XII SEMINARIO DE AUTOFORMACIÓN DE LA RED CAPS

Barcelona, 29 de octubre de 2010

TÓXICOS Y DISRUPTORES ENDOCRINOS EN MEDIO AMBIENTE Y SALUD DE LAS MUJERES

Carme Valls Llobet
Médica
Directora del programa Mujer Salud y Calidad de Vida de CAPS

Inicio la exposición recordando las enseñanzas que he podido recoger en los últimos 15 años a través de diagnosticar a personas afectadas por la exposición a insecticidas, los cuales habían sido utilizados en su lugar de trabajo incumpliendo las normas de prevención. A partir del análisis concreto de la situación de estas trabajadoras y algunos trabajadores, hemos empezado a comprender el papel que la contaminación ambiental del aire, del agua y de los alimentos está jugando en la presentación de enfermedades emergentes como la fibromialgia y el síndrome de Sensibilidad Química Múltiple, así como en el incremento de cáncer de mama y alteraciones en la salud reproductiva de mujeres y hombres.

De lo concreto a lo general

El número total de personas expuestas que he estudiado a lo largo de estos 15 años ha sido 681, de las cuales 302 resultaron afectadas (291 mujeres y 11 varones).

Cuadro 1

Personas EXPUESTAS: 681	Mujeres	518 (75,9%)
	Hombres	163 (23,6%)
Personas AFECTADAS: 302	Mujeres	291 (96,3%)
	Hombres	11 (3,7%)
Levemente afectadas……..	52 Mujeres y 7 Hombres.	
Moderadamente afectadas……..	107 Mujeres.	

Gravemente afectadas……. 132 Mujeres y 4 Hombres.

Aunque inicialmente la clínica de las personas afectadas era muy abigarrada y se presentó de forma insidiosa, los síntomas que afectaban al sistema respiratorio y neurológico se presentaron desde el primer momento de la exposición, y los que afectaban al sistema endocrinológico, autoinmune, y las alteraciones hipofisarias se presentaron de dos a cuatro meses después de la exposición o de las reexposiciones iniciales. Los síndromes iniciales se produjeron por la inhibición de la colinesterasa sérica que producen los organofosforados, que paralizan así el sistema nervioso de los insectos, incrementando los niveles de acetilcolina (Namba, 1971; Coye 1986, Joffe 2001, Ranjabar 2002) y producen síntomas por el estímulo de los receptores nicotínicos y muscarínicos.

Para clarificar la aproximación clínica y los tratamientos hemos clasificado[1] la clínica que han presentado las personas afectadas en seis síndromes:

Síndrome respiratorio. Se manifiesta con irritación de la mucosa nasal, bucal y faríngea, mucosidad nasal y bronquial, tos, dolor al tragar, disnea, salivación, lagrimeo y excitación del olfato. Lo presentó el 100% de las personas afectadas desde el primer momento de la exposición. La exploración clínica mostró faringes enrojecidas, hiperactividad bronquial y test de metacolina positivos. Los síntomas eran parecidos a los descritos por la exacerbación de los receptores muscarínicos por el exceso de acetilcolina.

Síndrome neurológico. Se manifiesta con la presencia inicial de un estado de confusión mental, dolor de cabeza frontal, pérdida de rapidez de respuesta, pérdida de memoria y de capacidad de concentración, calambres y parestesias en extremidades superiores e inferiores, pérdida de fuerza muscular y sensación de fatiga. Esto síntomas se presentaron inmediatamente después de las exposiciones y empeoraron progresivamente en las personas que habían estado reexpuestas aunque fueran con dosis bajas. Este síndrome ha sido descrito ya en la literatura como afectación crónica del sistema nervioso central inducido por organofosforados[2]. El síndrome se ha presentado en el 100% de las personas afectadas. Las exploraciones clínicas han dado como resultado un enlentecimiento de los potenciales cognitivos y visuales, resultados alterados del test neuropsicológico, lentitud del flujo sanguíneo en la zona temporal y frontal objetivada por el SPECT y alteraciones en la Resonancia Magnética cerebral con pérdida de mielina que se observa en un 60% de casos un año después de la exposición.

Síndrome de disrupción endocrina con exceso de secreción de estrógenos. Se manifestó en las mujeres afectadas con metrorragias, que se presentaron un mes después de la exposición, ciclos menstruales más cortos, presencia de coágulos, presencia o agravación del Síndrome Premenstrual, incremento de la mastopatía fibroquística y, medio año después, incremento de fibromiomas uterinos. En los varones se observó dificultades en la erección e impotencia sexual. En la exploración se encontró incremento de 17 beta estradiol en segunda fase del ciclo, deficiencia de progesterona, anemia y deficiencia de las reservas de hierro (ferritina baja).

Síndrome de parasimpaticotonia hipotalámica con hipersecreción de hormona de crecimiento: Medio año después de las primeras exposiciones se observó, en algunas personas expuestas, un crecimiento del tamaño de los pies, ya que aumentaron un numero en el tamaño de los zapatos que utilizaban. Al estudiar las hormonas hipofisarias se observó el incremento de la secreción de hormona de crecimiento (GH), dos o tres veces por encima de los valores normales, pero sin llegar a cifras compatibles con las observadas en la acromegalia. La secreción de IGF1 estaba disminuida y la de somatostatina, el factor inhibidor de la GH, estaba disminuida o abolida en la mayoría de los casos. La exploración de la hipófisis señaló incremento del tamaño en un 30% de casos, y en diez personas que estuvieron expuestas a repetidas exposiciones, se ha tenido que extirpar una tumoración hipersecretora de GH.

Síndrome de estimulación de autoinmunidad. A los seis meses de las primeras exposiciones, las personas afectadas desarrollan un incremento de fenómeno autoinmunes, con la aparición o incremento de títulos de anticuerpos antinucleares, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos anticitomegalovirus y anticuerpos antiEpstein-Barr. El hipotiroidismo se ha desarrollado en un 73% de las personas afectadas, y el hipertiroidismo en un 5%, cifra tres veces mayor que la población normal.

Síndrome de fatiga crónica (SFC). Al 80% de las personas afectadas se pudo diagnosticar a los seis meses un síndrome de fatiga crónica, que cumplía los criterios de Fukuda con alteración de la función mitocondrial, con bajos niveles de la secreción del ácido pirúvico, reflejando el daño mitocondrial directo que pueden provocar los organofosforados, tal como demostró Moreno (1990)[3].

Hipersensibilidad Química Múltiple (HQM) o Intolerancia Ambiental idiopática[4]. Un 70% de personas expuestas han desarrollado un síndrome de hipersensibilidad química múltiple, que persiste doce años después de la primera exposición. Esta afectación ampliamente invalidante les impide poder acudir a centros comerciales, centros de ocio o desplazarse en determinados transportes públicos. Se reproducen síntomas ante muy diversos tipos de aerosoles, colonias, y otros productos volátiles.

Respecto a todos estos síndromes, la afectación fue mucho mas intensa y las consecuencias sobre la salud fueron peores para las personas que fueron expuestas a dosis bajas y repetidas. Los síndromes más invalidantes para las personas afectadas han sido el COPIND, el SFC y la SQM, ya que les impide realizar cualquier tipo de trabajo, por lo que su invalidez ha requerido indemnización. Un 20% de casos que pudieron ser tratados a la semana siguiente de las exposiciones se pudieron recuperar, aunque se ha observado una sensibilización a la exposición a organofosforados en lugares públicos (transportes públicos, restaurantes…).

SENSIBILIDAD QUIMICA MÚLTIPLE

La SQM no tenía hasta la actualidad una etiología clara, aunque se han barajado mecanismos inmunológicos, auto inflamatorios en la membrana de la mucosa nasal, neurológicos y psicológicos en diversas revisiones[5], o en el informe gubernamental danés sobre la SQM[6], todavía no había sido encontrada una etiopatogenia clara[7] que

pudiera explicar la variada y abigarrada sintomatología que presentan estos pacientes, hasta los últimos trabajos publicados en el año 2010.

Durante el primer trimestre del 2010, se ha publicado el estudio dirigido por la Dra Liudmila G Korkina, cuyos objetivos han sido investigar si existen marcadores metabólicos, inmunológicos o genéticos en el SQM.

Compararon pacientes consecutivos con el diagnóstico de SQM (n=133. 119 Mujeres/ 14 Varones), diagnosticados con los criterios de Cullen (Cullen 1987) y un QEESI modificado (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory) (Fabio 2000; Millar and Prihoda 1999), pacientes con sospecha de SQM (n= 93. 78 M/ 15V) y sujetos controles italianos (n=218. 105 M/ 113V), con un subgrupo de controles para los análisis metabólicos. (n=52. 35M/17 V). Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética local del Hospital de San Carlo (Roma. Italia), el 11 de Diciembre del 2008. La edad media oscilaba entre 49 años de media + - 11 años en los casos y controles.

La distribución de enfermedades concomitantes en los casos obtenidas por anamnesis son por orden de prevalencia: (Ver Figura 1).

- Tiroditis autoinmune (11,8 %).
- Asma bronquial (3,9%).
- Esofagitis por reflujo (8,%).
- Colon irritable (2,6%).
- Esteatosis hepática (3,1%).
- Fibrosis (1,3%).

Características del síndrome de SQM

1. El síndrome de SQM se caracteriza por un gran número de trastornos inmunológicos y bioquímicos que sugieren una defensa antioxidante suprimida, y un nivel de inflamación sistémica con un componente autoinmune.
2. Se alteran el EEG y el SPECT funcionales. Pero no se altera morfológicamente el sistema nervioso central a menos que la intoxicación sea por organofosforados o neurotóxicos.
3. Las alteraciones genéticas encontradas en algunos estudios se pueden deber a un efecto de las citoquinas para inhibir el CYP y /o el AhR que podría conducir a una disminución de la capacidad metabólica en tales pacientes.
4. Estos parámetros metabólicos e inmunológicos deben ser tenidos en cuenta en la definición biológica del SQM y en el diagnóstico clínico y de laboratorio del SQM.

5. En la definición biológica y el diagnóstico de la SQM se ha de incluir los parámetros metabólicos que indican una oxidación acelerada de lípidos, un aumento de la producción de oxido nítrico, una depleción del glutation y un incremento de las citoquinas plasmáticas.

TÓXICOS AMBIENTALES Y CÁNCER DE MAMA

Sabemos que el cáncer de mama es dependiente de los estrógenos, tanto endógenos como exógenos, y por sustancias químicas que imiten las propiedades de los estrógenos (xenoestrógenos) o que actúen como disruptores endocrinos, alterando la armonía del ciclo menstrual[8] y disminuyendo la producción de progesterona endógena, provocando un hiperestrogenismo absoluto o relativo. Todo lo que incremente su efecto sobre las células mamarias, puede contribuir a aumentar su incidencia. Por ello uno de los retos más grandes de la medicina primaria, salud pública y de la oncología es identificar estrategias e intervenciones eficaces para prevenir el cáncer de mama, para desarrollar estrategias de prevención primaria. Hasta que no existan métodos de detección para los primeros cambios malignos de las células mamarias, la estrategia sólo puede ser identificar los factores de riesgo, e intentar evitarlos, individual o socialmente.

La posibilidad que la bioacumulación de los estrógenos ambientales (xenoestrógenos) pueda ser causa de cáncer de mama ya fue planteada por estudios epidemiológicos sobre exposiciones ocupacionales o ambientales en 1984[9]. Los xenoestrogenos pueden ser la causa de la creciente y alta incidencia de cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos[10]

En Canadá, un reciente estudio[11] relaciona la presencia de dioxinas ambientales y dimetilsulfato con la aparición de cáncer de mama, en relación a la distancia con las industrias que emiten las dioxinas y la susceptibilidad es mayor cuanto menor es la edad de las mujeres. Hay más susceptibilidad en personas menores de 30 años. La probabilidad de que un efecto adverso a partir de una exposición precoz, intermitente y simultanea, a dioxinas y dimetilsulfato, se manifieste como cáncer de mama después de haber dado el pecho al menos 26 años atrás, está en función de la edad de la primera exposición, el tipo de fuente de emisión y la distancia de la fuente emisora.

Una revisión de la literatura científica[12] muestra que varios factores ambientales están implicados en el aumento de riesgo de cáncer de mama, incluyendo hormonas y disruptores endocrinos, químicos orgánicos y subproductos de la combustión de los vehículos y de la industria y radiaciones ionizantes y no ionizantes.

Organoclorados

Los productos organoclorados, tienen una larga vida media que puede llegar a los 40 años en el cuerpo humano, especialmente en el tejido adiposo, suero y leche. El DDT y su metabolito el DDE, tiende a persistir mucho más largo tiempo en el cuerpo, y estos insecticidas presentan propiedades estrogénicas, y actúan el cuerpo como disruptores endocrinos. El DDT fue prohibido en 1972, y en España en 1977, pero su uso no acabó hasta años más tarde, y aún se está utilizando en países africanos como Marruecos. Dada su persistencia puede volver a entrar en la cadena alimentaria humana, a través de comida de origen animal, y del agua, y polvo en el suelo. Leon Bradlow publicó en 1995 que muchos productos organoclorados como el DDT, atrazina, hexacloruro de benceno, PCBs, y Endosulfan I y II, estimulaban la producción de un metabolito de los estrógenos, la 16 alfa hidroxiestrona, que es un potente agente que produce tumores, y altera genes. Estudios del grupo de Nicolas Olea en Granada han señalado la relación entre organoclorados y cáncer de mama[13]. Examinando el efecto combinado de los estrógenos ambientales medidos como sobrecarga totoal efectiva de estrógenos (TEXB-alfa) demostraron un incremento del riesgo de cáncer de mama entre las mujeres más delgadas, en especial en el grupo de mujeres después de la menopausia, con niveles más elevados pesticidas, en especial el aldrin y el lindano. En un estudio publicado en 2004[14] analizando los niveles de DDt y sus metabolitos en la población de las Islas canarias, se encontraron unos niveles más altos que en la población española, y las mujeres presentaron niveles más altos de insecticidas organoclorados que los hombres. Las islas Canarias son uno de los lugares de España en que hay mayor incidencia y mortalidad por cáncer de mama.

Tanto los pesticidas, como los PCBs y otros subproductos derivados de los plásticos, como los subproductos de la combustión de gasolina y algunos fármacos actúan como xenoestrógenos(44),[15],[16],[17]., y son potenciales estimulantes de cambios tumorales en las mamas.

Parabenes

Los parabenes son derivados del 4-hidroxibenzoato y son ampliamente usados como preservantes en comida, productos cosméticos y preparaciones farmacéuticas. Los metil-, etil-, propil-, y butilparaben fueron todos estrogénicos en ensayos in Vitro realizados en 1998[18]. Cuando se administraban por via oral a ratas no provocaron efectos estrogénicos biológicos, pero cuando se administraron a través de la piel provocaron hipertrofia uterina en ratas. Los parabenes estimulan la proliferación de células mamarias con cancer (MCF-7) estimulando específicamente el receptor

estrogénico[19] . La actividad de los parabenes depende de la longitud de sus cadenas y ramificaciones del grupo alquil. El grupo de la Dra Philippa Darbre del Reino Unido demostró en el año 2004 que los parabenes se acumulan intactos en el cuerpo a largo plazo aunque la dosis usada haya sido baja, y los encontró en muestras de 20 tumores de mama[20]. .

Aunque han aparecido informes publicados sin autor[21], en los que pretenden demostrar que no hay relación entre los parabenes y cáncer de mama, sus afirmaciones que no se basan en evidencias en humanos, se contradicen con las investigaciones de la Dra. Philipa Darbre, que en una reciente revisión[22] del tema, señala la absorción sistémica de los ésteres de paraben a través de la piel intacta, y que se ha demostrado en humanos y en animales el efecto agonista de los estrógenos, la actividad antagonista de los andrógenos y también, que poseen actividad genotóxica. Además de sumar los efectos estrogénicos con los estrógenos ambientales, los bisfenoles A y los estrógenos de la dieta[23].

El efecto de los xenoestrógenos y disruptores endocrinos en el incremento de cáncer en la vida infantil y en el incremento de linfomas y cáncer de páncreas en la vida adulta lo he descrito en anteriores trabajos disponibles en www.caps.cat.

TÓXICOS Y SALUD REPRODUCTIVA[24]

Además de la disrupción endocrina que se ha asociado a la aplicación de insecticidas, otros productos como los PCB, Dioxinas, Etilenglicol y Trihalometanos alteran la longitud del ciclo y producen irregularidades.

El Bisfenol A se ha asociado a la presencia de Ovario Poliquistico.

Se ha descrito la asociación de xenoestrógenos y metales pesados con la presencia de trastornos del ciclo menstrual, y el incremento de endometriosis y miomas uterinos. El plomo y el mercurio pueden tener efectos antiestrogénicos, y el cadmio se ha podido asociar a un incremento de la endometriosis[25]. En las mujeres afectadas por la exposición a insecticidas y disolventes en el lugar de trabajo se presentan ya metrorragias y ciclos más cortos desde el mes posterior a la exposición. Además existe un incremento de la prematuridad y del bajo peso al nacer. Los niños y niñas nacidos de madres que han estado expuestas a insecticidas tienen una menor circunferencia cráneo-encefálica y se ha asociado una disminución del índice de inteligencia en la vida adulta.

Si la exposición ha sido durante el embarazo en mujeres que trabajan en la agricultura o conviven en granjas o espacios donde se están aplicando insecticidas se ha

comprobado un incremento de hipertensión durante el embarazo y de preclampsia gravídica[26].

ENFERMEDADES EMERGENTES

Para terminar diré que el problema de la aplicación de insecticidas en los lugares de trabajo sin seguir normas claras de prevención es un problema muy serio que puede acarrear consecuencias muy graves para la salud de las personas expuestas. En el grupo estudiado por mí, estas graves consecuencias han afectado a 132 mujeres y 4 hombres. En primer lugar, muchos años de sufrimiento hasta conseguir el diagnóstico y la demostración de que los problemas de salud que padecían estaban provocados por la exposición a insecticidas. En segundo lugar, las personas que continuaron trabajando, aunque expuestas a bajas dosis, tuvieron afectación más grave y crónica del Sistema Nervioso Central, más incidencia de Fatiga Crónica y han acabado en un 70% de los casos afectadas de fibromialgia. Precisamente los trabajos de Pall[27] (2004) y Bell [28](1998 y 2003) señalan la posibilidad de que un 70% de casos de fibromialgia sea debido a la exposición a sustancias químicas en los lugares de trabajo (insecticidas, disolventes y otros), los mismos agentes desencadenantes que se asocian con frecuencia a la Hipersensibilidad Química Múltiple.
La hipótesis fisiopatológica es la agresión repetida de la zona hipotálamo-hipofisaria por microtraumatismos físicos o químicos, que acaban produciendo disrupción endocrina, y alteraciones de la inmunidad.

Además el incremento de la exposición que se produce en la sociedad industrial, y el hecho de que las personas afectadas reproducían los síntomas en muy diversos lugares públicos, plantea un reto a la salud pública. ¿Están estas exposiciones en el origen de incremento de tumores y de enfermedades autoinmunes en población laboral, sobre todo entre mujeres? ¿Están relacionadas con el incremento del dolor muscular generalizado, de la fibromialgia y de los casos de fatiga crónica? La respuesta a estas preguntas requerirá ulteriores investigaciones pero, dado que la primera causa de invalidez profesional son los problemas músculoesqueléticos, ni sindicatos ni gobiernos pueden dejar de estimular la investigación para responderlas.

BIBLIOGRAFIA

[1] Valls-Llobet C.(2000). Consecuencias clínicas a corto, medio y largo plazo de fumigaciones en lugares de trabajo. Quadern CAPS, 29
[2]Jamal, G. A. (1997). Neurological syndromes of organophosphorus compounds. *Adverse Drug React Toxicol Rev,* 16(3), 133-70. Review
[3] Moreno A,Madeira V. Interference of parathion with mitochondrial bioenergetics. Biochim-Biophys-Acta.1990;1015:361-367.
[4] Sparks, P. J. (2000). Multiple chemical sensitivity/Idiophatic environmental intolerance. *Occupational Medicine,* 15(3), 601-9. Review
[5] Nogué Xarau,S., Dueñas A., Ferrer A., Fernandez J. Sensibilidad química múltiple. Med Clin (Barc) 2010. doi:10.1016/j.medcli.2010.04.010
[6] Kobenhavn K. How multiple chemical sensitivity (MCS) is dealt with the authorities. Danish Environmental protection Agency. 2005. Environmental Project no. 988. Disponible en : http:/www.mst.dk.
[7] Ortega Perez, A. Hipersensibilidad química múltiple: en búsqueda de la sistematización de su diagnóstico. Med Clin (Barc). 2007; 129(3):94-5.
[8] Valls-Llobet,C I Webb S. Trastornos del ciclo menstrual influencia del stress, nutricion e insuficiencia luteinica en su etiopatogenia. En: Mujer y calidad de vida. Barcelona: CAPS, 1991.
[9] Unger M, Kiaer H, Blichert-Toft M, Olsen J, Clausen J.Organochlorine compounds in human breast fat from deceased with and without breast cancer and in a bipsy material from newly diagnosed patients undergoing breast surgery. Environ Res 1984.34: 24-28.
[10] Dey S, Soliman AS, Merajver SD. Xenoestrogens may be the cause of high and increasing rates of hormone receptor positive breast cancer in the world. Med Hypotheses. 2009 Jun;72(6):652-6.
[11] Argo J.Chronic diseases and early exposure to airborne mixtures: Part III. Potential origin of pre-menopausal breast cancers. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2009 Apr 1.
12 Gray J, Evans N, Taylor B, Rizzo J, Walker M State of the evidence: the connection between breast cancer and the environment. Int J Occup Environ Health. 2009 Jan-Mar;15(1):43-78.
[13] Ibarluzea JM, Fernandez M, Santa-Marina L, Olea-Serrano M, Rivas AM, Aurrekoetxea J, Expósito J, Lorenzo M, Torné J, Villalobos M, Pedraza V, Sasco AJ, Olea N. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. Cancer Causes and Contol. 2004.15: 591-600.
[14] Zumbado M, Goethals M, Alvarez-León EE, Luzardo OP, Cabrera F, Serra-Majem L, Domínguez-Boada L. Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Islands (Spain). Sci Total Environ. 2005 Mar 1;339(1-3):49-62.
[15] Nahem GR et al. Famele reproductive organs and breast cancer mortality in New Jersey counties and the relationship with certain environmental variables. Prev Med. 1985;14:620-635.
[16] Davis DL et al. Rethinking breast cancer risk and the environment: the caser for the precautionary principle. Environ Health Perspect. 1998;106:523-529.
[17] Sternglas EJ et al. A response to comments on "Breast cancer: evidence for relation to fission products in the diet". Int J Health Serv. 1995; 25(3):481-488.
[18] Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP. 1998. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. Toxicol. Appl. Pharmacol. **153**: 12–19.
[19] Byford JR, Shaw LE, Drew MG, Pope GS, Sauer MJ, Darbre PD. Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002 Jan;80(1):49-60.
[20]Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS.Concentrations of parabens in human breast tumours.J Appl Toxicol. 2004. 24:5-13.
[21] [No authors listed] Final amended report on the safety assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and Benzylparaben as used in cosmetic products. Int J Toxicol. 2008;27 Suppl 4:1-82.
[22] Darbre Ph and Harvey Ph. Paraben esters: review of recent estudies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure and discussion of potential human health risks. J Appl Toxixol 2008. 28: 561-578
[23] Darbre PD. Environmental estrogens, cosmetics an breast cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006. 20: 121-143.
[24] Crain et al . Endocrine-disrupting compounds and female reproduction. Fertility and Sterility. 2008. Vol 90 nº 4.
[25] Jackson L W, Zullo MD, Goldberg JM. The association between heavy metals, endometriosis and uterine myomas among premenstrual women: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. Human Reproduction 2008 Vol 23, nº 3 pp 679-687.
[26] Saldana, Tina, Basso Olga, Baird Donna, Hoppin Jane, Weinberg Clarece, Blair Aaron, Alavanja Michael, Sandler Dale. Pesticida Exposure and Hypertensive Disorders during pregnancy. Environmental Health Perspectivas. 2009. vol 117 nº8 pp1393-6
[27] Pall, M. L.y Anderson, J. H. (2004). The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health*, 59(7), 363-75. Review
[28] Bell, I. R., Baldwin, C. M. y Schawartz, G. E. (1998). Illness from low levels of environmental chemicals: relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Am-J-Med,* 105(3A), 74S-82-S.