

# **DISRUPTORES ENDOCRINOS: POSIBLES MEDIDAS DE INTERVENCION. LA PERSPECTIVA EUROPEA**

**Nicolás Olea**

Catedrático Universidad de Granada. Granada

Laboratorio de Investigaciones Médicas, Hospital Clínico San Cecilio, Universidad de Granada, 18071 Granada, Tel: 34 958 24 2864, Fax: 34 958 24 9953 email: nolea@ugr.es

## **INTRODUCCIÓN**

La Dirección General para la Investigación del Parlamento Europeo publicó en 1998 un informe (1) que resumía acertadamente la preocupación de algunos parlamentarios respecto a los efectos para la salud humana de los disruptores endocrinos. El informe realizado a petición de del Comité para el Medioambiente, Protección del Consumidor y Salud Pública, analizaba de adecuadamente aspectos muy diversos de la disrupción endocrina y recordaba que la legislación medioambiental aplicable a la regulación de los disruptores endocrinos debe tener siempre presente el *principio de precaución*.

En un provocativo editorial, Nicholas Ashford y Claudia Miller (2) recordaban que en aquellos casos en que se ha actuado según las consignas del principio de precaución, la experiencia y el tiempo han demostrado la oportunidad de su aplicación. Optar por el principio de precaución en las decisiones relativas a la exposición humana a los disruptores endocrinos es actuar de forma preventiva cuando se encara la incertidumbre. Pero invocar este principio requiere la formación, el coraje político y la convicción de los que lo reivindican. La industria, los fabricantes, los medios de comunicación, las organizaciones no gubernamentales deben implicarse en este proceso. La administración, por su parte, más que un árbitro del proceso, debería ser valedora y la parte más comprometida con el medio ambiente, la salud pública y la sostenibilidad.

En respuesta a la demanda del Parlamento Europeo, la Comisión ha hecho público en febrero del 2000, un documento titulado: "*Estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos (Sustancias de las que se sospecha que interfieren en los sistemas hormonales de seres humanos y animales)*" (3), que resume la posición de la Comisión ante este problema de salud pública. El documento es fruto del trabajo de la Comisión y del Comité de Expertos Nacionales, que desde diciembre del 1997 evaluaron la información disponible sobre disruptores endocrinos, la legislación existente sobre su uso y utilizaron como elemento de apoyo el informe de la DG

XXIV: "Efectos sobre la salud de las personas y de la fauna de las sustancias químicas alteradoras de los procesos endocrinos, con especial énfasis en la fauna y en los métodos de pruebas sobre ecotoxicidad (4).

El documento de la Comisión que ahora ve la luz, además de presentar el problema de los disruptores endocrinos de forma sencilla y de orientar las líneas de investigación necesarias, priorizando las acciones más oportunas, hace hincapié en la necesidad de establecer medidas políticas y desarrollar una estrategia a corto, medio y largo plazo, conducentes a utilizar los instrumentos legislativos existentes en medioambiente y salud humana que puedan afectar al uso, consumo y exposición a los disruptores endocrinos.

Los antecedentes del interés de la Comisión por el tema de los disruptores endocrinos se remontan a las reuniones de Weybridge (5) y al catálogo de actividades de investigación (6) que se redactó en Bruselas en noviembre de 1997 y sirvió para hacer público el primer censo de actividades mediante su publicación. "La investigación de los alteradores endocrinos en la UE" (Informe EUR 18345 de la CCE). Esta acción sirvió, además, para constituir el grupo de Expertos Nacionales que ahora ha contribuido a la redacción del documento de posición de la Comunidad. Posteriormente, en 1999, distintas actividades han servido para completar la información recogida en el informe la reunión celebrada en el Joint Research Center, Environment Institute de Ispra del grupo de expertos en disruptores endocrinos dentro del Acuerdo de Cooperación en Salud Humana y Medioambiente firmado entre la UE y EE.UU, así como la continua participación de Europa en el Comité de la Organización para el desarrollo Económico y la Cooperación (OECD), encargado de la puesta a punto de los tests de cribaje e identificación de los disruptores endocrinos. La versión española del documento de la Comisión presenta algunos problemas semánticos --arrastrados de documentos anteriores-- surgidos al intentar traducir términos anglosajones. El más llamativo es el del propio término *alterador endocrino* como traducción de *disruptor endocrino*. La Primera Conferencia Nacional sobre Disruptores Endocrinos, celebrada en Granada en 1996, aceptó la validez del término disruptor, adaptado al castellano a partir del adjetivo disruptivo que está recogido en la última edición del Diccionario de la Real Academia. La segunda Conferencia sobre disruptores endocrinos (Granada, 1997), la tercera (San Sebastián, 1998) y la última que ha tenido lugar en Barcelona dentro de las Jornadas de Riesgos Ambientales y Salud organizadas por el CAPS y el IMIM, han servido para afianzar el nombre de disruptor entre la colectividad científica y el público en general. Una vez aceptado el término y por extensión, el documento de la Comisión debería ser titulado "Estrategia comunitaria en materia de disruptores endocrinos".

El documento aludido incluye la definición de los términos disruptores endocrinos y

disruptores endocrinos potenciales, lo cual es de gran mérito ya, que significa la aceptación de las premisas de los organismos internacionales encargados de la seguridad de las sustancias químicas y de las definiciones operativas de las conferencias de Weybridge (4) y Wingspread (7). Pero esa distinción, real-potencial, no es tan precisa como quiere presentarse. Si se admite que *disrupción endocrina es un mecanismo de alteración de una función fisiológica*, es necesario probar que esa alteración conduce a enfermedad., lo cual, en este momento solo es posible determinarlo en una serie muy corta de entidades nosológicas y en algunos de los compuestos químicos para los que se ha establecido la asociación de causalidad; lo cual no es común, es más bien una rareza en salud humana. De esta manera nos encontramos ante un sinfín de disruptores endocrinos potenciales y nada tangible en nuestras manos.

Por otra parte, en la presentación del documento se dice que estas sustancias pueden ser causa de perjuicios para la salud , producir cáncer, alteraciones del comportamiento y anomalías reproductivas. De ser así, se trataría de asociar de forma convincente enfermedades multifactoriales, con largos periodos de incubación, y en algunos casos transgeneracionales, con la exposición a disruptores. En enfermedades de este tipo la demostración de una asociación causa-efecto no es la norma, sino la excepción. Quizás, por esta razón, existe una clara discordancia entre lo expresado en el contenido del texto y el resumen del Documento en lo referente a *las pruebas epidemiológicas sobre las posibles relaciones entre la exposición a sustancias químicas y las alteraciones endocrinas*. Esta discrepancia de contenidos es aún más evidente cuando se lee detenidamente el texto y se descubre que las menciones de los estudios epidemiológicos que intentan establecer una asociación entre disruptores endocrinos y enfermedad son muy escasas. Fenómeno debido en parte a que la premisa de disrupción endocrina rara vez ha sido utilizada en las hipótesis de planteamiento de dichos estudios. En segundo lugar, porque el documento no indica cuáles son los compuestos químicos que se han asociado a enfermedad, a excepción de ciertas menciones de DDT, pentaclorofenol o dioxinas.

## **LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS CLÁSICOS Y LOS NUEVOS**

La década de los 90 significó un cambio radical en la aproximación conceptual de la comunidad científica al tema de la exposición humana y a los disruptores endocrinos y sus efectos sobre la salud. Gracias a los nuevos descubrimientos el censo de compuestos químicos con habilidad para alterar el sistema hormonal se amplió con nuevas sustancias, hasta el momento no consideradas, con características estructurales propias y distintas a las hasta entonces requeridas para todos los disruptores. Con anterioridad a estas fechas, los xenoestrógenos – el grupo más popular de los

disruptores-- eran un grupo relativamente diverso de compuestos químicos que compartían una característica estructural común, contener en su estructura molecular uno o más átomos de cloro.

La mayor parte de los disruptores endocrinos *clásicos* está en el punto de mira de toxicólogos y medioambientalistas, toda vez que muchos de ellos están incluidos en las listas de los contaminantes orgánicos persistentes (POP) que desde 1995 reciben una atención especial del Programa de Medioambiente de las Naciones Unidas. Éste es el caso de algunos pesticidas organoclorados, las dioxinas, los furanos y los bifenilos policlorados o PCBs. Algunos de los compuestos incluidos bajo esos nombres genéricos son mimetizadores endocrinos y están bajo sospecha de ser causa de enfermedades en las especies animales, e incluso en humanos, que obedecen a mecanismos hormonales. Esos mismos compuestos químicos habían sido denunciados frecuentemente por su toxicidad, ecotoxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad en diferentes sistemas y modelos experimentales. Además, su afinidad con las grasas posibilita que estos compuestos químicos sean bioacumulados en el tejido adiposo, por lo que persisten y pueden transmitirse en la cadena alimentaria. El grado de presencia medioambiental es tal que, hoy día, puede decirse que no hay especie animal que no haya estado expuesta, en mayor o menor grado, al DDT y a los PCBs, sustancias que han viajado hasta los mas remotos confines del planeta.

Los *nuevos* disruptores endocrinos están siendo utilizados en muchos productos que se emplean en muy variadas actividades de la vida moderna. Por ejemplo, el grupo de los alquilfenoles es bien conocido tras las publicaciones de principios de los 90 que demostraban la estrogenicidad del p-nonilfenol y señalaban su presencia como aditivo del plástico poliestireno, como componente de los detergentes industriales o inerte en la formulación de pesticidas y como espermicida, entre sus aplicaciones farmacológicas. El descubrimiento de la estrogenicidad de los alquilfenoles fue seguido de la demostración, en 1993, de un caso similar de contaminación por material plástico, en este caso el policarbonato, cuyo monómero base resultó ser el bisfenol-A. El bisfenol-A era liberado al agua destilada contenida en botellas de plástico policarbonato, en el momento de su tratamiento rutinario en autoclave con el fin de esterilizarlo, y está presente en las latas de conserva con recubrimiento interior de resina epóxi, los selladores dentales, los biberones de policarbonato y los pegamentos de dos componentes. El Bisfenol-A, al igual que el nonilfenol, es capaz de estimular el crecimiento *in vitro* de células del tejido mamario humano y el crecimiento uterino en ratas ovariectomizadas, mimetizando, en ambos casos, el efecto de los estrógenos naturales.

Publicaciones aún más recientes han expandido la lista de los *nuevos* disruptores endocrinos, que incluye ahora compuestos con múltiples aplicaciones, como los

ftalatos y los parabens, y que parece no tener fin, toda vez que con una periodicidad constante van apareciendo nuevas publicaciones y nuevos datos experimentales confirmando, en uno u otro modelo, la capacidad mimetizadora (agonista/antagonista) de muchos compuestos químicos. Por otra parte, tales predicciones sobre la expansión de esta lista parecen estar fundadas, ya que: i) el número de sustancias químicas investigadas en cuanto a su toxicidad hormonal es mínimo, si se tiene en cuenta el gran número de compuestos químicos sintetizados por la industria; y ii) las actividades hormonales investigadas se han limitado a la aplicación de unos pocos tests de estrogenicidad y androgenicidad y no se ha incluido aún la investigación sistemática de efectos sobre otros sistemas hormonales como tiroides, suprarrenales, etc..

Muchos trabajos se han realizado y mucho se ha escrito sobre los diferentes aspectos toxicológicos de los disruptores endocrinos *clásicos*. Por el contrario, la información disponible sobre los *nuevos* disruptores es mucho mas pobre en todos los aspectos: origen, producción, exposición, metabolismo, bioacumulación, etc. Esta observación no es sorprendente si consideramos que: i) la documentación existente sobre la actividad hormonal inherente a estos compuestos no se ha presentado hasta muy entrados los 90, a pesar de que publicaciones científicas de mediados de los 30 ya describían el efecto hormonal; ii) cualquier actividad de investigación a dicho respecto tiene que luchar contra la opinión de grupos con interés en la producción, uso y manufactura de estos productos y sus derivados, que ocupan una parcela muy importante en el mercado de la industria química; iii) la asociación entre actividad hormonal y disrupción endocrina parece ser un obstáculo insuperable para aquellos que insisten en la cuantificación de cualquier fenómeno biológico desde el punto de vista de la toxicología tradicional; y iv) la complejidad del sistema endocrino y nuestro conocimiento tan solo parcial de su funcionamiento dificultan la interpretación de los resultados experimentales.

## **EL CENSO DE DISRUPTORES ENDOCRINOS**

No obstante las dificultades, la literatura científica existente demuestra que hay una serie conocida e identificada de sustancias químicas con actividad hormonal y por tanto, susceptibles de ser disruptores endocrinos. Por este motivo, llama la atención la excesiva prudencia que adorna a la Comisión para redactar un documento que no menciona ningún disruptor endocrino. Este hecho tiene dos connotaciones para el lector. En principio, podría pensarse que la información toxicológica es inexistente, y que estamos hablando de suposiciones y elaboraciones teóricas sin base real; en segundo lugar, que se trata de un tema de sobra conocido que hace referencia, una vez más, a la exposición a los pesticidas organoclorados, los PCBs y algunos otros

compuestos de uso restringido.

Es presumible que una vez que se disponga de una batería adecuada de tests toxicológicos, útiles para explorar diferentes actividades hormonales, la lista de nuevos disruptores endocrinos se ampliará sustancialmente. De hecho, los organismos nacionales e internacionales con intereses en la regulación y comercialización de compuestos químicos --fundamentalmente la OECD-- han lanzado la propuesta para la estandarización de estos tests y su aplicación sistemática a los compuestos de nueva creación y a los preexistentes. Es ésta una tarea difícil y costosa si se tiene en cuenta que está previsto testar en los próximos años más de 100.000 moléculas químicas y que los tests deben investigar actividades hormonales y antihormonales muy diversas. Pero también es cierto que *la lista de disruptores endocrinos de la Comisión* se está retrasando de forma alarmante. En mayo de 1999 existía un borrador de este censo que fue encargado a compañías independientes y presentado ante el Comité de Expertos en la reunión celebrada en Bruselas. La información se pasó a una subcomisión que elaboró un informe en septiembre del 1999 tomando como criterios de reevaluación la existencia de información bibliográfica sobre actividad hormonal *in vivo*, actividad hormonal en tests de cribaje e información en otros modelos. El tiempo transcurrido es más que suficiente para haber incluido en el informe dirigido al Parlamento referencias sobre aquellos compuestos para los que existe información clara, convincente y científica, sobre disrupción endocrina.

Por el momento, la Comisión da una importancia capital a la decisión de la OECD sobre la implementación de los ensayo de actividad hormonal. De forma repetida se enuncia en el texto del documento de la Comisión que pocas acciones se podrán poner en marcha si antes no se dispone de los tests de ensayo adecuados que permitan determinar los disruptores endocrinos; y se remite de forma constante a la actuación de la OECD en este sentido. Las reuniones del Comité de Expertos de la OECD no han sido demasiado fructíferas; y si en principio se consiguió establecer una programación de actuaciones en tipos de tests y su implementación en el tiempo, lo cierto es que ni los tests se han estandarizado definitivamente ni aquellos que se han aplicado han dado los resultados satisfactorios que se esperaban. EE.UU, a través de su Comité EDSTAC de la Agencia Americana del Medioambiente (EPA), comenzó con buen ritmo las actuaciones programadas y en pocos meses, respondiendo al compromiso contraído con el Congreso Americano, había analizado distintos compuestos químicos en fase de cribaje y de desarrollo. Desafortunadamente, los tests de cribaje basados en líneas celulares transfectadas no resultaron tan útiles como se había pensado y los tests en animales --*in vivo*-- tienen tres grandes inconvenientes difíciles de superar: alto precio, baja sensibilidad y uso abusivo de animales de experimentación. Europa, que ha apostado por la reducción al mínimo de la

experimentación animal, tendrá dificultades para apoyar este tipo de propuesta. Por último, en lo que respecta al cribaje de sustancias químicas, es interesante recordar que no parece estar previsto en la actividad de OECD el realizar estudios conducentes a investigar la actividad disruptora de combinaciones de sustancias químicas, a pesar del énfasis que se ha puesto en la consideración de mecanismos de sinergia, antagonismo y aditividad por grupos muy diversos de investigadores.

Otro aspecto limitante para la confección de una lista de disruptores endocrinos viene dado por la confusión que se origina al *tratar de incluir bajo el nombre genérico de disruptores endocrinos cualquier sustancia con actividad hormonal*. Éste es un recurso extremo y nada oportuno, ya que considerar bajo el término de disruptor endocrino a las hormonas naturales o a los fitoestrógenos contenidos en plantas es añadir complejidad y dificultad al tema de la disrupción hormonal. Es cierto que la regulación del empleo de estos compuestos naturales es una necesidad imperiosa, sobre todo si se considera su empleo abusivo en ciertas prácticas ganaderas, pero creemos que su reglamentación y estudio no debería hacerse en el marco de la disrupción endocrina. El término disruptor endocrino debería reservarse para sustancias exógenas al organismo, o para combinaciones de ellas, que alteran la funcionalidad del sistema endocrino. La exposición a estas sustancias ocurre por múltiples vías y es, en la mayoría de los casos, inadvertida. Por esta razón, incluir las hormonas naturales --animales y vegetales-- en la lista de disruptores endocrinos es querer añadir complejidad al problema de la disrupción endocrina y no supone un avance conceptual sino una complicación de premisas ya de por sí complejas.

## **DEMOSTRACIÓN DEL EFECTO DISRUPTOR**

El problema de la exposición humana a los disruptores endocrinos y las consecuencias sobre la salud deben ser investigados desde diferentes aspectos y con propósitos muy distintos que han de ir más allá de los estudios de cribaje e identificación.

Resaltan, entre estas diferentes aproximaciones, los estudios clínico-epidemiológicos que tratan de establecer relaciones entre exposición a disruptores endocrinos y la frecuencia de presentación de una determinada enfermedad. Este proceso parece sencillo, pero requiere la definición de instrumentos para la medida de la exposición y de las variables que, una vez cuantificadas, permitan clasificar a los pacientes de acuerdo con su grado de exposición. Pero la medida de exposición a disruptores endocrinos es, más que nada, compleja. De una parte, porque la información sobre la producción, uso y aplicaciones de los compuestos químicos incluidos bajo esta denominación es muy escasa. De otra, porque no se dispone de tests adecuados para su

identificación y catalogación ya que solo se han desarrollado para actividades hormonales estrogénicas y androgénicas. Además, porque la medida de compuestos químicos de forma aislada puede que no dé la información requerida sobre el efecto biológico que es necesario investigar. Por último, porque el censo de disruptores endocrinos, como se ha indicado, no está aún confeccionado.

Por estas razones llama la atención la exquisitez de la administración para actuar con cautela en la confección de un censo de disruptores endocrinos y la lentitud para implementar los estudios conducentes a la demostración del efecto en salud de la exposición inadvertida a los disruptores endocrinos. Además, se hace absolutamente necesario prestar mayor atención a *los grupos de mayor riesgo como es la etapa de desarrollo embrión-feto, la infancia y el embarazo*, a sabiendas de que la comunidad científica intenta acumular la evidencia concluyente necesaria para probar que los disruptores endocrinos reales y potenciales tienen un efecto disruptor mucho más marcado sobre la funcionalidad del sistema hormonal si la exposición ha ocurrido en alguna fase determinada del desarrollo.

## **HACIA UNA PROPUESTA DE CONSENSO**

Entendemos que el ejercicio desarrollado en el análisis conceptual del problema de los disruptores endocrinos es extrapolable a otros problemas medioambientales y que, por tanto, las premisas de trabajo y las acciones propuestas pueden ser de utilidad para enfocar y abordar nuevos problemas que, sin lugar a dudas, se irán generando en un futuro. Igualmente entendemos que la experiencia acumulada por muchas de las partes implicadas en el abordaje conceptual y práctico de problemas de índole similar es de un valor inmensurable para resolver las premisas de la hipótesis de la disrupción endocrina.

Por estas razones, proponemos la priorización de las siguientes actuaciones con respecto a la disrupción endocrina:

1. Dado el carácter multidisciplinar del problema planteado por los disruptores endocrinos, tanto la aproximación conceptual como la evidencia buscada y las acciones a emprender deben establecerse bajo ese enfoque plural. Por la razón ahora más que nunca, es necesario aunar esfuerzos en investigación, superar obstáculos en los diferentes lenguajes y desarrollar estudios con un enfoque multidisciplinario.
2. Se hace necesario promover una investigación dirigida a resolver cuestiones puntuales, eslabones ausentes en la cadena de evidencia, que permitan construir el cuerpo de conocimiento necesario sin hipertrofiar aspectos demasiado concretos --p.e. mecanismos intrínsecos-- ni perderse en las generalidades de la globalidad.

3. Sería conveniente establecer medidas de actuación basadas en el principio de precaución, esto es, sustentadas sobre la evidencia razonable de una asociación de sospecha entre exposición y efecto. Los límites de la certidumbre que se exija tienen que venir impuestos por el valor del daño sospechado.
4. Habría que establecer los *mínimos negociables* en los foros multidisciplinares donde las partes implicadas –Administración, Industria, Organizaciones No Gubernamentales y Ciencia-- discutan la prevención de riesgos derivados de la exposición a disruptores endocrinos, sin caer en el defecto de la parálisis debida a la incertidumbre y a la falta de evidencia que impiden las actuaciones preventivas.
5. Por último, sería útil constituir una red ibérica de información sobre disruptores endocrinos de fácil acceso y continua actualización, capaz de almacenar los nuevos datos que se vayan generando, lo que permitiría obtener la perspectiva necesaria en la visión del problema.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Endocrine disrupting chemicals: A challenge for the EU? European Parliament, Public Health and Consumer Protection Series, SACO 100EN, Estrasburgo, 1998, pp 39.
2. Ashford, NA, Miller, CS. Low level chemical exposures: A Challenge for science and policy. *Environ Sci Tech*, 32:508A-509A, 1998.
3. Estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos (Sustancias de las que se sospecha que interfieren en los sistemas hormonales de seres humanos y animales). Comisión de las Comunidades Europeas, Bruselas, COM706, 1999.
4. Efectos sobre la salud de las personas y de la fauna de las sustancias químicas alteradoras de los procesos endocrinos, con especial énfasis en la fauna y en los métodos de pruebas sobre ecotoxicidad. Comité Científico de Toxicidad, la Ecotoxicidad y Medio Ambiente (SCTEE) de la Comisión, Bruselas, 1999.
5. European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife. Report of Proceedings, Weybridge, 1996.
6. La investigación de los alteradores endocrinos en la UE. Informe EUR 18345 CEE. Bruselas, 1997.

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