

LA EXPOSICION A DISRUPTORES ENDOCRINOS

Nicolás Olea

Laboratorio de Investigaciones Médicas

Hospital Clínico. Universidad de Granada

Se ha acuñado el término de disruptores endocrinos para definir el conjunto heterogéneo de compuestos químicos, contaminantes medioambientales, que interaccionan con el sistema endocrino. El sistema endocrino funciona a través de la secreción interna de mensajeros químicos- las hormonas-que son liberadas por un órgano al torrente circulatorio y acceden por esta vía a los órganos diana de su acción. Allí se acoplan a receptores específicos desencadenándose el efecto hormonal deseado. Por ejemplo, en la mujer el ovario produce los estrógenos que viajan en sangre, acceden a mama y útero y ejercen su acción a través de los receptores hormonales localizados intracelularmente, en cada uno de esos órganos.

Los disruptores hormonales alteran el mensaje endocrino de varias formas. Pueden mimetizar la hormona ocupando su lugar, pueden bloquear su acción compitiendo por el receptor hormonal, o pueden modificar la síntesis de la hormona o del receptor correspondiente. Como consecuencia, se produce una alteración del sistema hormonal que puede tener consecuencias neurológicas o reproductivas, ya que las hormonas están implicadas en el control de la reproducción, la coordinación de órganos, la organización del cerebro, y el metabolismo, entre otras.

El comienzo de los años 90 significó un cambio radical en la aproximación conceptual de la comunidad científica al tema de la exposición humana a compuestos químicos con actividad hormonal. Gracias a los descubrimientos del grupo de la doctora Soto en Boston y el doctor Feldman en San Francisco el censo de compuestos químicos con la habilidad de alterar el sistema hormonal se amplió con nuevas sustancias, hasta el momento no consideradas, y con características estructurales propias y distintas a las hasta entonces requeridas para todos los disruptores endocrinos. Con anterioridad a esta fechas, los xenobióticos estrogénicos eran un grupo, relativamente diverso, de compuestos químicos que compartían una característica estructural común, el contener en su estructura molecular uno o mas átomos de cloro.

No es de sorprender que la mayor parte de los disruptores endocrinos *clásicos* estuvieran en el punto de mira de toxicólogos y medioambientalistas toda vez que muchos de ellos estaban incluidos en las listas de los contaminantes orgánicos persistentes (POP). Este es el caso de los pesticidas organoclorados (Ejemplo paradigmático el DDT) y los bifenilos policlorados (PCBs), identificados como mimetizadores endocrinos y bajo sospecha de ser causa de enfermedades en las especies animales, e incluso en humanos, que obedecen a mecanismos hormonales. Estos

mismos compuestos químicos habían sido identificados frecuentemente por su toxicidad, ecotoxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad en diferentes sistemas y modelos experimentales. Además, su afinidad por 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 un mayor o menor grado, al DDT y a los PCBs, los cuales han viajado hasta los mas remotos confines del planeta.

Muchos trabajos se ha hecho y más 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 y bioacumulación, entre otros. 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 90s, a pesar de que publicaciones ya anunciaban el efecto en los años 30s; ii) cualquier actividad de investigación a este 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 que dificulta la interpretación de los resultados experimentales.

Los *nuevos* disruptores endocrinos están siendo utilizados en muchos productos con empleo en muy variadas actividades de la vida moderna. Por ejemplo, el grupo de los alquilfenoles es bien conocido tras las publicaciones de la Dra. Soto en las que demostraba la estrogenicidad del *p*-nonilfenol y señalaba su presencia como aditivo del plástico poliestireno, como componente de los detergentes industriales y como espermicida, entre sus aplicaciones farmacológicas. El descubrimiento de la estrogenicidad de los alquilfenoles fue seguido de la publicación del Dr. Feldman en 1993 demostrando 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 esterilizar. Bisfenol-A al igual que nonilfenol es capaz de estimular el crecimiento *in vitro* de células de 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 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 altísimo 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 aun la investigación sistemática de efectos sobre otros sistemas hormonales como tiroides, suprarrenales, etc..

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 (EDTA-OECD, EDSTAC-EPA, 1998) han lanzado la propuesta para la estandarización de estos tests y su aplicación sistemática a los compuestos de nueva creación y a aquellos 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/antihormonales muy diversas.

La lista de mimetizadores hormonales aumenta con la misma velocidad que se expande nuestro conocimiento sobre las formas de exposición a estas sustancias. Esto se debe, de una parte al descubrimiento, muchas veces accidental, de la contaminación de muestras biológicas de origen animal y humano, de otra a la información disponible sobre utilización, uso y consumo de estos compuestos químicos.

La capacidad de los contaminantes medio ambientales, para interferir en la función endocrina fue establecida hace más de 30 años cuando se asoció la caída en la población de pájaros piscívoros en los Estados Unidos, debido a problemas reproductivos graves, con la exposición medioambiental al DDT. Otras observaciones medio ambientales relacionadas con la exposición masiva de poblaciones animales, han ayudado a entender el problema de la disrupción hormonal. Son múltiples los ejemplos recogidos en la literatura científica. Sirva de muestra lo ocurrido con la población de caimanes del lago Apopka en Florida, que resultaron accidentalmente expuestos al pesticida dicofol/keltano, tras un vertido accidental en 1980. Diez años más tarde, la población de caimanes había descendido significativamente, había aumentado la mortalidad en los huevos y la mitad de las crías morían antes de los diez días. Se encontraron hembras adolescentes que tenían anomalías severas en lo ovarios y presentaban niveles de estrógenos en sangre dos veces más altos de lo normal. Posteriormente se descubrieron efectos importantes sobre el desarrollo sexual de los machos. Las investigaciones llevadas a cabo sirvieron para concluir que los productos químicos que fueron vertidos al lago habían alterado el sistema endocrino de los embriones, limitando la capacidad de los caimanes para reproducirse y dando lugar a las malformaciones descritas.

Más recientemente, en 1993, se publicó por primera vez la observación experimental relativa a los desórdenes de expresión del fenotipo sexual en peces. Los peces machos capturados en las

cercanías de plantas de tratamiento de aguas residuales en algunos ríos ingleses, presentaban características sexuales femeninas. Varias sustancias químicas, especialmente los alquilfenoles, encontrados en detergentes y plásticos, fueron identificados como responsables de causar estos efectos feminizantes.

También existen casos de alteraciones en moluscos de aguas marítimas de Galicia, Cataluña o Huelva y que se asocian de forma inequívoca con la exposición a tributilestaño y otros derivados del estaño utilizados como anti-algas, que tienen una actividad hormonal bien documentada.

Si bien en especies animales la asociación exposición-contaminación con disruptores endocrinos y trastornos en el comportamiento, alteraciones en el desarrollo y riesgo de enfermedad, es un hecho probado, en la especie humana, tal relación necesita aún ser demostrada. No obstante existen algunos ejemplos que parecen evidenciar esta asociación.

Los datos epidemiológicos parecen demostrar que los desórdenes de carácter reproductivo se han incrementado durante los últimos cuarenta años. Una caída significativa, próxima al 50%, del contaje espermático en el hombre se ha descrito para el periodo 1940 y 1990. Las alteraciones en el desarrollo del sistema genitourinario, entre ellas el criptorquidismo, o no descenso testicular, frecuente en el hombre y asociado con el cáncer de testículo y con infertilidad, son cada vez más frecuentes. Se ha sugerido la hipótesis de que la exposición a disruptores endocrinos pudiera estar ligada al incremento de estas patologías.

En la mujer, el incremento de ciertas patologías asociadas con nuestro tiempo, como es el cáncer de dependencia hormonal, ya sea mama y ovario, y el alza en la incidencia de los nuevos casos de esterilidad ligada a endometriosis, entre otras, podrían estar relacionados también con la exposición inadvertida a los disruptores endocrinos. De hecho, son múltiples los trabajos que mas o menos éxito han tratado de establecer la relación entre pesticidas organoclorados y cáncer de mama.

La exposición a los compuestos químicos con actividad hormonal no tiene por qué tener la misma repercusión sobre todos y cada uno de los individuos expuestos. Destacan, como un momento crítico, las etapas embrionaria, fetal y la primera infancia. Se cree que la exposición uterina, tiene consecuencias de tal magnitud que difícilmente se sospecharían en estudios realizados sobre individuos adultos. Esta asociación confiere a la exposición materna unas peculiaridades muy particulares y coloca a la mujer en edad fértil en el centro de atención de la mayor parte de los estudios en disrupción endocrina.

El problema de la exposición humana a los disruptores endocrinos y las consecuencias sobre salud puede ser investigado desde diferentes aspectos y con propósitos muy distintos. 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 a su grado de exposición. 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 estos solo se han desarrollado para actividades hormonales estrogénica y androgénicas. Además, porque la medida de compuestos químicos de forma aislada puede que no de la información requerida sobre el efecto biológico que es necesario investigar. Por último, porque el censo de disruptores endocrinos parece no estar acabado.

La Dirección General para la Investigación del Parlamento Europeo publicó en 1998 un informe que resume de forma acertada su preocupación sobre los efectos en salud humana de los disruptores endocrinos. El informe hecho a petición de del Comité para el Medioambiente, Protección del Consumidor y Salud Pública analiza de forma adecuada muy diversos aspectos de la disrupción endocrina y recuerda que la legislación medioambiental debe tener siempre presente el *principio de precaución*, porque en aquellos casos que así se ha hecho, la experiencia y el tiempo ha demostrado la certeza en 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 hacen. La industria, lo 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.