

COLABORACIÓN ESPECIAL**CONTAMINACIÓN QUÍMICA EN LA INFANCIA: BIOACUMULACIÓN Y EFECTOS POTENCIALES(*)****Sara del Río Paredes**

Campaña de tóxicos. Greenpeace España.

(*) Basado en el informe de la Dra. Catherine N.Dorey

RESUMEN

En 2003 Greenpeace demostró la presencia de contaminantes químicos persistentes y bioacumulativos en muestras de polvo recogidas en hogares europeos. Otras investigaciones de Greenpeace revelaron que se pueden encontrar estas mismas sustancias en muchos productos de consumo cotidiano. Este informe cierra el ciclo presentando dos realidades inquietantes. La primera que muchas de las sustancias químicas encontradas en productos de consumo y en el polvo doméstico también están en el cuerpo humano, incluyendo a los nonatos y a los recién nacidos. La segunda que es probable que estos productos químicos tengan un efecto perjudicial en la salud humana, particularmente en la infantil.

El informe *Legado Químico*, de la Dra Catherine N Dorey, aúna las pruebas que ilustran cómo y por qué la infancia corre un especial riesgo ante los contaminantes químicos. Las pruebas presentadas por académicos, gobiernos e instituciones internacionales, no son fáciles de desestimar, ya que todas hacen una contribución específica al creciente banco de investigación internacional que refuerza la conclusión de este informe: la actual legislación no protege a la infancia del «ataque» químico que comienza desde el mismo momento de la concepción.

El estudio se centra en siete productos químicos clave: los alquilfenoles, el bisfenol A, los piroretardantes bromados, los compuestos organoestánicos, los ftalatos, las parafinas cloradas y los almizcles sintéticos; y demuestra la presencia de estas sustancias en los niños y niñas, el incremento de exposición de este grupo y el consecuente aumento de los posibles impactos en la salud, qué enfermedades están relacionadas con la exposición química y los impactos específicos sobre la salud de los siete productos analizados.

Palabras clave: Contaminación ambiental. Infancia. Riesgos químicos. Sustancias químicas. Peligros tóxicos. Embarazo. Nutrición prenatal.

ABSTRACT**Chemical Contamination of the Child: Bioaccumulation and Potential Effects**

In early 2003, Greenpeace exposed the presence of persistent, bioaccumulative chemical pollutants in samples of house dust taken from homes across Europe. Greenpeace further researches revealed that these same chemicals can be found in many daily consumer products. This report completes the loop by illustrating two disturbing developments. Firstly, that many of the same chemicals used routinely in consumer products and present in house dust, are also present in the human body, including in prenatal and newborn children. Secondly, that these chemicals are likely to be having a detrimental effect on the health of children and the human population at large.

Dorey draws together the available evidence that illustrates how and why prenatal and newly born children are particularly at risk from chemical pollutants. The evidence presented here, from academics, governments and international institutions is not easily dismissed, contributing as it does to a growing bank of international research that reinforces the conclusion of this report - that current chemical legislation is failing to protect children from a harmful chemical assault that begins from a child's conception.

The study focuses on seven key chemicals: alkylphenols, bisphenol A, brominated flame retardants, organotin, phthalates, chlorinated paraffins and artificial musks, and demonstrates: the presence of these substances in children, the ways in which children are particularly exposed, how this increased exposure increases the potential for detrimental health impacts, the different illnesses and diseases that are now being linked to this chemical exposure and the specific health impacts of the key chemicals listed above.

Key words: Ambiental pollution. Childhood. Chemical Contamination. Chemical compounds. Toxic dangers. Pregnancy. Prenatal nutrition.

Correspondencia:
San Bernardo, 107
28015 Madrid

Correo electrónico: sdrio@es.greenpeace.org

INTRODUCCIÓN

Durante su desarrollo en los últimos 50 años la industria química ha liberado al medio ambiente más de 100.000 sustancias químicas diferentes, de hecho es el número de sustancias químicas que se comercializan en la Unión Europea (UE). La producción, uso y puesta en el mercado de la práctica totalidad de estas sustancias se ha llevado a cabo sin evaluar el impacto que su liberación podría provocar en la salud y en el medio ambiente. Las consecuencias de la despreocupada forma de desarrollo de la industria química se están comenzando a evidenciar, indicando que las sustancias químicas están alcanzando todos los lugares del planeta y que los seres vivos las están acumulando en sus organismos. Por otro lado, los efectos de esta contaminación ambiental y bioacumulación parecen estar poniendo en grave peligro la salud a nivel global.

Un recorrido por el informe de Catherine Dorey¹ nos abre los ojos a esta realidad química y nos advierte de cómo puede afectar a la salud, considerando que durante la infancia, un periodo de la vida especialmente vulnerable a las sustancias tóxicas, los niños se exponen a ellas cada vez de forma más habitual.

CONTAMINANTES QUÍMICOS EN LA INFANCIA

Conocer con exactitud el número y los niveles de sustancias químicas a las que los seres humanos están expuestos es prácticamente imposible. Es demasiado difícil cuantificar una contaminación que proviene de tantas fuentes diferentes. Los niveles de sustancias químicas en la sangre de las mujeres nos pueden dar una idea de a qué productos puede verse expuesto un nonato, pero los niveles reales en el feto pueden ser significativamente diferentes de los niveles de la madre, dependiendo de cuánto absorba y filtre la placenta. Las medidas de la contamina-

ción en el líquido amniótico durante el embarazo o en el cordón umbilical en el momento de nacer son los mejores indicadores de la contaminación infantil. Aparte de en la sangre, los niveles de productos químicos en la leche materna y en los alimentos infantiles son también un buen indicador de la exposición infantil.

En este informe se revisan los siete grupos químicos de estudio y se examinan las crecientes pruebas de la contaminación en la infancia (tabla 1). Estos grupos de sustancias químicas se encuentran en la composición de gran cantidad de productos de consumo, incluyendo los que se pueden desprender y contaminar los alimentos, las casas y los lugares de trabajo. La mayor parte de estas sustancias son persistentes, permaneciendo en el medio ambiente durante mucho tiempo. Las sustancias de vida media corta se emiten al medio ambiente en tales cantidades que se detectan continuamente, este es el caso de los ftalatos. Muchos de estos productos también son bioacumulables; se acumulan en los organismos, algunos en los tejidos adiposos y otros en órganos específicos, como el hígado o los riñones.

EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS QUÍMICAS DURANTE LA INFANCIA

El conjunto de sustancias químicas a las que están expuestos los niños y las niñas no se ha medido ni definido en ningún estudio. Están expuestos a tantas fuentes químicas diferentes que es muy difícil calcular cuáles son importantes y en qué niveles lo son. Debido a los efectos combinados del desarrollo, la fisiología, la dieta y los comportamientos específicos de este grupo de edad pueden experimentar mayores niveles de exposición a las toxinas que los adultos. Además un número creciente de estudios está descubriendo diferencias entre la infancia y la edad adulta en los patrones de absorción, metabolismo y excreción de productos químicos medioambientales. Las niñas y los

Tabla 1
Posibles efectos para la salud de la contaminación química en la infancia

Grupo químico	encontrado en	pruebas de laboratorio	pruebas en humanos	Posibles efectos en la salud infantil
Alquifenoles Octifenol Nonifenol	Cordón umbilical Leche materna	Simuladores del estrógeno Inmunotoxinas		Alteraciones reproductivas y del desarrollo, y del sistema inmunológico
Bisfenol A	Cordón umbilical Sangre del cordón umbilical Fluido amniótico Leche materna Ovarios adultos Sangre adulta	Simuladores del estrógeno Inmunotoxina	Relacionado con el síndrome de poliquistosis ovárica, problemas de fertilidad femenina y cromosomas fetales anormales	Alteraciones reproductivas y del desarrollo, y del sistema inmunológico
Piroretardantes bromados PBDEs TBBP-A HBCD	Sangre del cordón umbilical Leche materna Tejido adiposo del pecho Sangre adulta Grasa adulta	Disruptores de las hormonas tiroideas Simuladores del estrógeno Neurotoxinas Promotores de cáncer		Alteraciones reproductivas y del desarrollo, y del sistema nervioso Neoplasias
Compuestos organoesiánicos Dibutilestaño Tributilestaño Trifenilestaño	Sangre de adultos Hígado de adultos	Inhibidores de enzimas Disruptores endocrinos Inmunotoxinas Promotores de cáncer		Alteraciones reproductivas y del desarrollo, y del sistema inmunológico Neoplasias
Ftalatos DEHP DINP	Sangre y orina infantil Sangre y orina adulta	Disruptor de enzimas Disruptores endocrinos Inmunotoxinas Promotores de cáncer	Relacionado con telarquia y endometriosis DEHP en material médico asociado con enfermedades hepáticas, renales y respiratorias	Alteraciones reproductivas y del desarrollo, y del sistema inmunológico Neoplasias
Xileno de almizcle Cetona de almizcle AHTN HHCB	Leche materna Sangre de adultos Grasa de adultos	Inductor de enzimas Disruptores endocrinos	Relacionado con problemas ginecológicos y hormonales en mujeres	Alteraciones reproductivas y del desarrollo Neoplasias
Parafinas cloradas C12 60% C23 43%	Grasa de adultos	Inhibe la comunicación intercelular Tóxico para hígado, riñones, glándulas tiroideas y linfáticas Promotores de cáncer		Neoplasias

niños pueden absorber más estas sustancias, procesarlas más despacio y eliminarlas menos que los adultos. Pueden ser más o menos sensibles a los efectos específicos de cada producto químico y estos pueden producir en ellos efectos adversos diferentes. Por ello los estudios sobre adultos sólo pueden utilizarse con cautela para inferir sus resultados a la infancia.

Además de las sustancias a las que está expuesta la madre a diario, el feto en desarrollo se expone a aquellas otras ya almacenadas en los tejidos maternos, pudiendo verse afectado por ellas durante la gestación. La exposición se produce por la sangre materna que le nutre a través del cordón umbilical y por el contacto con el líquido amniótico. La exposición de los recién nacidos a sustancias tóxicas se produce, principalmente, a través de los alimentos, el aire y el agua.

CONTAMINANTES QUÍMICOS Y ENFERMEDAD

La incidencia de determinadas enfermedades no infecciosas está aumentando, a lo que se cree que contribuyen factores medioambientales, aunque no se hayan podido identificar de forma específica. Estas enfermedades podrían tener su origen en la niñez y se sospecha que muchas están causadas por daños sufridos durante el desarrollo infantil, el período de vida en que se es más susceptible a los riesgos químicos.

Muchos de los cientos de sustancias químicas que contaminan nuestro cuerpo son tóxicas también para otros seres vivos. Los efectos de estas sustancias en la salud humana están en su mayoría aún por explorar, en parte porque se encuentran en el medio ambiente en dosis que antes se consideraban inocuas. La investigación está ahora vinculando estudios en animales con sustancias químicas a bajas dosis a una amplia gama de efectos sobre la salud que no se investigaron en los estudios con dosis altas, todos ellos

relacionados con enfermedades observadas en humanos.

Esta sección revisa las enfermedades cuya incidencia está aumentando y describe los períodos de desarrollo infantil en los que el niño es más vulnerable a los daños químicos. La última parte presenta las pruebas que se tienen actualmente de los efectos tóxicos de dosis bajas de contaminantes orgánicos persistentes y sus posibles vinculaciones con las enfermedades.

Cifras en aumento

Mortalidad infantil: Estados Unidos sigue teniendo una de las tasas más altas de mortalidad infantil, de partos prematuros y de neonatos de muy bajo peso en el mundo industrializado². Alrededor del 55% de estas muertes infantiles pueden atribuirse a anomalías congénitas, complicaciones por bajo peso o parto prematuro, síndrome de muerte súbita del lactante y complicaciones en el parto. El riesgo de desarrollar estos desórdenes se incrementa por exposición a productos químicos. Y aunque descende el número de muertes debidas a las otras causas las anomalías congénitas no parecen disminuir.

Enfermedades inmunológicas: La incidencia de asma, alergias y enfermedades autoinmunes está aumentando en todo el mundo:

- Entre 100 y 150 millones de habitantes del mundo sufren asma y el número de muertes que provoca ha superado las 180.000³. En Europa Occidental la incidencia de asma se ha doblado en los últimos 10 años. Aunque la mayoría de los casos están provocados por alergias existen muchos en los que no se ha podido determinar ninguna causa de esta naturaleza.
- En el Reino Unido una de cada cuatro personas (15 millones) sufren alergia

en algún momento de su vida. La incidencia parece estar aumentando a una velocidad del 5% al año, siendo niños la mitad de los afectados actualmente⁴.

- En los Estados Unidos una de cada 31 personas (más de 8,5 millones) padecen enfermedades autoinmunes como la diabetes, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple, siendo la incidencia en las mujeres 2,7 veces más frecuente que en los hombres⁵.

Varios estudios muestran que ciertas sustancias químicas provocan cambios en el sistema inmunológico. La capacidad de respuesta inmunológica para toda la vida se determina durante el desarrollo prenatal y el principio del postnatal^{6,7}. Los efectos podrían no manifestarse en el momento del nacimiento y no aparecer de hecho hasta la edad adulta.

- Neoplasias: el cáncer es la tercera causa de muerte más importante entre los sujetos de 1 a 19 años. La incidencia de cáncer infantil ha aumentado en Estados Unidos en un 26% entre 1975 y 1999. Sólo el 5-10% de los tumores malignos se han podido relacionar con causas genéticas. El resto parece estar influido por una amplia variedad de factores medioambientales⁸.
- Enfermedades del sistema nervioso: Parece existir una epidemia de discapacidades del desarrollo, aprendizaje y comportamiento en la infancia⁹. Alrededor del 17% de los niños en Estados Unidos sufren alguna de estas discapacidades. El número de niños tratados por trastorno por déficit de atención (TDA) y por trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDA-H) ha aumentado dramáticamente en los últimos 10 años^{9,10}. La incidencia registrada de autismo también está creciendo¹⁰. Aunque se desconocen las causas, se cree que la exposición química podría contribuir a esta mayor incidencia¹¹.

Las enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson, también pueden estar provocadas por sustancias químicas: Se han relacionado por ejemplo con la exposición a metales pesados, plaguicidas, y humo del tabaco^{11,12}.

- Desórdenes del desarrollo y del sistema reproductor: Los desórdenes del sistema reproductor, especialmente en los hombres están aumentando.

En conjunto, las disfunciones testiculares, la hipospadia, la criptorquidia y un mayor riesgo de cáncer testicular se conocen como «síndrome de disgenesia testicular». Está reconocido que probablemente se deba a una disrupción de las hormonas sexuales durante el desarrollo¹³. El decreciente número de nacimientos de varones respecto al de mujeres en muchos países industrializados también podría estar relacionado con estos defectos del sistema reproductor masculino^{14,15}. También ha disminuido la edad media del inicio de la pubertad en algunos grupos étnicos en Estados Unidos y otros países^{16,17}. La pubertad precoz está asociada a problemas de crecimiento y a un comienzo temprano de comportamientos de riesgo, desórdenes en la función endocrina y reproductora y a un mayor riesgo de cáncer².

Se ha identificado una amplia variedad de sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos, ya que imitan o contrarrestan el efecto de las hormonas y/o alteran la síntesis y el metabolismo de éstas y de sus receptores. Los disruptores endocrinos químicos pueden estar desempeñando un papel en el aumento de los desórdenes del desarrollo y del sistema reproductor.

Desarrollo infantil

Las diferentes fases del desarrollo celular pueden verse alteradas por la exposición a sustancias químicas, provocando con ello disfunciones a largo plazo. Precisamente es

durante la infancia cuando este crecimiento celular es más relevante y por tanto se incrementa el riesgo de efectos para la salud derivados de factores medioambientales. Las etapas más vulnerables de la infancia son:

- Desarrollo de las células germinales: pueden dañarse durante su desarrollo en el feto, en la niñez y durante la vida adulta. Las sustancias químicas que dañan las células pueden perjudicar la fertilidad adulta y desembocar en problemas congénitos para la descendencia.
- Desarrollo embrionario y fetal: debido a la complejidad y a la velocidad del desarrollo y a la alta tasa de crecimiento en el período prenatal, este estadio del desarrollo es más vulnerable a la exposición medioambiental que cualquier otro.
- Primera infancia y niñez: las principales estructuras del cerebro y otros sistemas continúan desarrollándose a lo largo de la infancia. El sistema inmunológico se desarrolla de forma extensa durante la niñez. Un desarrollo inadecuado del sistema inmunológico puede causar alergias y enfermedades autoinmunes a lo largo de la vida.
- Pubertad: La maduración sexual va acompañada de complejas interacciones entre el sistema nervioso central y los órganos secretores de hormonas, los cuales pueden verse afectados por los factores medioambientales.

Efectos de los contaminantes químicos en la salud

Un creciente repertorio bibliográfico está relacionando los estudios sobre dosis bajas de sustancias químicas en animales con una amplia variedad de efectos en la salud. Hasta ahora estos efectos se habían ignorado en

los estudios sobre dosis altas. Se trata de cambios sutiles pero importantes en las funciones de sistemas de órganos aparentemente ilesos, que incluyen alteraciones en las funciones inmunológicas, en la actividad enzimática, en los niveles hormonales, en los patrones neurocomportamentales, en el crecimiento de los órganos y en los niveles de los neurotransmisores. Se ha detectado que durante el desarrollo fetal y la infancia la exposición a dosis bajas puede producir efectos más graves que las exposiciones similares durante la edad adulta. Es más fácil relacionar estos estudios con la salud humana que las investigaciones sobre dosis altas, porque están dentro del rango de dosis habituales de las actividades hormonales normales y de las concentraciones de contaminantes químicos en el cuerpo. Los estudios sobre dosis bajas también demuestran que las sustancias químicas pueden producir un espectro de efectos sobre la salud y los órganos diana diferentes dependiendo de la dosis. Por ejemplo, muchos simuladores de hormonas responden de forma contraria a dosis bajas y altas (respuesta bifásica). Aunque los resultados de estudios sobre dosis bajas en animales son difíciles de extrapolar a los seres humanos, es probable que constituyan el mejor indicador de toxicidad del que disponemos. Es difícil encontrar pruebas directas del efecto de los contaminantes químicos sobre la salud humana, ya que no existen grupos control para comparar; todos estamos expuestos a grandes cantidades de sustancias químicas en niveles que varían ampliamente. Además, existen pocos datos sobre los efectos combinados de las distintas sustancias ya que se tiende a examinar cada una por separado. Comprender completamente los efectos sobre los seres humanos requeriría examinar todos los compuestos a niveles bajos simultáneamente. Por ejemplo, si una sustancia altera el sistema inmunológico y otra causa cambios cancerígenos en ciertas células, podría ocurrir que éstas últimas pasaran desapercibidas para las células inmunológicas alteradas. Si se suman los efectos de las hormonas con los productos

con efectos similares a los suyos, como los simuladores del estrógeno, el resultado puede ser suficientemente fuerte como para alterar el equilibrio hormonal. Los pocos estudios que han combinado dos o más sustancias químicas apoyan esta hipótesis.

En la última parte del informe, Dorey hace una revisión de los estudios publicados sobre los impactos en la salud de cada uno de los siete grupos químicos. La extensión de la revisión no permite entrar a analizar cada grupo, por lo que presentamos la información en la tabla 1.

CONCLUSIONES

Este informe no pretende ser una revisión exhaustiva de la bibliografía disponible, pero proporciona suficientes pruebas de que:

1. Se están descubriendo muchos contaminantes en tejidos humanos, incluyendo la leche materna y la sangre de fetos y neonatos (tabla 1).
2. La infancia corre un especial riesgo de exposición, puesto que durante la misma las sustancias químicas se absorben de forma más eficaz, se metabolizan de forma más lenta y se eliminan con menos efectividad.
3. Está aumentando la morbilidad por enfermedades no infecciosas -especialmente en los países industrializados-, como los defectos congénitos, las enfermedades inmunológicas, los desórdenes reproductivos y del desarrollo, las alteraciones neurológicas y el cáncer. Estas enfermedades empiezan a menudo en la niñez y pueden estar causadas por daños durante la gestación, el período vital más susceptible a los perjuicios químicos.
4. Existe una preocupación general en las comunidades científica y médica sobre el hecho de que los productos químicos estén contribuyendo a este aumento de morbilidad.
5. Hay evidencias de que dosis bajas de algunas sustancias químicas están asociadas con un amplio abanico de efectos sobre la salud, a los que no se prestó atención en los estudios realizados con dosis altas.

No hay pruebas irrefutables sobre el daño que algunas sustancias químicas pueden causar en el ser humano pero es probable que no las haya nunca, incluso aunque llevemos a cabo más investigaciones. Es muy difícil establecer si existe una relación entre determinados contaminantes y la aparición de enfermedad, y las razones son varias: no disponemos de grupos control con individuos no contaminados para poder comparar. Muchas de estas enfermedades no se hacen evidentes hasta mucho después de comenzar la exposición química, por tener un periodo de latencia o de incubación largo. Los niveles de exposición real son muy difíciles de calcular y es probable que varíen considerablemente entre individuos y a lo largo de la vida de un mismo individuo. Además, se sabe muy poco sobre los efectos de la exposición a mezclas de sustancias químicas.

Esperar a tener pruebas más «sólidas» de los efectos de los productos químicos sobre la salud significará correr el riesgo de que se produzcan daños irreversibles en más generaciones de individuos. Se requiere desde luego una investigación continua sobre los efectos de la contaminación química en la salud para entender mejor las causas de las enfermedades no infecciosas y, con suerte, controlar cómo disminuye su frecuencia a medida que se retiran las sustancias químicas peligrosas o se sustituyen con alternativas más seguras. Ésta podría ser la mejor prueba que podemos proporcionar de sus efectos sobre la salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dorey CN. Chemical Legacy. Contamination of the Child. London:Greenpeace; 2003. Disponible en: <http://www.greenpeace.org.uk/MultimediaFiles/Live/FullReport/6037.pdf>.
2. Altschuler K, Berg M, Frazier LM, Laurenson J, Mendez W, Molgaard CA (2003a). Overview of the special vulnerability and health problems of children. OCHP Paper Series on Children's Health and the Environment. Washington DC: US Environmental Protection Agency. Paper 2003-1. [Citado sept 2003]. Disponible en: yosemite.epa.gov/ochp/ochpweb.nsf/content/1_Intro.htm
3. WHO. Bronchial Asthma. WHO: Ginebra; 2000. Fact Sheet núm 206. [Citado sept 2003]. Disponible en: www.who.int/inf-fs/en/fact206.html
4. Allergy UK (2003). Stolen Lives. The Allergy Report. The impact of allergies on people's live in the UK today. London: Allergy UK; 2003. [Citado sept 2003]. Disponible en: <http://www.allergyuk.org/stolenlives.html>
5. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol 1997;84 (3): 223-43.
6. Statement from the work session on chemically-induced alterations in the developing immune system: the wildlife/human connection. Environ Health Perspect 1996;104 Suppl 4:807-8.
7. Luster MI, Dean JH, Germolec DR. Consensus workshop on methods to evaluate developmental immunotoxicity. Environ Health Perspect 2003; 111(4):579-83.
8. Anderson RN. Deaths: leading causes for 1999. Natl Vital Stat Rep. 2001 Oct 12;49(11):1-87.
9. Shettler T, Stein J, Reich F, Wailings D. In Harm's Way: Toxic Threats to Child Development. Cambridge MA: Greater Boston Physicians for Social Responsibility; 2000. [Citado sept 2003]. Disponible en: <http://psr.igc.org/ihw-project.htm>.
10. Houlihan J, Wiles R, Thayer K, Gray S. Body Burden. The pollution in people. Washington DC: Environmental Working Group; 2003. [Citado sept 2003]. Disponible en: www.ewg.org/reports/body-burden/.
11. Woodward G. Autism and Parkinson's disease. Med Hypotheses 2001; 56(2): 246-9.
12. Siderowf A, Stern M. Update on Parkinson disease. Ann Intern Med 2003; 138(8):651-8.
13. Skakkebaek EN, Rajpert-De Meyts, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: An increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001; 16(5):972-8.
14. Davis DL, Gottlieb MB, Stampnitzky JR. Reduced ratio of male to female births in several industrial countries: A sentinel health indicator?. JAMA 1998;279(13):1018-23
15. Grech V, Vassallo-Agius P, Savona-Ventura C. Secular trends in sex ratios at birth in North America and Europe over the second half of the 20th century. J Epidemiology Community Health 2003; 57(8):612-5
16. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG and Hase-meir CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network. Pediatrics 1997; 99(4):505-12.
17. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, Plomteux G, Bourguignon JP. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: Evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. Hum Reprod 2001; 16(5):1020-6.