

Disruptores endocrinos: una historia muy personal y con múltiples personalidades

(Endocrine disruptors: a very personal story with multiple personalities)

En este número de GACETA SANITARIA, Olea et al¹ discuten el problema de los disruptores endocrinos desde el punto de vista de la reglamentación del comercio de productos químicos. En toxicología clásica nunca se había tratado con este tipo de compuestos y, por tanto, tampoco se sabía cómo evaluar los riesgos que conlleva su exposición. Este editorial tiene por objeto mostrar cómo la investigación basada en modelos animales está poniendo de manifiesto que los niveles de contaminación por disruptores endocrinos habituales en la actualidad pueden producir efectos estructurales y funcionales. En otras palabras, es imperativo que la toxicología se modernice e incorpore este nuevo conocimiento procedente de la endocrinología y de la biología del desarrollo en su *modus operandi*.

El término «disruptores endocrinos» fue propuesto por primera vez en una conferencia organizada por la Dra. Theo Colborn, del World Wildlife Fund, en Wingspread, Wisconsin, en el año 1991. El objetivo de esta conferencia fue analizar la evidencia disponible acerca del efecto de los contaminantes químicos ambientales sobre el sistema endocrino de animales salvajes. Los participantes de esta conferencia firmaron un documento denominado la Declaración de Wingspread². En este documento se identificaban diferentes áreas de preocupación. La primera era el aumento del número de nuevos productos químicos que no se valoraban de forma adecuada desde el punto de vista endocrinológico. Desde que en 1953³ se descubrió que el pesticida DDT (diclorodifeniltricloroetano) tenía actividad estrogénica, otros compuestos fueron identificados como estrogénomiméticos, entre ellos ciertos PCB (bifenilos policlorados). A raíz de la restricción del uso de PCB y DDT en los años setenta, la mortalidad de los animales salvajes del ecosistema de los Grandes Lagos en los EE.UU. disminuyó notablemente, pero los animales supervivientes presentaban ahora alteraciones en los sistemas reproductivo, endocrino, neurológico e inmune⁴. Este hecho sugería bien que la acción residual de los compuestos prohibidos se revelaba una vez que la mortalidad disminuía debido a la reducción de los valores ambientales, o bien que existía contaminación por otros compuestos con actividad endocrina. En nuestra ponencia en la conferencia de Wingspread pre-

sentamos datos que demostraban que ciertos plásticos liberan contaminantes que poseen actividad estrogénica⁵ e introdujimos un bioensayo para la identificación de estrógenos (E-SCREEN)⁶. A partir de esta participación en Wingspread, utilizamos el test E-SCREEN como criba para identificar compuestos estrogénicos en aproximadamente 100 sustancias⁷. Para nuestra sorpresa, un gran número de las sustancias analizadas dieron resultados positivos. Más tarde se identificaron otros tipos de disruptores endocrinos: antiandrógenos (como el vinclozolin), inhibidores de la aromatasa (como la atrazina) o disruptores de la función tiroidea (como los PCB). Considerando que hay 80.000 sustancias químicas registradas comercialmente, es muy probable que en el futuro sigan identificándose muchos más disruptores endocrinos.

Los 21 participantes de la conferencia de Wingspread señalaron una segunda causa de alarma: era posible detectar un elevado número de diferentes contaminantes ambientales en la grasa de los animales salvajes, y varios de estos compuestos actuaban como disruptores endocrinos. La práctica científica habitual en el laboratorio se basa en el diseño de experimentos sencillos, en los que se evalúa de forma aislada cada compuesto. Sería de desear que uno sólo de estos contaminantes pudiese ser usado como «marcador» de todo el conjunto. Pero desgraciadamente éste no es el caso, ya que las concentraciones de estos productos en sangre o en grasa varían más o menos independientemente unos de otros. Por ejemplo, en la misma población podemos encontrar a individuos con concentraciones bajas de DDT y altas de endosulfano, y otros con los valores opuestos. Por tanto, los estudios epidemiológicos en los que se relacionan los valores de exposición interna a un producto químico (por ejemplo, DDT) con un efecto observable (p. ej., cáncer de mama) no permiten obtener ninguna conclusión acerca del papel de los xenoestrógenos en relación con el efecto estudiado. Los valores de DDT son buenos marcadores exclusivamente para la exposición a DDT. La exposición a múltiples contaminantes requiere, por tanto, nuevas estrategias para medir el efecto aditivo de estas sustancias. Es necesario identificar un marcador de la carga xenoestrogénica total. En colaboración con el grupo de la Universidad de Granada, dirigido por los Dres. Ni-

colás y María-Fátima Olea, hemos desarrollado una metodología para medir la carga estrogénica total en tejidos humanos^{8,9}. Este grupo está ahora finalizando un estudio sobre la relación entre el riesgo de cáncer de mama y la carga xenoestrogénica total.

La tercera causa de alarma fueron las consecuencias de la utilización del dietilestilbestrol (DES) para prevenir abortos espontáneos, una práctica médica que fue lamentablemente popular entre 1950 y 1970¹⁰. Los efectos perjudiciales de esta intervención no se revelaron hasta mucho más tarde, con la aparición de cáncer de vagina y de infertilidad en las hijas de las mujeres tratadas, que sufrieron la exposición durante su desarrollo fetal. Esta observación demostró que una dosis de hormona que era bien tolerada por la madre podía producir efectos negativos en el feto. Este hallazgo fue llamado el «síndrome del feto frágil»¹¹. Uno de los participantes en Wingspread, Vom Saal, había demostrado en animales que durante el desarrollo intrauterino la posición de un feto con respecto a sus hermanos (entre dos machos o entre dos hembras) influía sobre el patrón de comportamiento del animal en la edad adulta¹². Este efecto era debido a modificaciones locales en las concentraciones de estrógenos y andrógenos. Nos preguntamos entonces si los disruptores endocrinos también afectarían al feto más que al adulto. El bisfenol-A, un monómero usado en la fabricación de plásticos, fue elegido como prototipo de una nueva categoría de disruptores endocrinos no clorados ni persistentes. De acuerdo con la toxicología clásica, el bisfenol-A debería ser inocuo a las concentraciones a las que los humanos están expuestos. Así fue como el grupo de Vom Saal y el nuestro demostraron que se producen alteraciones importantes en la estructura y la función del sistema reproductivo y de la glándula mamaria en fetos expuestos a dosis de bisfenol-A 4.000 veces menores que las dosis necesarias para producir efectos uterotrópicos en el animal adulto o prepubescente¹³⁻¹⁹. Para los toxicólogos, el ensayo uterotrópico es el «estándar de oro» para medir la actividad estrogénica¹⁵. De hecho, la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico) está invirtiendo recursos y esfuerzos en optimizar y estandarizar el ensayo uterotrópico, que sabemos es 4.000 veces menos sensible que los procesos de organogénesis que se debiera proteger. Esta postura resulta difícil de justificar a la vista de los nuevos descubrimientos.

Una cuarta causa de alarma señalada en Wingspread fue el reconocimiento de que los efectos que se habían observado en los animales probablemente aparecerían también en los seres humanos, dado que compartimos con ellos la mayor parte de nuestra trayectoria evolutiva. Poco tiempo después, Carlsen et al publicaron un metaanálisis sobre la disminución de la calidad y cantidad del semen humano²⁰. Otras publicaciones lanzaron la hipótesis de que el aumento en

la incidencia de cáncer de mama podría deberse al aumento de la exposición a estrógenos ambientales que tuvo lugar durante los últimos 50 años²¹. Como hemos citado antes, en Granada se está llevando a cabo actualmente el primer estudio que explora la asociación entre carga xenoestrogénica total y cáncer de mama, aplicando el test E-SCREEN.

En los años transcurridos desde la conferencia de Wingspread la comunidad científica ha comprendido que el problema generado por los disruptores endocrinos sobrepasa nuestra capacidad de análisis. Estos productos químicos se utilizan en preparaciones complejas, es decir, que contienen muchas impurezas, isómeros y congéneres. Esto hace muy difícil el estudio de su metabolismo y su seguimiento a través del ecosistema. No sólo se ha detectado actividad hormonal en los productos considerados activos (p. ej., los pesticidas) sino también en los productos «inertes», como los agentes dispersantes (p. ej., los etoxilatos de alquifenoles). Si bien el estudio en esta área ha resultado mucho más complejo de lo que era previsible, la investigación de los efectos de los disruptores endocrinos ha desvelado también determinados aspectos de la biología del desarrollo hasta ahora desconocidos. Por ejemplo, el desarrollo mamario en las moléculas que intervienen en la morfogénesis tiene lugar en gran parte cuando la mama está aparentemente inactiva. Lo mismo se puede decir acerca del aparato genital masculino y femenino. En el período en el que ocurre este desarrollo fundamental, es cuando la exposición a xenohormonas ambientales puede determinar la aparición de efectos irreversibles. Aunque sutiles, estos efectos pueden tener graves consecuencias para el individuo y para la población general.

El trabajo de Porta et al en este mismo número de la revista²² expone lo difícil que resulta valorar el significado clínico, ecológico y poblacional de los valores de compuestos tóxicos persistentes (CTP) en las personas. Es decir, la evidencia de la nocividad de los CTP se obtuvo aplicando los criterios de la toxicología clásica. Aun así, ha costado muchos años de esfuerzo producir un tratado como el Convenio de Estocolmo, del que se habla en el trabajo de Porta et al, y que está a punto de aplicarse. Este tratado sólo incluye los compuestos químicos más persistentes, algunos de ellos prohibidos en los EE.UU. desde hace 30 años. Los productos «nuevos» en la lista de disruptores endocrinos se utilizan sin restricciones. ¿Cuánto esfuerzo, cuánto trabajo experimental será necesario para llegar a desarrollar medidas de protección frente a los disruptores endocrinos, si ahora, con 50 años de retraso, se están iniciando actuaciones sobre los CTP? Creemos que el conjunto de la evidencia sobre disruptores endocrinos es suficientemente alarmante como para que las autoridades civiles y políticas apliquen inmediatamente el denominado principio de precaución. Si es que

verdaderamente deseamos proteger a la población mientras tratamos de establecer la gravedad del problema, esta decisión se hace imperativa. El estudio sistemático en modelos experimentales y epidemiológicos es tan complejo que la investigación necesitará décadas antes de producir los resultados cuantitativos más básicos. La responsabilidad que todos tenemos hacia nuestros hijos y nietos nos obliga a actuar cuanto antes. De acuerdo con el principio de precaución, es irresponsable

y egoísta posponer la adopción de medidas de regulación del problema hasta tener disponible toda la evidencia necesaria. En este sentido, los disruptores endocrinos se convierten en un problema muy personal.

Ana M. Soto
Carlos Sonnenschein

Tufts University School of Medicine.
Boston. EE.UU.

Bibliografía

- Olea N, Fernández MF, Areque P, Olea Serrano F. Perspectivas en disrupción endocrina. *Gac Sanit* 2002;16:261-7.
- Wingspread consensus statement. In: Colborn T, Clement C, editors. Chemically induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. Princeton: Princeton Scientific Publishing, 1992; p. 1-8.
- Burlington H, Lindeman VF. The effect of DDT on testes and secondary sex characters of white leghorn cockerels. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950;74:48-51.
- Colborn T, Clement C, editors. Chemically induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. Princeton: Princeton Scientific Publishing, 1992.
- Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C. p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from «modified» polystyrene. *Environ Health Perspect* 1991;92:167-73.
- Soto AM, Lin T-M, Justicia H, Silvia RM, Sonnenschein C. An «in culture» bioassay to assess the estrogenicity of xenobiotics. In: Colborn T, Clement C, editors. Chemically induced alterations in sexual development: the wildlife/human connection. Princeton: Princeton Scientific Publishing, 1992; p. 295-309.
- Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C. The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen sensitive cells. *Environ Health Perspect* 1994;102:380-3.
- Sonnenschein C, Soto AM, Fernández MF, Olea N, Olea-Serrano MF, Ruiz-López MD. Development of a marker of estrogenic exposure in human serum. *Clinical Chemistry* 1995;41:1888-95.
- Soto AM, Fernández MF, Luizzi MF, Oles Karasko AS, Sonnenschein C. Developing a marker of exposure to xenoestrogen mixtures in human serum. *Environ Health Perspect* 1997;105:647-54.
- Herbst AL, Bern HA. Developmental effects of diethylstilbestrol (DES) in Pregnancy. New York: Thieme-Stratton, 1988.
- Bern HA. The fragile fetus. In: Colborn T, Clement C, editors. Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. Princeton: Princeton Scientific Publishing, 1992; p. 9-15.
- Vom Saal FS, Montano MM, Wang MH. Sexual differentiation in mammals. In: Colborn T, Clement C, editors. Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. Princeton: Princeton Scientific Publishing, 1992; p. 17-83.
- Vom Saal FS, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, et al. A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol Ind Health* 1998;14:239-60.
- Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, Vom Saal FS. Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature* 1999;401:763-4.
- Markey CM, Michaelson CL, Veson EC, Sonnenschein C, Soto AM. The mouse uterotrophic assay: a re-evaluation of its validity in assessing the estrogenicity of bisphenol A. *Environ Health Perspect* 2001;109:55-60.
- Markey CM, Luque EH, Muñoz de Toro MM, Sonnenschein C, Soto AM. *In utero* exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod* 2001;65:1215-23.
- Ramos JG, Varayoud J, Sonnenschein C, Soto AM, Muñoz de Toro MM, Luque EH. Prenatal exposure to low doses of bisphenol A alters the periductal stroma and glandular cell function in the rat ventral prostate. *Biol Reprod* 2001;65:1271-7.
- Gupta C. The role of estrogen receptor, androgen receptor and growth factors in diethylstilbestrol-induced programming of prostate differentiation. *Urol Res* 2000;28:223-9.
- Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol-A affects body weight, patterns of estrous cyclicity and plasma LH levels. *Environ Health Perspect* 2001;109:675-80.
- Carlsen E, Giwercman A, Keinding N, Skakkebaek NE. Evidence for the decreasing quality of semen during the past 50 years. *Br Med J* 1992;305:609-12.
- Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H. Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect* 1993;101:372-7.
- Porta M, Kogevinas M, Zumeta E, Sunyer J, Ribas-Fitó N, y el Grupo de Trabajo sobre Compuestos Tóxicos Persistentes y Salud del IMIM. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gac Sanit* 2002; 16:268-77.