

Sustancias químicas y repercusión en salud: disruptores endocrinos

Mariana F. Fernández y Nicolás Olea

INTRODUCCIÓN

El entorno en el que se desarrolla la vida no es ajeno a la actividad del hombre. Desde el punto de vista medioambiental y humano se ha percibido que algunas de estas acciones tienen consecuencias negativas sobre el medio ambiente y, directa o indirectamente, sobre la salud humana. Quizás el ejemplo paradigmático sea el caso del empleo abusivo de productos químicos de síntesis, como fertilizantes y plaguicidas, que con frecuencia han contaminado suelos, acuíferos, animales e, incluso, el propio ser humano.

El ambiente físico y los seres vivos resultan fácilmente expuestos a las nuevas sustancias químicas, ya sea en el momento de su fabricación, a través de los procesos de distribución y uso o, por último, durante el proceso de degradación medioambiental de esas sustancias. En el transcurso de los últimos 150 años, el hom-

bre ha ido sintetizando muy diversos productos químicos con objeto de satisfacer las necesidades crecientes del desarrollo tecnológico y mejorar su calidad de vida. Desde el inicio de la Revolución Industrial, se estima en más de 120.000 los compuestos químicos sintetizados, siendo la media anual de incorporación de cerca de 2.000 nuevas sustancias.

Las consecuencias de la interacción entre los seres vivos y muchos de esos compuestos no son bien conocidas, pero se ha advertido sobre la peligrosidad de algunos de ellos y se han sugerido medidas precautorias para disminuir la exposición. Es cierto que el coste en salud no es bien conocido debido, de una parte, a la inespecificidad del efecto patológico y al tiempo de latencia transcurrido entre exposición y la manifestación de los síntomas, de otra, a la universalidad de la exposición que no permite identificar hoy día poblaciones libres del residuo de pesticidas.

Se ha sugerido que algunas de estas sustancias químicas que producen estos efectos lo hacen porque se comportan como hormonas, lo que significa que son capaces de incorporarse a los organismos vivos y alterar los mecanismos de actuación en los que participan las hormonas naturales. Entre las alteraciones sobre la salud animal que han sido detectadas se incluyen enfermedades en sistemas dependientes de las hormonas y alteraciones en el desarrollo. La preocupación por la incidencia creciente de este tipo de alteraciones ha atraído la atención de clínicos e investigadores que tratan de formular, con mayor o menor éxito, nuevas aproximaciones conceptuales en la etiología de la enfermedad.

DISRUPTORES ENDOCRINOS

La idea de que compuestos químicos con actividad hormonal puedan tener un efecto adverso sobre la salud humana y animal no es un tema nuevo. A comienzos de los años 60, Rachel Carson advirtió que ciertos productos químicos de síntesis utilizados para el control de las plagas agrícolas se habían difundido de tal manera por todo el planeta que estaban afectando de manera universal e inadvertida al equilibrio entre las especies. Carson no sólo describió el modo en el que la naturaleza se estaba impregnando con estos productos sino que, además, puso en evidencia cómo estas sustancias se iban acumulando en los organismos vivos, advirtiendo que los efectos no se manifestaban necesariamente de forma inmediata y/o drástica sino que permanecían latentes durante años, expresándose de forma tardía en generaciones posteriores. Las observaciones experimentales, los estudios en distintas especies animales y los datos de laboratorio no hicieron más que incrementar la preocupación por estos hechos y moti-

varon la celebración de la Conferencia “*Estrogens in the Environment*” en 1979, donde se constató la presencia medioambiental de sustancias que se comportaban como hormonas. Por aquel entonces no se tenía todavía mucha información sobre los efectos de estas sustancias sobre la salud humana. No fue hasta la siguiente Conferencia “*Estrogens the Environment II*” celebrada en 1985, cuando se presentaron datos que revelaban el efecto de los xenoestrógenos sobre el desarrollo humano. Se demostró, asimismo, la ubicuidad de estas sustancias y se presentó información sobre la variabilidad de su potencias como hormonas exógenas. En el verano de 1991 un grupo científicos, representando más de una docena de disciplinas, se reunieron en Wingspread (USA) para discutir la evidencia existente, concluyendo que *un gran número de sustancias químicas, sintetizadas por el hombre y liberadas al medio ambiente, así como algunas naturales, tienen efecto sobre el sistema endocrino del hombre y de los animales. Se trata de compuestos persistentes, organohalogenados y bioacumulables que incluyen algunos plaguicidas (fungicidas, herbicidas e insecticidas), ... compuestos de síntesis y algunos metales. Incluso se acuñó un nombre para este tipo de compuestos químicos, los cuales se conocen desde entonces con el nombre de disruptores endocrinos.*

Con posterioridad a la Conferencia de Wingspread, distintos trabajos de investigación han servido para sentar las bases conceptuales de la disrupción endocrina, definir la forma de aproximación científica más apropiada y la correcta evaluación de la importancia de los disruptores hormonales en la salud humana y de las especies animales. El término disruptor endocrino define hoy día a un grupo sustancias químicas de muy diferente origen, estructura y uso. Se trata de sustancias exógenas al organismo, naturales o sintéticas, que interfieren con la producción,

liberación, transporte, metabolismo, unión, acción biológica o eliminación de las hormonas responsables del mantenimiento de la homeostasis y regulación del desarrollo. En algunas ocasiones se trata de compuestos a los que los tests habituales de toxicidad no habían atribuido efecto importante alguno. Además, muchos de ellos presentan gran estabilidad e inercia para reaccionar químicamente, por lo que reúnen características óptimas para haber sido, y ser empleados, en grandes cantidades y con gran libertad sin protección medio ambiental especial. En otras ocasiones se trata de compuestos bien conocidos por su capacidad para acumularse y persistir en las cadenas tróficas, como es el caso de los conocidos y caracterizados COPs o contaminantes orgánicos persistentes, sobre los que sea han establecido medidas de control adecuadas.

Los efectos hormonales de los disruptores endocrinos pueden ser debidos a que: 1) mimetizan los efectos de hormonas endógenas, 2) antagonizan la acción normal de las hormonas, 3) alteran el patrón de síntesis y metabolismo de hormonas naturales, y/o 4) modifican los niveles de los receptores hormonales.

Se ha sugerido que los disruptores endocrinos presentan características particulares que los hacen distintos a otros tóxicos medioambientales y que condicionan cualquier aproximación a la relación de causalidad buscada entre exposición y enfermedad. Esta forma especial de toxicidad podría deberse a que: 1) el momento de la exposición es decisivo para determinar el carácter, la gravedad y la evolución posterior del efecto; los efectos son distintos sobre el embrión, el feto, el organismo perinatal o el adulto, si actúan durante un periodo crítico, como por ejemplo en los estadios tempranos de la vida, caracterizados por una rápida diferenciación celular y organogénesis, producen lesiones irreversibles; 2) los

efectos pueden no aparecer en el momento de la exposición; las consecuencias se manifiestan con mayor frecuencia en la progenie que en el progenitor expuesto; la exposición embrionaria puede tener consecuencias que no son evidentes hasta la madurez del individuo; el desarrollo anormal no se expresa necesariamente en el nacimiento; sus efectos pueden permanecer latentes durante años o hacerse patentes en la descendencia en lugar de en los individuos expuestos; 3) no existe un umbral de concentración preciso para el desarrollo del efecto toxicológico, o al menos, ese nivel de concentración es muy inferior al reconocido como límite de seguridad para otros aspectos toxicológicos distintos de la disrupción endocrina; 4) es posible la acción combinada de los disruptores que pueden adquirir al actuar conjuntamente un efecto paradójico, ya sea sinérgico, antagónico o simplemente aditivo.

COMPUESTOS QUÍMICOS CON ACTIVIDAD HORMONAL

Se han descrito hasta ahora más de 10 grupos de sustancias sintéticas, pertenecientes a diferentes familias químicas, que se comportan en modelos animales como los estrógenos naturales. Se trata de:

- Algunos bifenilos policlorados o PCBs, usados hasta hace poco en los transformadores eléctricos, como aceites refrigerantes o en la formulación de pesticidas.
- El grupo de los alquifenoles, (p. ej. nonifenol) utilizados en los detergentes industriales en forma de polietoxilatos, como espermicida, como aditivo en la fabricación del plástico, como agentes de secado o como humectantes en la formulación de pesticidas.
- Algunos ftalatos, (p. ej. n-butilftalato, benzibutilftalato) usados en la industria

del envasado de alimentos, tratamientos de suelos, antioxidantes alimentarios, y como aditivos en el plástico proporcionándole elasticidad, en productos tales como bolsas de transfusión de sangre, tetinas y mordedores infantiles.

- Bisfenol A y compuestos relacionados, empleados en la fabricación del plástico policarbonato (envases alimentarios y biberones), en resinas epoxi (en el interior de latas de conserva), selladores dentales y en la composición de pegamentos de uso habitual, entre otros.
- Compuestos organoclorados (p. ej. DDT y sus metabolitos, dieldrín, clordecona, toxafeno, endosulfán, o metoxicloro). Los cuatro primeros son plaguicidas ya prohibidos en la mayor parte de los países desarrollados; el endosulfán es un pesticida todavía en uso.

Muchos de estos compuestos referidos son sustancias con una toxicidad baja según los análisis tradicionales y han pasado todos los tests de seguridad biológica sin ningún problema.

FUENTES DE EXPOSICIÓN HUMANA A PLAGUICIDAS DISRUPTORES ENDOCRINOS

La mecanización y el uso de compuestos químicos ha supuesto un beneficio sustancial en la producción agrícola; así las cosechas se han visto incrementadas significativamente y las pérdidas en la producción se han reducido de forma espectacular. Por otra parte, es indudable el gran beneficio derivado del empleo de los plaguicidas en los programas de salud y en la lucha contra enfermedades transmitidas por vectores o con huéspedes intermediarios. El uso de plaguicidas en la agricultura, y especialmente en técnicas intensivas, es un caso de particular interés en lo referente a la exposi-

ción humana a sustancias químicas. Para la población general, los organismos internacionales, como la FAO y la OMS, han establecido los niveles máximos admisibles respecto a la ingestión del residuo de plaguicidas en base a la toxicidad del producto activo y a la proporción del alimento en la dieta normal. Una vez establecidos los niveles máximos admisibles, las autoridades nacionales son las encargadas de establecer una legislación apropiada y vigilar cuidadosamente los residuos de los plaguicidas mediante controles analíticos adecuados. Desafortunadamente, incluso cuando los plaguicidas se aplican estrictamente de conformidad con las prácticas agrícolas correctas, los residuos quedan en los alimentos, suelos y agua, y entran en la cadena alimentaria. En aquellos trabajos en los que se ha buscado expresamente la persistencia de los pesticidas organoclorados como contaminantes de alimentos, agua, aire o suelos, se ha puesto de manifiesto que hoy en día estos compuestos ocupan uno de los primeros lugares en cuanto a concentración y porcentaje de muestras positivas.

La exposición de los seres vivos a los pesticidas organoclorados es generalizada, ya que se encuentran repartidos por todo el mundo, como consecuencia de un empleo generalizado, debido a una baja degradabilidad y debido a que son transportados a otros lugares por el aire, el agua y a que se bioacumulan en la cadena trófica.

En los estudios de calidad del aire que se han realizado hasta el momento, se ha determinado la presencia de estos compuestos. De igual forma aparecen tanto en el agua como en el sedimento de los ríos analizados, de tal manera que autores como Espigares y sus colaboradores (1987) sugieren que las aguas del río Guadalquivir, por ejemplo, no son aptas para el consumo humano y que los sistemas de depuración actuales son ineficaces para eliminar el residuo de estos compuestos.

Durante los últimos años, ha merecido especial atención por parte de los científicos, el estudio de la exposición alimentaria a los pesticidas organoclorados disruptores endocrinos. En todos los trabajos realizados, la mayoría de las muestras no excedían los niveles permitidos impuestos por la UE; a pesar de ello, el problema está en que estos compuestos ingeridos mediante alimentos, agua, o aire, son persistentes y bioacumulables, lo que les da un carácter acumulativo y por tanto una vida media larga en los tejidos. Aunque las consecuencias a largo plazo de esta exposición no son bien conocidas, lo cierto es que las observaciones experimentales y los datos provenientes del mundo animal crean la atmósfera apropiada para pensar que el asunto es, cuando menos, digno de ser estudiado en profundidad.

REPERCUSIONES EN SALUD

Los riesgos asociados a los disruptores endocrinos dependen de los niveles de exposición. En este sentido, hay que considerar dos colectivos humanos bien definidos: por una parte, la población general, expuesta a niveles bajos como consecuencia de la contaminación del aire, agua y alimentos y, por otra, los trabajadores profesionalmente expuestos a niveles relativamente más altos.

La exposición a disruptores endocrinos en una población profesionalmente expuesta a plaguicidas en áreas eminentemente agrícolas ha sido bien documentada. El excelente trabajo de Martín Rubí y colaboradores recogió los casos de intoxicación que fueron atendidos en el hospital de Torrecárdenas en Almería y que necesitaron hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se trata de 506 casos en los que el responsable más frecuente fue un pesticida organofosforado (metamidofos,

clorpirifos y paratión), que desencadenó un cuadro de síntomas colinérgicos -broncorrea, temblores y fasciculaciones, depresión respiratoria y pérdida de conciencia, aunque sólo se produjeron un 5% de defunciones.

La exposición de la población general a estos compuestos es un hecho bien documentado durante los últimos treinta años, si bien sus consecuencias reales empiezan a entrecerse ahora después que más de una generación ha sufrido ese acoso medioambiental. Pero frente a la información, relativamente rica, de los efectos agudos de estas sustancias, obtenida del estudio detallado de casos de intoxicación generalmente de trabajadores profesionalmente expuestos, llama la atención la parquedad de datos sobre los efectos crónicos a largo plazo de tal exposición. Las consecuencias de la exposición a pesticidas sobre el desarrollo y la funcionalidad de diferentes órganos y sistemas no es bien conocida, pero abarca desde alteraciones neurológicas, reproductivas, endocrinas o inmunológicas, a fracasos funcionales y alteraciones importantes del comportamiento.

Los trabajos sobre incidencia y mortalidad por cáncer en las poblaciones agrícolas están bien documentados. Así, el riesgo de muerte por cáncer en la población agrícola es superior a la población general para algunas localizaciones tumorales como los tumores cerebrales, el cáncer de pulmón, ovario y próstata, los sarcomas de partes blandas y algunos tipos específicos de leucemia. No obstante, la mayor dificultad se ha encontrado a la hora de establecer una relación de causalidad entre la exposición a un compuesto químico determinado y el riesgo de padecimiento de cáncer. Estos inconvenientes son aún mayores cuando los epidemiólogos se enfrentan a la falta de información en la clasificación de la población expuesta, que, por ejemplo, impide identificar la actividad laboral de la mujer trabajadora a través de los registros de defunción.

La gravedad de cualquier efecto adverso resultante de la exposición a un pesticida viene determinada por los siguientes factores: Dosis absorbidas, dependiendo de la peligrosidad del tóxico, vías de exposición, dérmica, ocular, inhalatoria, o ingestión, carácter tóxico del xenobiótico y de sus metabolitos y, por último, acumulación y persistencia en el organismo. Es cierto que algún progreso se ha hecho en los últimos años debido a la atención centrada en el estudio del efecto sobre la población general de pesticidas de gran uso, como es el DDT. La exposición crónica a DDT y el acúmulo en tejido graso de sus metabolitos se ha intentado relacionar, sin demasiado éxito, con el incremento de casos de cáncer de mama. Desgraciadamente, estos trabajos se han limitado a tipificar la exposición humana a uno, o unos pocos, compuestos químicos a los que ingenuamente se ha atribuido toda la sospecha en la asociación compuesto químico-cáncer y se han “olvidado” de la infinidad de compuestos químicos con características similares a los que esos individuos han estado expuestos y para los que parece no existir forma de evaluación. Los conceptos de sinergismo, aditividad o antagonismo, racionales desde el punto de vista teórico, rara vez son considerados en el diseño real de los estudios ambientales, debido en parte a la dificultad de su implementación.

Parece estar consensuado que la exposición a disruptores endocrinos no tiene por que ser de idéntico significado y repercusión sobre todos y cada uno de los individuos expuestos. De hecho, se ha indicado anteriormente que la edad del individuo en el momento de la impregnación por los contaminantes hormonales es crítica para el desarrollo de las alteraciones enunciadas. Destaca como un momento crítico en cuanto efecto biológico, entre todas las fases de la vida del individuo, las etapas embrionaria, fetal y la primera infancia. Se cree que la exposición uterina, trans-placentaria tiene con-

secuencias de tal magnitud que difícilmente se sospecharía en estudios realizados sobre individuos adultos. Al menos así lo han demostrado la experiencia animal y algunos casos muy concretos de investigación sobre humanos. La exposición del feto a agentes con actividad endocrina puede alterar profundamente el proceso de diferenciación de órganos.

Una forma de exposición inadvertida a los pesticidas, y al mismo tiempo durante el periodo más sensible, parece coincidir con el desarrollo pre y perinatal del individuo. El acúmulo de xenobióticos hormonales en tejido graso durante la vida de la madre puede suponer una fuente importante de exposición para el hijo, tanto durante la gestación como a través de la lactancia. Sólo esta vía de exposición placentaria y leche materna es capaz de explicar los niveles de algunos pesticidas, disruptores endocrinos, detectados en grasa de niños de corta edad.

Frente a la información, relativamente rica, de los efectos agudos de los plaguicidas, llama la atención la parquedad de datos sobre los efectos a largo plazo de tal exposición. Lo cierto es que los efectos tardíos de la exposición a plaguicidas 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 medio 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.

A pesar de las dificultades, muchos son los estudios en los que se ha intentado establecer una relación de causalidad entre la exposición a los compuestos químicos y algunas enfermedades en las que la disfunción hormonal es

conocida, tales como el incremento de la tasa de abortos, la disminución de la fertilidad en trabajadores expuestos, o la telarquia prematura en niñas. En 1991 López-Abente publicó un estudio sobre la incidencia de cáncer en España entre los trabajadores agrícolas. Mediante los índices de mortalidad estandarizada, demostró una relación entre ocupación y riesgo de padecer cáncer. Trabajos muy recientes han llamado la atención sobre los riesgos para la salud infantil derivados de la exposición intrauterina y durante los primeros meses de la vida, fundamentalmente a través de la lactancia, de niños nacidos de madres profesionalmente expuestas. Las sospechas de una distribución geográfica de una típica alteración del desarrollo genitourinario conocida como criptorquidia o no-descenso testicular han sido confirmadas por diversos trabajos de investigación, si bien otros no han podido demostrarlo.

RETOS AÚN POR ALCANZAR

Ha costado años de seguimiento y esfuerzo de diversos grupos de trabajo interesados en una particular forma de toxicidad crónica, el acumular la evidencia necesaria para que muchos de los pesticidas organoclorados sean considerados xenobióticos estrogénicos y con una presencia medioambiental tremendamente importante. Sin embargo, los organismos reguladores del uso de sustancias químicas, encargados de prevenir la exposición inadvertida a tales compuestos parecen no estar capacitados para inter-

venir, a menos que se presente una evidencia absoluta en la relación exposición/efecto. Tal evidencia es difícil de conseguir, máxime cuando los ejemplos nos advierten del efecto tardío, dilatado en el tiempo.

En nuestra opinión, habría que añadir nuevos ensayos capaces de detectar alteraciones de los sistemas hormonales. Con la aproximación metodológica que identificara mimetizadores hormonales, poblaciones de riesgo de exposición y una vez analizada la posibilidad de enfermar, sería posible asociar la contaminación medio ambiental por disruptores con la mayor frecuencia en el padecimiento de los desórdenes hormonales. Queda claro, que en el primer paso de este largo proceso se encuentra la identificación de los compuestos químicos, con objeto de reducir/eliminar su presencia en el medio ambiente y posterior estudio de la extensión y profundidad de la impregnación de las poblaciones humanas y animales.

No obstante, es necesario tener presente que la demostración definitiva de una asociación entre disruptores endocrinos y enfermedad puede que no sea inmediata, dada la dificultad de desarrollo de estudios epidemiológicos en enfermedades frecuentes, de causa multifactorial y en donde la relación causa efecto puede verse dilatada en el tiempo. Se propone, por tanto, acogerse a las indicaciones de la duda razonable y el principio de precaución para actuar de forma preventiva sin esperar a tener pruebas irrefutables. De no hacerlo, las consecuencias en salud animal y humana pudieran ser dramáticas e irreversibles.

BIBLIOGRAFÍA

- Ashford N.A., Miller C.S., Low-level chemical exposures: A challenge for science and policy. *Environ Sci Tech* 32: 508-509, 1998.
- Bern H.A. The fragile fetus. En: *Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The Wildlife/Human Connection*. Princenton Scientific Publishing, Princenton, NJ, pp.9-15, 1992.
- Carson R., *A Silent Spring*. Houghton Mifflin Company, 1962.

(continúa)

BIBLIOGRAFÍA (continuación)

- Colborn T., Clement C., Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The Wildlife/Human Connection. Princeton Sci. Publi., Princeton, NJ, 1992.
- Colborn T., Vom Saal F.S., Soto A.M. Developmental effects of endocrine disrupting chemicals in wildlife and humans. Environ. Health Perspect. 101: 378-384, 1993
- Dich J., Zahm S.H., Hanberg A., Adami H.O., Pesticides and cancer. Cancer Causes Control 8(3): 420-443, 1997.
- García A.M., Fletcher T., Benavides F.G., Orts E., Parental agricultural work and selected congenital malformations. Am J Epidemiol; 149(1): 64-74, 1999.
- Hotchkiss J.H., Pesticide residue controls to ensure food safety. Critical Rev. Food Sci.Nutrition. 31: 191-203, 1992.
- Hoppin J.A., Tolbert P.E., Holly E.A., y cols. Pancreatic cancer and serum organochlorine levels. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 9(2):199-205, 2000.
- López Abente G. Cáncer en agricultores. Mortalidad proporcional y estudios caso-control con certificados de defunción. Fondo de Investigación Sanitaria. Madrid 1991.
- Maroni M., Fait A. Health effects in men from longterm exposure to pesticides. Toxicology. 78: 1-180, 1993.
- Martínez Montero E., Romanos Lezcano A., Praena Crespo M., y cols. Compuestos organoclorados: relación de niveles sanguíneos en madres de recién nacidos y en leche materna con parámetros maternos y de lactantes. Estudio en la provincia de Huelva. An. Esp. Pediatr., 38(6): 493-498, 1993.
- Martín Rubi J.C., Yelamos Rodríguez, Laynez Bretones F., y cols. Poisoning caused by organophosphate insecticides. Study of 506 cases. Rev Clin Esp. 196:145-149, 1996.
- McLachlan J.A., Functional toxicology: a new approach to detect biologically active xenobiotics. Environmental Health Perspectives 101 (5): 386-7, 1993.
- Miller W.R., Sharpe R.M., Environmental oestrogens and human reproductive cancers. Endocrine-related cancer 5: 69-96, 1998.
- Olea N., Molina M.J., García-Martin M., Olea-Serrano M.F.: Modern agricultural practices: The human price. En: Endocrine disruption and Reproductive effects in Wildlife and Humans. Soto, A.M., Sonnenschein, C, Colborn, T. eds. Comments in Toxicology 1996; pp: 455-474.
- Olea N., Barba A., Lardelli P., Rivas A., Olea-Serrano M.F.: Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. Toxicol. Industrial Health; 15: 151-158, 1999.
- Parrón T., Hernández A.F., Villanueva E.: Increased risk of suicide with exposure to pesticides in an intensive agricultural area. A 12-year retrospective study. Forensic Sci;17:53-63, 1996.
- Sala M., Sunyer J., Otero R., Santiago-Silva M., Camps C., Grimalt J.O., Organochlorine compound concentration in the serum of inhabitants living near an electrochemical factory. Occupational and Environmental Medicine; 56: 152-158, 1999.
- Statement from the work session on health effects of contemporary-use pesticides: the wildlife/human connection, 1999.
- Weidner I.S., Moller H., Jensen T.K., Skakkebaek N.E.: Cryptorchidism and hypospadias in sons of gradeners and farmers. Environ Health Perspect 106:793-796, 1998.



“Recogedores de patatas”. 1885.
Van Gogh.
Zurich, Kunsthhaus.