los valores de esta ciudad y los de California. Algo parecido se da en cuanto a la frecuencia de las anomalías en los animales acuáticos, ya que su

localización proporciona pistas que no siempre son confirmadas en situaciones que podrían suponerse equivalentes, ni siempre son ampliables a especies diferentes. Tampoco está bien definido cuál tiene que ser el procedimiento para el establecimiento de la actividad de una determinada sustancia exógena. El efecto correspondiente a esta actividad puede deberse a una alteración en el nivel de las hormonas sexuales en la sangre o en la acción subsiguiente de estas hormonas. El

efecto puede darse así en la producción de la hormona, en su secreción, transporte, metabolismo o eliminación, junto, claro está, a la propia interacción con el receptor correspondiente, y los efectos inmediatos o subsiguientes que derivan de esta interacción. Una perfecta calificación y valoración cuantitativa del agente exógeno requiere conocer con precisión en qué punto o momento ocasiona su efecto desregulador: el mecanismo de su acción. Resulta bastante simple realizar ensayos de actividad ante los receptores sobre los que actúan los propios estrógenos o andrógenos, según sea el caso; de hecho existen numerosos trabajos basados en el empleo de estas técnicas. Pero esto no significa que las sustancias objeto del estudio lleguen en la realidad a estos centros en los animales a los que pueden afectar, o que su interferencia en el equilibrio hormonal tenga lugar precisamente en esta interacción y no en cualquiera de los otros momentos del complicado mecanismo del sistema endocrino. Los ensayos *in vivo* para la constatación de existencia de una



Ramón Mestre  
Catedrático de Química  
Orgánica, Universitat de  
València

alteración por una sustancia exógena pueden tener en cuenta la morfología de los órganos sexuales masculinos y femeninos, o el desarrollo más allá de lo habitual de órganos o caracteres propios del sexo contrario. En animales ovíparos una acción de carácter estrogénico se pone de manifiesto con frecuencia por la observación de la vitalogenina, proteína del huevo, en machos.

Estos ensayos *in vivo*, ofrecen la dificultad añadida de tener que acertar en el método y el momento en que se debe aplicar la sustancia, cosa que no resulta obvia, al poder depender el efecto, entre otros factores, de los ciclos propios del sistema endocrino y de la existencia en éste de mecanismos de autorregulación. Por otra parte las conclusiones a que conducen los ensayos *in vivo* con una determinada especie, no son siempre transferibles a otras especies y, con cierta frecuencia, pueden manifestarse no a corto plazo sino en las fases adultas a partir de la pubertad, como ya ocurrió en su momento con la aplicación del dietilestilbestrol como estrógeno. Para mayor complicación, aun en ensayos *in vitro*, es frecuente observar que las respuestas a las variaciones de concentración no son lineales. La situación metodológica resulta así mucho más compleja que en la realización de ensayos, por ejemplo, de actividad cancerígena, en los que unas células cultivadas pueden ser sometidas a la acción de la sustancia a concentraciones elevadas, con posibilidad de extrapolación de los resultados a la previsión de los efectos de concentraciones más próximas a las que puedan darse en la realidad. Las dificultades pueden ser todavía mayores cuando se crea la sospecha de existencia de efectos sinérgicos. Para mayor complicación, existen datos que muestran la existencia de sustancias inactivas *in vitro*, pero activas *in vivo*.

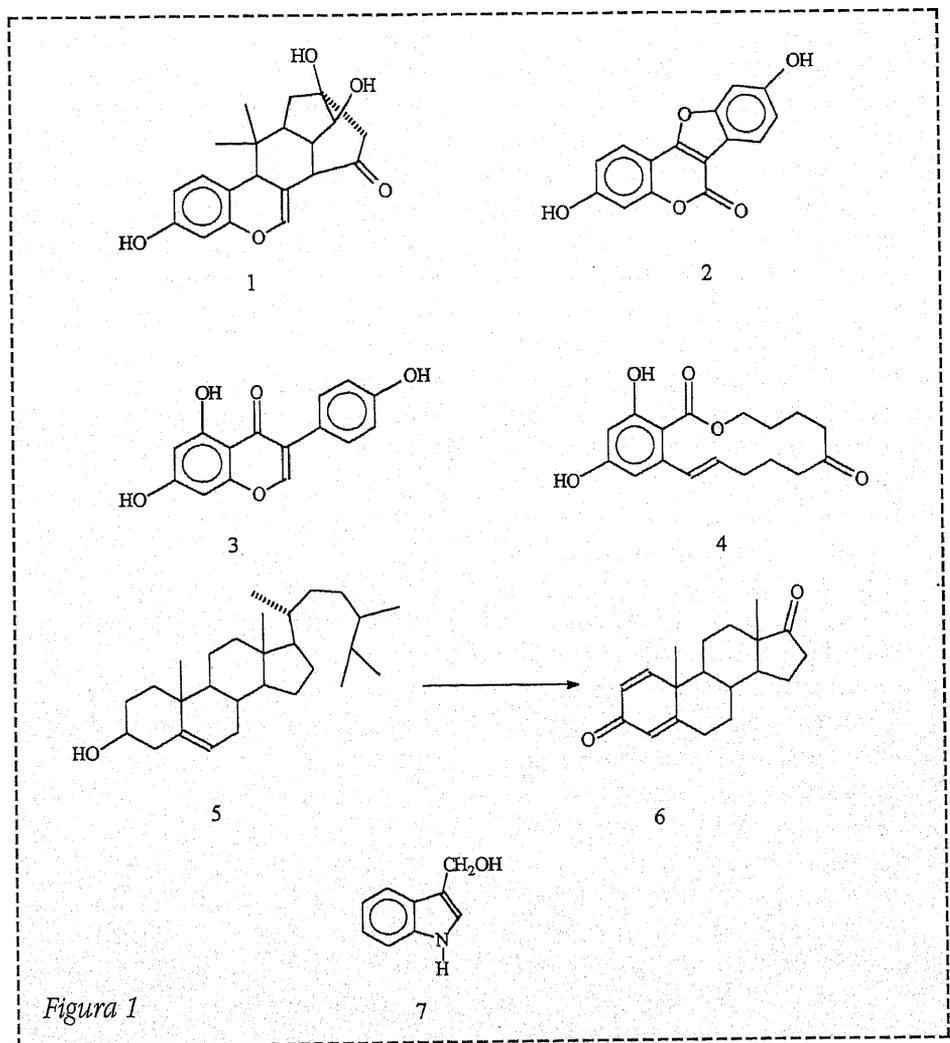
La mayor parte de los trabajos originales acerca del tema son de carácter metodológico, pero ya son frecuentes los estudios sobre la evaluación del riesgo ecológico. Puede

valer la pena mencionar aquí que en la evaluación del riesgo de los efectos nocivos que puede comportar una sustancia presente en el medio ambiente en la fertilidad de las diversas especies, no es suficiente con tener los datos de su actividad en laboratorio, ni tampoco del contenido de la sustancia en un río, lago, o sedimentos, ya que hay que considerar también la posibilidad de su bioacumulación, como ya se pudo comprobar en su momento con la escasa toxicidad aguda del DDT en animales superiores, que resultaba notablemente incrementada por su acumulación en los órganos del animal.

Ante estas dificultades metodológicas y, dada la íntima relación entre los efectos opuestos de estrógenos y andrógenos, las sustancias exógenas que de alguna manera u otra alteran la fertilidad de especies animales, suelen aparecer con la calificación de

estrógenos, antiestrógenos o antian-drógenos, en tanto no es conocido el mecanismo de su acción. Se suele hablar así de estrógenos cuando las anomalías que se observan tienen relación con deficiencias en el sistema reproductor en individuos machos o cuando se observan en las hembras efectos asociados normalmente a cantidades excesivas de estrógenos. Naturalmente los trabajos que van apareciendo en los últimos años van delimitando mejor la calificación de cada sustancia activa.

Una aclaración, que puede no resultar superflua aquí, es que la acción de los productos capaces de afectar el sistema reproductor de animales y de los seres humanos, debe producirse principalmente en las fases embrionarias, larvarias o infantiles de los animales afectados en lo que se refiere a malformaciones en los órganos. Por otra parte, parece claro que las dos rutas fundamentales para



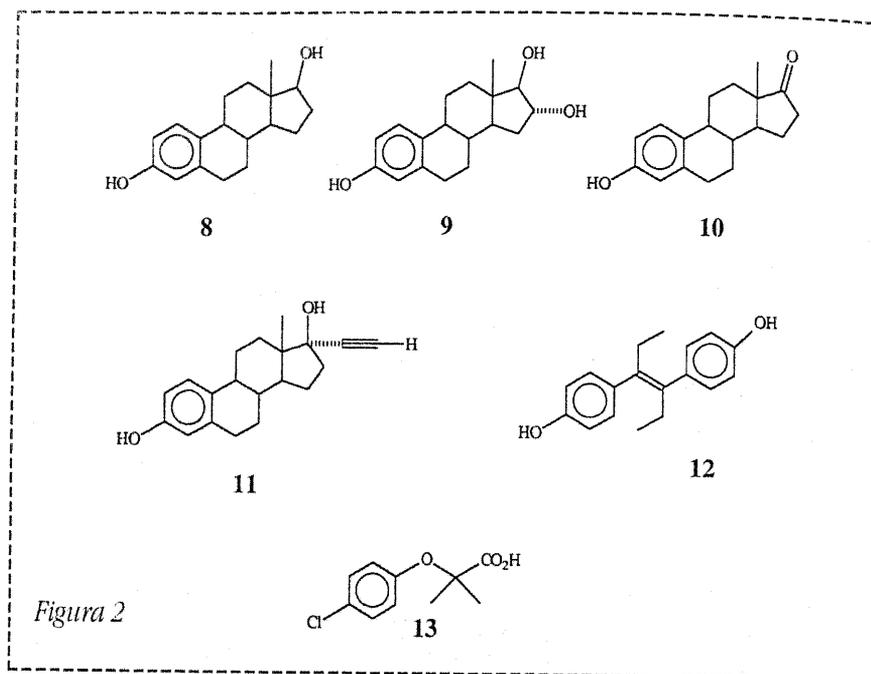
la exposición a estas sustancias son la alimentación y el agua ingerida.

En una revisión divulgativa como la presente, parece lógico que, se haga mención en primer lugar de las sustancias exógenas naturales, que pueden formar parte habitual u ocasional de la dieta alimenticia, para pasar luego a las xenobióticas, o de síntesis. Dentro de estas últimas se consideran primeramente aquellas que están íntimamente relacionadas con las hormonas naturales; es decir las que tienen una aplicación relacionada con las propias hormonas, para pasar luego a otros fármacos, y después a las sustancias empleadas por cualquier razón y a las de cualquier otro origen antropogénico.

### SUSTANCIAS NATURALES QUE AFECTAN LA FERTILIDAD

Naturalmente este breve comentario se ciñe a las sustancias naturales que pueden afectar a la fertilidad al ser ingeridas de forma más o menos regular por los animales o por el hombre. Es conocida la existencia de fitoestrógenos, algunos de los cuales pueden formar parte de la dieta alimenticia, con la posibilidad entonces de afectar a los embriones en el periodo de gestación o a los animales ya nacidos en fase larvaria o infantil, previamente al desarrollo de los órganos sexuales y de los caracteres sexuales secundarios. Algunos ejemplos de fitoestrógenos (Figura 1) pueden ser el mirestrol **1**, el cumestrol **2** o la genisteína **3**, procedentes de plantas superiores, o la zearalenona **4**, una micotoxina. Aunque el mirestrol es el más activo de estos fitoestrógenos, la genisteína puede resultar más perjudicial, debido a que se encuentra en la soja, materia básica de alimentación infantil.

El  $\beta$ -sitosterol **5** es uno de los fitosteroles frecuentes en aceites vegetales, como el del maíz o el del algodón, y puede ser así ingerido en productos derivados de estos aceites. Por otro lado, este esteroide es empleado en tratamientos para la



reducción de grasas en cantidades de hasta 10 g/d, y se encuentra también en los efluentes de las papeleras y de las industrias de grasas y aceites. No es de extrañar entonces que el  $\beta$ -sitosterol haya sido detectado en los efluentes de plantas depuradoras de aguas urbanas en cantidades de 400 ng/L, y de 20 a 50 ng/L en ríos alemanes. El  $\beta$ -sitosterol es causa de preocupación como posible agente destabilizante de la fertilidad por su carácter ligeramente estrogénico. Sin embargo, a pesar del carácter estrogénico del producto, resultó inicialmente sorprendente que los efluentes de industrias papeleras de Florida mostraran efectos androgénicos en peces del género *Gambusia*. Esta aparente contradicción se ha explicado suponiendo que, de la misma forma que el  $\beta$ -sitosterol es utilizado para la preparación industrial del andrógeno androstadienona **6** por transformación microbiológica, en las aguas de desecho pueda tener lugar la misma u otra transformación parecida.

Entre los productos naturales se han detectado también sustancias con actividad antiestrogénica. Tal es el caso del 3-hidroximetilindol **7** y sus derivados. Estos compuestos se encuentran en concentraciones relativamente elevadas en las crucíferas, tales como la col, la coliflor

o las coles de Bruselas. Su actividad antiestrogénica y anticancerígena ha sido demostrada en ensayos con células cancerígenas y con ratas in vivo.

### FÁRMACOS PRESENTES EN EL MEDIO AMBIENTE

De las hormonas estrógenas, es bien conocido que el estradiol **8** (Figura 2), hormona primaria, actúa sobre el receptor correspondiente y que se transforma en las hormonas secundarias estriol **9** y estrona **10**, responsables de los caracteres femeninos secundarios. Ninguna de estas sustancias tiene significación ambiental ya que la más activa, el estradiol, no es excretado en cantidades significativas y las otras dos son mucho menos activas y rápidamente biodegradadas en el medio acuoso tras su excreción.

La utilización de fármacos que afectan a la fertilidad, aparte de otras implicaciones, puede resultar ambientalmente peligrosa cuando el efecto supera la meta pretendida en el animal o persona tratada y además se produce acumulación de la sustancia en el medio ambiente; puede entonces actuar sobre otros animales o personas. Dos ejemplos importantes a efectos de comparación son el etinilestradiol **11** y el dietilestilbestrol **12**. El primero es

empleado profusamente como componente estrogénico de preparados anticonceptivos de uso oral, en tanto que el segundo fue usado principalmente en las décadas de los cuarenta y cincuenta en el tratamiento de dificultades en la gestación, principalmente el aborto espontáneo. El etinilestradiol actúa sobre el receptor del estradiol **8**, pero, a diferencia del estradiol, no es metabolizado rápidamente. El etinilestradiol **11** se mantiene en el torrente sanguíneo hasta la formación de un glucurónido que permite su excreción. Ya en el medio acuoso, el glucurónido llega a ser hidrolizado, especialmente en medio ácido, con regeneración del esteroide libre, para el que la naturaleza no cuenta con un mecanismo rápido de biodegradación que evite su acumulación. Así por ejemplo, el etinilestradiol ha sido encontrado en cantidades de 20 ng/L y hasta 800 ng/L (diferencia seguramente debida a las dificultades metodológicas) en plantas depuradoras de aguas de alcantarillado, en tanto que en algunos ríos alemanes se han detectado cantidades de hasta 4 ng/L. El hecho de que diferentes ensayos en peces hayan demostrado que el etinilestradiol es activo ya a concentraciones que se cifran entre 1 y 10 ng/L, hacen de este esteroide sintético un posible peligro para la salud por simple ingestión de agua.

Debe tenerse en cuenta que el etinilestradiol **4** es un estrógeno más activo que el estradiol **1** en los seres humanos, que es asimilable de forma oral y que la concentración normal de estradiol en sangre en las niñas es de 0,6 ng/L y en los niños de 0,08 ng/L, cantidades muy inferiores así a las del etinilestradiol en algunas aguas de superficie.

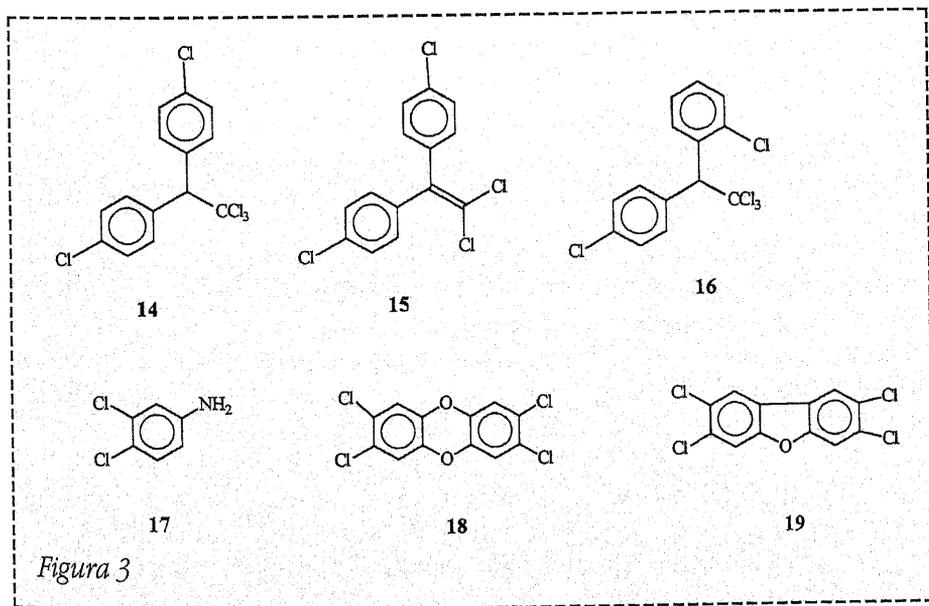
Con respecto al dietilestilbestrol **12**, los efectos estrogénicos fueron muy favorables en ensayos a corto tiempo y su empleo fue muy extendido hasta cundir la alarma ante la constatación de anomalías en hijas e hijos a partir de la pubertad. Entre otros efectos, reduce la fertilidad de las hijas y duplica en ellas la frecuencia de cáncer de mama. Entre los hijos varones se observaron anomalías genitales, pero no oligospermia. En la actualidad es empleado en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer de próstata y de algunos síntomas de la menopausia. A pesar de la gran actividad de este importante estrógeno y de coincidir en algunos de sus efectos con las malformaciones observadas en animales salvajes, su presencia no ha sido detectada en el medio ambiente, por lo que resulta una referencia frecuentemente citada, pero carente de significación como peligro ambiental.

Otra sustancia empleada como fármaco, si bien no por una acción relacionada con la fertilidad, es el

clofibrato, éster etílico del ácido clofíbrico **13**, un hipocolesterolémico, que provoca un descenso del contenido total de lípidos, del colesterol y de las  $\beta$ -lipoproteínas. El origen de la alarma acerca de este fármaco deriva de la detección del ácido clofíbrico en aguas superficiales en cantidades entre 7 y 180 ng/L. No está bien precisado todavía el riesgo ecotoxicológico asociado a la presencia del ácido clofíbrico en el agua, pero algunos ensayos han demostrado que una aplicación perinatal en ratas provoca cambios irreversibles en el comportamiento sexual de éstas una vez llegan a adultas.

## CONTAMINANTES AMBIENTALES DE ORIGEN INDUSTRIAL

Entre las sustancias contaminantes que pueden potencialmente afectar a la fertilidad de animales y humanos, el grupo que ha recibido más atención es el de los pesticidas, tanto insecticidas como herbicidas (Figura 3), aunque se han encontrado efectos producidos también por fungicidas. La base para la atribución de actividad estrogénica al DDT **14** se basa en datos de observación de malformaciones en los individuos machos de algunas especies de animales acuáticos en zonas profusamente tratadas antaño con este insecticida, y en las que estudios de contaminación han demostrado la existencia de cantidades de DDT y de DDE **15**, su producto de degradación parcial, que resulta altamente persistente (58 años de vida media). Esta atribución ha sido firmemente comprobada mediante estudios de la acción de estas sustancias en experimentos *in vitro* e *in vivo* con ratones. Dentro del progreso en la definición del modo de acción del compuesto, se ha demostrado que el DDE actúa ante el receptor androgénico y no ante el estrogénico, por lo que su acción debe ser calificada de antiandrogénica. En cambio el isómero o,p del DDT **16**, que se encuentra como impureza en el producto comercial, es el que ha



demostrado mayor acción estrogénica. Aunque la actividad de estos agentes contaminantes no es muy elevada, las concentraciones necesarias para mostrar su acción son inferiores a los niveles de bioacumulación que se observan en los animales que viven en ecosistemas contaminados por estos insecticidas. Levantaron cierto revuelo algunos datos que sugerían la existencia de efectos sinérgicos en mezclas de insecticidas organoclorados. Sin embargo, ensayos posteriores demostraron más claramente que tan solo se trataba de efectos aditivos debidos al diferente mecanismo de acción de cada insecticida.

Todos los insecticidas clorados, como el metoxiclor, o el endosulfan han sido estudiados y calificados como miméticos de las hormonas sexuales con un mayor o menor grado de actividad. Por ejemplo, cantidades subletales del endosulfan en el pez gato reducen los niveles de vitelogenina, mostrando así un carácter antiestrogénico.

Otros pesticidas que dan lugar a miméticos hormonales en el medio ambiente pueden ser los herbicidas de fenilurea, que son degradados a 3,4-dicloroanilina **17** en el sedimento y en el agua. Esta anilina es rápidamente asimilada por los peces, que la metabolizan a 3,4-dicloroacetanilida, que al parecer actúa como antiandrógeno.

En lo que se refiere a fungicidas, se han efectuado ensayos con patos en cautividad al aire libre con VITAVAX 200 FF y se ha apreciado que este producto causa por un lado en las hembras, una disminución en la función oogenética del ovario y por otro en los machos, un incremento en los testículos e hígado.

Íntimamente relacionadas con los pesticidas, las dioxinas, en particular y como ejemplo, la 2,3,7,8-tetraclorodioxina (TCDD) **18**, y los denominados furanos, como el 2,3,7,8-tetracloro dibenzofurano (TCDF) **19**, se forman como productos secundarios en las síntesis industriales de herbicidas, como el ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético o del fungicida y bactericida hexaclorofeno. La dioxina TCDD presenta un efecto inhibitor del estradiol. Curiosamente este efecto antiestrogénico tiene su repercusión

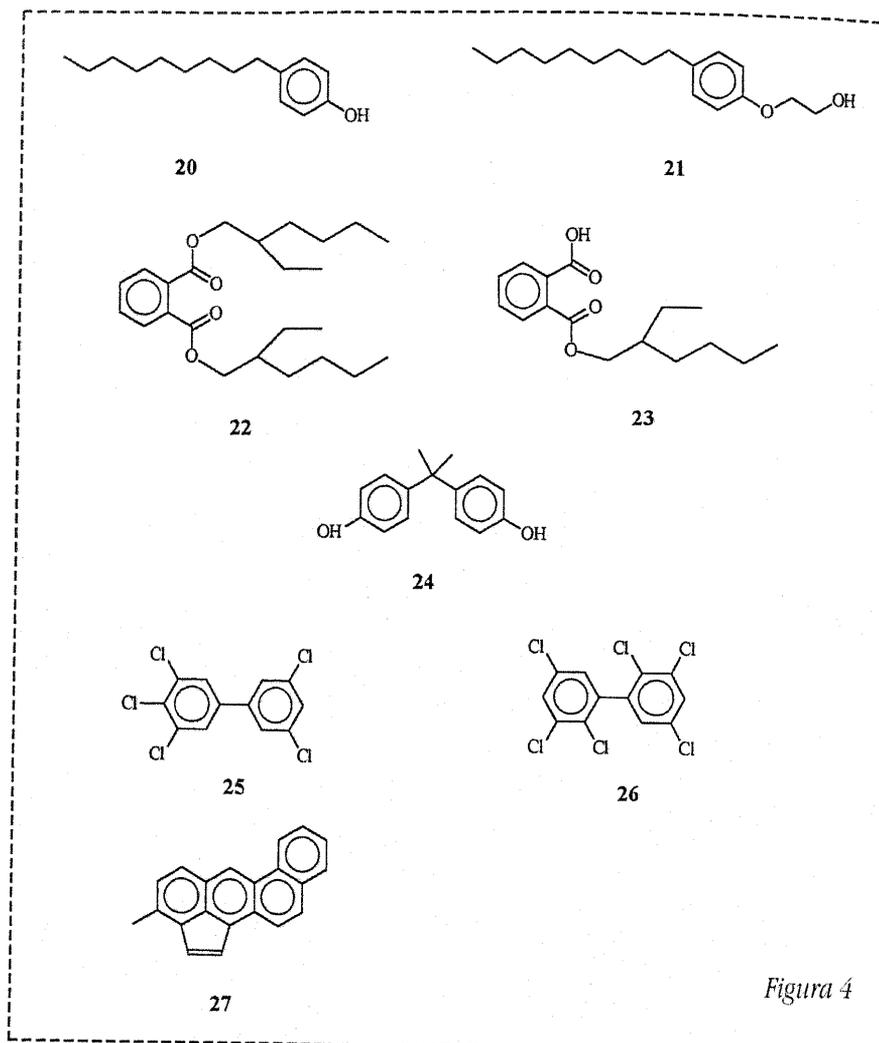


Figura 4

en un retraso en la aparición de tumores de mama en ratas tratadas con cancerígenos, en tanto que algunos estudios epidemiológicos demostraron que en las mujeres expuestas a la acción de la dioxina en el grave accidente de Seveso existía un número de tumores de mama notablemente inferior al habitual. Sin embargo, el TCDD es también un antiandrógeno, como demostraron algunos ensayos, en los que la aplicación de pequeñas cantidades de TCDD a ratas en estado de gestación, condujeron a deformaciones testiculares y posterior disminución de número de espermatozoides del semen en las crías machos.

Un ejemplo relacionado con los detergentes presentes en el medio ambiente, el nonilfenol **20** (Figura 4), al igual que otros alquilfenoles, es el resultado de la degradación de los alquilfenoletoxilatos **21** empleados como detergentes no iónicos, como

emulsionantes y humectantes. Los etoxilatos de la familia del nonilfenol son empleados en formulaciones como spermicidas y se ha demostrado recientemente que causan efectos propios de estrógenos, tanto *in vitro* como *in vivo*, posiblemente por hidrólisis con liberación del nonilfenol, que es al parecer la sustancia con capacidad de interacción con el receptor estrogénico. Aunque esta capacidad sea muy inferior a la del estradiol **8**, el nonilfenol es objeto de especial atención en numerosos estudios ecotoxicológicos debido a su elevada bioacumulabilidad.

A pesar de encontrarse con frecuencia y en cantidades relativamente elevadas, los ésteres del ácido ftálico usados como plastificantes no aparecen de manera muy frecuente entre las sustancias consideradas como ambientalmente peligrosas, si se considera tan solo su toxicidad aguda y biodrega-

dabilidad relativamente rápida. Sin embargo el ftalato de 2-etilhexilo **22**, un contaminante frecuente en aguas superficiales y en sedimentos, puede ser metabolizado al correspondiente monoéster **23** que, de acuerdo con ensayos *in vitro*, puede actuar como un mimético de hormona sexual.

También existe bastante preocupación por los efectos estrogénicos del bisfenol **24**, sustancia presente en polímeros y que constituye la base de materiales plásticos que incluyen, por ejemplo, rellenos dentales: Sin embargo sus efectos son apreciables al parecer tan solo con cantidades relativamente elevadas de producto.

Al hablar de los bifenilos policlorados comerciales (PCBs) se entiende que se trata de mezclas de productos con diverso grado de cloración y posición de los halógenos, que son empleados en condensadores, o como fluidos hidráulicos o térmicos, entre otros usos. Por su baja volatilidad y su uso en sistemas cerrados, no deberían pasar al medio ambiente, pero no resulta fácil evitar todas las fugas y presentan una gran movilidad ambiental, con lo que de hecho son detectados en el fondo de numerosos ríos y océanos. Es más, los PCBs tienden a bioacumularse, por lo que sus efectos sobre la vida animal resultan muy considerables. La actividad de los bifenilos policlorados en relación con la fertilidad ha causado algunos quebraderos de cabeza al mostrar actividades contrapuestas en función de la muestra empleada. Finalmente se ha podido distinguir

que los PCBs con posiciones orto libres, por ejemplo **25** actúan como antiestrogénos, posiblemente debido a la posibilidad de adquisición de una geometría plana, con lo que se asemejarían a un hidrocarburo aromático policíclico o a la dioxina. Por contra, los policlorobifenilos con sustituyentes en la posición orto, por ejemplo **26**, sin posibilidad de geometría plana, se enlazarían más fácilmente al receptor estrogénico y presentan de hecho actividad como estrogénos.

Otra clase de compuestos causantes de fuerte preocupación por su presencia universal en el medio ambiente es la de los hidrocarburos poliaromáticos (PAHs), por ejemplo el **27**, producidos por la combustión deficiente de hidrocarburos, y a los que se ha atribuido también actividad antiestrogénica. Existen suficientes estudios que permiten asegurar su actividad antagonista del estradiol en ratones y en peces.

Un tipo totalmente diferente de sustancia de la que existen datos suficientes para que se estudie la posibilidad de alternativas industriales son algunos organometálicos, tales como el tributilestaño, empleado como antimoho en pinturas para cascos de embarcaciones y que provoca anomalías en las hembras de los moluscos a causa de un incremento en el contenido de testosterona, según han revelado ensayos de laboratorio. También están en estudio algunos compuestos de plomo.

Entre los disolventes orgánicos se ha

atribuido a la dimetilformamida y al etilenglicol actividad inductora de formación de la vitalogenina, significando así un efecto de carácter estrogénico. Sin embargo, el autor cuyo trabajo indujo a esta atribución, ha aclarado que estos disolventes fueron simplemente empleados como vehículo para la aplicación de los estrogénos potenciales y que no se puede ni con mucho dar como probada su actividad.

## CONCLUSIÓN

Se ha querido mostrar en esta pequeña revisión divulgativa la importancia de un campo de sumo interés en la relación entre Química y Medio Ambiente. Resulta patente que nos hallamos ante unas demandas de investigación de carácter toxicológico, en las que se combinan las dificultades metodológicas para la evaluación del riesgo de las diversas sustancias, con el establecimiento del mecanismo de acción de cada una de ellas y la comprensión de la relación estructura-actividad. El progreso es suficientemente rápido y la delimitación de efectos y mecanismos aun en sus inicios, para que unos estudios aparezcan contradictorios con otros. Valga aquí y por ahora esta pequeña visión de un tema, del que en un próximo futuro encontraremos muchas referencias, y del que pueden emanar importantes medidas de orden legislativo, dada la enorme repercusión que puede tener en el futuro de las próximas generaciones.

**AQ**

## ALGUNAS REFERENCIAS DE INTERES

T.Corbom, F.vom Saal, P.Short, Editores, Princeton Sci.: Princeton, 1998  
 L.H.Keith, T.Johnston Editores, Environmental Endocrine Disruptors: A Handbook of property Data, Wiley, New York, 1997.  
 Kelce, W.C.R.; Stone, C.R.; Laws, S.C.; Gray, L.E.; Kemppainen, J.A. y Wilson, E.M., Persistent DDT Metabolite p,p'-DDE is a Potent Androgen Receptor Antagonist, Nature, 1995, 375, 1995.  
 Wiese, T.E.; Kelce, W.R., An Introduction to Environmental Oestrogens, Chem&Ind., 1997, 648.  
 Stahlschmidt-Allner, P.; Allner, B.; Römbke, J; y Knacker, T., Endocrine Disrupters in the Aquatic Environment, Environ.Sci&Pollut.Res. 1997, 4, 155.  
 Navas, J.M.; y Segner, H., Antiestrogenic Activity of Anthropogenic and Natural Chemicals, Environ.Sci&Pollut.Res. 1998, 5, 75.

P.M.Cambell, T.H.Hutchinson, Wildlife and endocrine disrupters: requirements for hazard identification, Environ.Toxicol.Chem., 1998, 17, 127.

J.Gascón, A.Oubina, D.Barceló, Detection of endocrine-disrupting pesticides by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): application to atrazine. TrAC, Trends Anal.Chem., 1997, 16, 554.

A.Rivas, N.Olea, F.Olea-Serrano, Human exposure to endocrine-disrupting chemicals: assessing the total estrogenic xenobiotic burden. TrAC Trends Anal.Chem., 1997, 16, 613.

T.M.Crisp, E.D.Clegg, R.L.Cooper, W.P.Wood, D.G.AndersonK.P.Baetcke, J.L.Hoffmann, M.S.Morrow, D.J.Rodier, J.E.Schaeffer, L.W.Touart, M.G.Zeeman, Y.M.Patel, Environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis, Environ.Health Perspect.Suppl. 1998, 106 11.