

Disruptores endocrinos, ¿suficiente evidencia para actuar?



Endocrine disruptors. Is there sufficient evidence to act?

Mariana Fátima Fernández* y Nicolás Olea

Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Universidad de Granada, Granada; CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, España

En 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualizó el conocimiento científico sobre los compuestos químicos disruptores endocrinos (EDC, *endocrine disrupting chemicals*), definidos como sustancias capaces de alterar el equilibrio hormonal y el desarrollo embrionario y provocar efectos adversos sobre la salud de un organismo vivo o de su descendencia¹. El término EDC engloba un grupo de sustancias químicas de muy diferente origen y estructura que se sintetizaron para cumplir funciones muy diversas². Algunos, una vez liberados al medio ambiente, pueden acumularse en el organismo por ser lipófilos y resistentes a la degradación, persistiendo en los tejidos grasos, mientras que otros acceden al organismo a diario y de manera cotidiana, son rápidamente excretados (pseudopersistentes) y contribuyen igualmente a la dosis interna².

En un informe previo de la OMS (2002), la evidencia científica disponible sugería que las tendencias crecientes en ciertos efectos adversos observados en la salud humana y animal podían ser atribuidos a la exposición a EDC³. Desde entonces se ha progresado enormemente en el conocimiento científico relacionado con el impacto de esta exposición, de manera que a estos informes^{1,3} se unen revisiones científicas de la Sociedad de Endocrinología⁴, la Comisión Europea⁵, la Agencia Ambiental Europea⁶ y la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica⁷, alertando a la comunidad sanitaria sobre una hipótesis clínica que debe ser conocida, comunicada y advertida. Muchos de estos informes fueron alentados por la política de financiación en disrupción endocrina, que de forma mantenida ha establecido convocatorias abiertas en los programas marco de investigación, que por el momento no parecen tener continuidad en *Horizon 2020*.

Un aspecto interesante en la progresión del conocimiento en torno a la disrupción endocrina es la enorme controversia suscitada en los foros de discusión política sobre la necesidad (o no) de actuar reduciendo o evitando la exposición a EDC. Los antecedentes hay que buscarlos en el mandato del Parlamento a la Comisión Europea del año 1999⁸, donde se exigía un plan de actuación concreto y que, 14 años después, tan sólo se ha implementado someramente. Valga como ejemplo que las dos únicas restricciones de uso de plásticos con componentes hormonalmente activos (ftalatos en chupetes, mordedores y tetinas, y bisfenol-A en biberones de policarbonato) se han tomado apoyándose en la aplicación del principio de precaución con objeto de proteger la salud infantil. El recurso a este principio debería limitarse a situaciones en que la evidencia científica no es suficiente para establecer relaciones de causalidad. Sin embargo, nada más lejos de la realidad: las publicaciones científicas sobre el bisfenol-A y los ftalatos son lo suficientemente abundantes y concluyentes para desear que estos compuestos no supongan una

amenaza constante para la población y sitúen, por ejemplo, a nuestro país en las primeras posiciones en cuanto a exposición infantil a ftalatos⁹.

La complejidad en la estimación del riesgo

Algunos investigadores² vienen poniendo en duda la conveniencia de seguir el modelo habitual en la estimación del riesgo¹⁰ cuando se trata de establecer grados seguros de exposición a EDC. Tradicionalmente, la toxicología con interés regulador se ha basado en la presunción de curvas de dosis-respuesta monotónicas para la mayoría de los compuestos químicos. Este modelo permite a los expertos predecir el efecto desencadenado por dosis bajas extrapolando el observado a altas concentraciones¹¹. Sin embargo, numerosos estudios sobre disrupción endocrina cuestionan su adecuación, fundamentalmente porque, de manera similar a las hormonas, los EDC son capaces de generar curvas de dosis-respuesta no monotónicas para muchos efectos y a distintos niveles de organización. Este comportamiento se debe al complicado dinamismo que se produce en la ocupación-saturación del receptor hormonal^{12,13}, y dificulta la predicción de lo que ocurre a bajas dosis conociendo la respuesta a los valores habituales empleados en los ensayos toxicológicos. Además, si bien es cierto que algunos EDC pueden mostrar una respuesta lineal monotónica cuando son ensayados en un sistema sencillo, debido a la coexistencia de hormonas endógenas en el organismo expuesto, los efectos desencadenados dependerán del contexto hormonal del individuo mientras ocurre la exposición¹³. Por otra parte, de manera análoga a como lo hacen las hormonas, los EDC pueden actuar de manera particular en un tejido¹²⁻¹⁶ dependiendo de la expresión de receptores específicos y sus isoformas. Por lo tanto, cualquier intento de estimación realista de las consecuencias de la exposición a EDC debe tener presente el patrón hormonal de cada individuo, la susceptibilidad particular de cada tejido u órgano, y el momento en que ocurre la exposición, ya que pequeñas variaciones de la normalidad pueden afectar a la funcionalidad del sistema en su totalidad si los mecanismos de homeostasis no son adecuados^{15,16}.

La edad a la cual ocurre la exposición determina las consecuencias sobre la salud de un individuo. Así, la exposición durante el embarazo tiene resultados muy distintos a los esperados si ocurre en el individuo adulto. El embrión/feto y el neonato son extremadamente sensibles a la exposición, y los efectos adversos suelen ser más graves que en el adulto^{13,15}. Por otra parte, la mujer embarazada que está expuesta a múltiples EDC con capacidad para atravesar la placenta se convierte en transmisora de la exposición al individuo en la fase más sensible de su desarrollo^{13,15,16}. A través de la placenta, el feto se expone a la carga previa (bioacumulada y persistente) y a la actual de la madre, tanto de compuestos almacenados en su tejido adiposo, movilizados durante el embarazo, como

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: marieta@ugr.es (M.F. Fernández).

de compuestos pseudopersistentes^{17–20}. También algunas de estas sustancias acceden al recién nacido a través de la lactancia²¹. De esta manera, la hipótesis de la disrupción endocrina se ajusta a la teoría del «origen fetal de las enfermedades», que sugiere que las interacciones que tienen lugar entre el organismo en desarrollo y el medio ambiente van a determinar el riesgo del individuo adulto de presentar una enfermedad determinada²². Por último, la evidencia científica también apoya que la exposición a EDC, además de afectar al organismo expuesto y a su progenie, tiene consecuencias en las siguientes generaciones^{6,7} por modificaciones no genómicas o por cambios epigenéticos²³.

Políticas en disrupción endocrina

Las intervenciones relacionadas con EDC en el Parlamento Europeo durante los últimos 2 años han sido numerosas y del mayor interés. Voces muy distintas reclaman a la Comisión que cumpla con el compromiso contraído e implemente un plan de actuaciones que protejan frente a la exposición a EDC. Respondiendo a esta exigencia, el Parlamento aprobó el año pasado un proyecto de resolución de la Comisión de Medio Ambiente, Salud y Seguridad Alimentaria sobre la protección de la salud pública contra los EDC [2012/2066(INI)]. La resolución establece con claridad la dificultad de fijar unos grados de exposición que puedan considerarse realmente seguros; recalca que es prioritario reducir la exposición a EDC mediante la revisión de la legislación vigente (en especial para los grupos de población más vulnerables), propone diferentes mejoras en el sistema de regulación europeo REACH e indica que todos los estudios científicos existentes deben ser utilizados para evaluar el riesgo de la exposición. A demanda de la Comisión, un comité constituido por científicos y representantes de organizaciones ambientales ha elaborado un informe minucioso que proporciona la información científica, actualizada y consensuada, sobre las claves para identificar y caracterizar los EDC²⁴.

Llamativa, por no decir esperpéntica, ha sido la respuesta de ciertos toxicólogos implicados en organismos reguladores y editores de revistas de toxicología en una carta abierta²⁵ a la presidenta de la Comisión Europea, declarando que las recomendaciones del informe de expertos van contra el sentido común y que el sistema actual de evaluación de riesgo es correcto y no debería ser puesto en entredicho. Como era previsible, la voz de los científicos no se ha hecho esperar^{26,27}, y en un reciente editorial²⁸ más de 140 firmantes afirman que las decisiones en regulación sobre EDC deberían fundamentarse en las publicaciones científicas existentes, y que en el proceso deberían participar expertos en muy variadas ramas del saber. Destaca, entre las respuestas publicadas en contestación a los toxicólogos reguladores, el editorial de Grandjean y Ozonoff que exige a los firmantes de la carta abierta que declaren de forma inmediata sus intereses, su relación con la industria productora de muchos de los EDC y sus fuentes de financiación²⁹. Esto ha desvelado unos compromisos tan estrechos entre los firmantes y la industria que cuestionan cualquier afirmación de sus autores y la validez de sus recomendaciones.

Implicación de los profesionales de la salud

Desgraciadamente, estas discusiones están llevando demasiado tiempo y el proceso de decisión se retrasa más de lo que nuestros pacientes hubieran tolerado. Mientras en Europa se implementa una regulación más estricta sobre la exposición a EDC en la población general, y se hacen efectivas nuevas normas a escala supranacional, los profesionales de la salud estamos obligados a conocer el problema, reconocer las exposiciones y advertir a la población, especialmente a la más vulnerable, sobre las situaciones de mayor riesgo. Además, debemos implicarnos en los procesos de decisión,

participando en los foros adecuados y exigiendo en cada momento la aplicación más conveniente de los sistemas de protección. Las recomendaciones del American College of Obstetricians and Gynecologists, junto con la American Society for Reproductive Medicine, son un buen ejemplo de implicación de los clínicos en este debate³⁰.

Contribuciones de autoría

M.F. Fernández y N. Olea han contribuido de igual forma en la elaboración de este editorial.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por proyectos del 7º Programa Marco de la Unión Europea (CONTAMED FP7-ENV-2007-1-212502), del Instituto de Salud Carlos III (EUS2008-03574; FIS PI11/0610; PI-0513-2012), el CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) y la Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo de la Junta de Andalucía (Proyecto de Excelencia P09-CTS-5488).

Conflictos de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, et al., editores. UNEP/WHO. State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2013. (Consultado el 04/10/2013.) Disponible en: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en>
- Olea N, Fernández MF, Araque P, et al. Perspectivas en disrupción endocrina. *Gac Sanit.* 2002;16:250–6.
- IPCS. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Programme on Chemical safety; 2002 (Consultado el 04/10/2013.) Disponible en: http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30:293–342.
- Kortenkamp A, Martin O, Faust M, et al. State of the art assessment of endocrine disruptors. 2012 (Consultado el 04/10/2013.) Disponible en: http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/4_SOTA%20EDC%20Final%20Report%20V3%206%20Feb%2012.pdf
- EEA (European Environment Agency). The impact of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments. The Weybridge +15 (1996–2011) report. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2012. EEA Technical report No 2/2012. (Consultado el 04/10/2013.) Disponible en: <http://www.eea.europa.eu/publications/the-impacts-of-endocrine-disruptors>
- Skakkebaek NE, Toppari J, Söder O, et al. The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3056–8.
- European Commission communication on a community strategy for endocrine disruptor – A range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife., 706. Bruxelles: European Commission, COM; 1999.
- Casas L, Fernández MF, Llop S, et al. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environ Int.* 2011;37:858–66.
- Hens L. Risk assessment of endocrine disruptors. En: Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Howard CV, editores. *Endocrine disruptors: environmental health and policies.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2001. p. 171–207.
- Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, et al. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ Health Perspect.* 2003;111:994–1006.
- Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev.* 2012;33:378–455.
- Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, et al. Regulatory decisions on endocrine disrupting chemicals should be based on the principles of endocrinology. *Reprod Toxicol.* 2013;38:1–15.
- Owens JW, Chaney JG. Weighing the results of differing 'low dose' studies of the mouse prostate by Nagel, Cagen, and Ashby: quantification of experimental power and statistical results. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2005;43:194–202.
- Schug TT, Janesick A, Blumberg B, et al. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;127:204–15.

16. Diamanti-Kandarakis E, Palioura E, Kandarakis SA, et al. The impact of endocrine disruptors on endocrine targets. *Horm Metab Res.* 2010;42:543–52.
17. Amaya E, Gil F, Freire C, et al. Placental concentrations of heavy metals in a mother-child cohort. *Environ Res.* 2013;120:63–70.
18. Fernández MF, Parera J, Arrebola JP, et al. Levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls in placentas from the Spanish INMA birth cohort study. *Sci Total Environ.* 2012;441:49–56.
19. Jiménez-Díaz I, Zafra-Gómez A, Ballesteros O, et al. Determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives in placental tissue samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010;878:3363–9.
20. Fernández MF, Olmos B, Granada A, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2007;115:8–14.
21. Cerrillo I, Granada A, López-Espinosa MJ, et al. Endosulfan and its metabolites in fertile women, placenta, cord blood, and human milk. *Environ Res.* 2005;98:233–9.
22. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, et al. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health.* 2012;27:42.
23. Anway MD, Skinner MK. Epigenetic programming of the germ line: effects of endocrine disruptors on the development of transgenerational disease. *Reprod Biomed Online.* 2008;16:23–5.
24. Munn S, Goumenou M. Report of the endocrine disruptors - Expert Advisory Group (ED EAG). Key scientific issues relevant to the identification and characterisation of endocrine disrupting substances. 2013 (Consultado el 04/10/2013.) Disponible en: http://ec.europa.eu/dgs/jrc/index.cfm?id=1410&dt_code=NWS&obj_id=16530&ori=RSS
25. Dietrich DR, Aulock SV, Marquardt H, et al. Scientifically unfounded precaution drives European Commission's recommendations on EDC regulation, while defying common sense, well-established science and risk assessment principles. *Chem Biol Interact.* 2013;205:A1–5.
26. Bergman Å, Andersson AM, Becher G, et al., editors. Science and policy on endocrine disruptors must not be mixed: a reply to a "common sense" intervention by toxicology journal. *Environ Health.* 2013;12:69.
27. Bergman Å, Heindel JJ, Kasten T, et al. The impact of endocrine disruption: a consensus statement about the state of the science. *Environ Health Perspect.* 2013;12:A104–6.
28. Gore AC, Balthazart J, Bikle D, et al. Policy decisions on endocrine disruptors should be based on science across disciplines: a response to Dietrich et al. *Endocrinology.* 2013;154:3957–60.
29. Grandjean P, Ozonoff D. Transparency and translation of science in a modern world. *Environ Health.* 2013;12:70.
30. Exposure to toxic environmental agents. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion 575. 2013 (Consultado el 04/11/2013.) Disponible en: http://www.acog.org/Resources_And_Publications/Committee_Opinions/Committee_on_Health_Care_for_Underserved_Women/Exposure_to.Toxic.Environmental.Agents