



Evaluación Global

del estado de la ciencia sobre

Disruptores Endócrinos

Documento elaborado
por un grupo de
expertos
a solicitud de la
Organización Mundial
de la Salud,
Organización
Internacional del
Trabajo y
Programa de las
Naciones Unidas para
el Medio Ambiente

Terry Damstra Aake Bergman Glen Van Der Kraak Robert Kavlock Sue Barlow

Prólogo de la Edición del Resumen Ejecutivo en español de la Evaluación Global del Estado de la Ciencia sobre Disruptores Endocrinos

Este Resumen Ejecutivo en español es una versión preparada especialmente para el Primer Entrenamiento: Internacional para Peditras en Salud Ambiental Infantil, actividad pre-congreso del 33er Congreso de Pediatría de la Sociedad Argentina de Pediatría (octubre 1,2003, Mar del Plata, Argentina).

Este entrenamiento ha sido co-organizado por Sociedad Argentina de Pediatría, SAP, la Asociación Argentina Médicos por el Medio Ambiente, AAMMA y la Organización Mundial de la Salud, OMS/OPS y auspiciado por la International Society of Doctors for the Environment (ISDE) y el International Network on Children's Health Environment and Safety (INCHES).

La responsabilidad de la traducción, revisión y edición de este resumen ejecutivo en español estuvo a cargo Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente (AAMMA) y también se puede acceder a este documento en español desde la pagina web de AAMMA (www.aamma.org).

Se consideró de primordial importancia disponer de un resumen ejecutivo de este documento para poder brindar información básica y actualizada a los pediatras ya otros profesionales del área de la salud. Existe gran preocupación debido a los potenciales efectos sobre la salud humana (y de la vida silvestre) debido a la exposición a sustancias químicas que se encuentran en el ambiente con acción disruptora endocrina. Debido a la especial vulnerabilidad de los niños (desde su concepción) a la exposición a sustancias químicas ambientales y la escasa información en español de que se dispone al respecto, creemos que este documento que resume el estado actual del conocimiento será de gran utilidad. Pretendemos aportar información a los médicos clínicos para detectar la posible etiología ambiental de enfermedades infantiles y/o de la edad adulta debido a exposición química durante los períodos del desarrollo y además, nuevos conocimientos sobre seguridad química para actuar en prevención.

Más de cinco millones de niños menores de 14 años mueren cada año de enfermedades relacionadas a condiciones ambientales, principalmente en los países en desarrollo. Las condiciones ambientales, como así las instalaciones sanitarias inadecuadas y la falta de agua potable, condiciones de higiene escasas, vivienda inadecuada, cambio climático, proliferación de vectores transmisores de enfermedades, disminución de la capa de ozono, contaminación del aire interior de las viviendas y exposición a sustancias químicas peligrosas, pueden interferir e interactuar perturbando el desarrollo total de las capacidades de un niño (OMS).

Un gran número de enfermedades de los niños son debidas o están relacionadas a contaminantes químicos en el ambiente. Estos pueden ser emitidos al ambiente por causa del tráfico intenso o por la mala disposición de residuos tóxicos, presentes en agua y alimentos contaminados o en los lugares donde los niños viven, crecen y juegan. Las consecuencias sobre la salud infantil de la exposición a sustancias químicas en periodos vulnerables del desarrollo pueden ser irreversibles pero las causas son evitables.

Es fundamental que los pediatras y todos los trabajadores de la salud, los maestros, los que tienen la responsabilidad de decidir, los que producen y la población en general tengan acceso a información confiable y clara; y que todos estén involucrados y trabajen juntos, porque solamente trabajando juntos, todos los sectores de la sociedad, se puede asegurar un futuro saludable para nuestros niños.

Además, para proteger la salud de los niños debe impulsarse la implementación del Capítulo 19 de la Agenda 21 y los países deben firmar, ratificar y aplicar los tratados internacionales existentes relativos a ciertos productos químicos, como el Convenio de Rotterdam sobre el Consentimiento Previo y el Convenio de Estocolmo sobre los Contaminantes Orgánicos Persistentes. Mucho puede y debe hacerse para evitar estos riesgos a través del correcto manejo de sustancias químicas. El principio 15 de la Declaración de Río sobre Ambiente y Desarrollo dice: "Para proteger el ambiente, los Estados deben aplicar ampliamente el principio de precaución, conforme a sus capacidades. En donde haya amenazas de daños graves o irreversibles, la falta de plena certidumbre científica no se utilizará como motivo para retrasar la adopción de medidas eficaces que eviten el costo de la degradación ambiental".

Los acuerdos mundiales han destacado la preocupación y la necesidad de adoptar acciones para mejorar la salud ambiental infantil. Los siguientes ejemplos son representativos de otras declaraciones internacionales en apoyo de tales temas:

- La Sesión Especial sobre los Niños de la Asamblea General de las Naciones Unidas (2000) (PESAGNU) enfatiza; que debe reconocerse la exposición a químicos peligrosos para asegurar la salud y el bienestar infantil y pidió que se proteja el ambiente de manera sostenible (www.unicef.org/specialsession).

- La Cumbre Mundial sobre Desarrollo Sostenible 2002 (CMDS) reconoció la necesidad de reducir las amenazas ambientales para la salud, tomando en cuenta la especial situación de los niños y los vínculos entre pobreza, salud y ambiente. En dicha Cumbre se anunció la "Alianza para un Ambiente Saludable para los Niños" (AASN) ([www.who.int.heca/en](http://www.who.int/heca/en)).

- Declaración de Bangkok "Un compromiso para promover la protección de la Salud Ambiental Infantil", Bangkok, Tailandia, 7 de marzo, 2002 (www.aamma.org).

A Terri Damstra y Jenny Pronczuk nuestro agradecimiento por facilitar la edición de este resumen ejecutivo en español.

El Programa Internacional de Seguridad Química (International Programme on Chemical Safety, IPCS), establecido en 1980, es una articulación entre el Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), la Organización Internacional del Trabajo (OIT) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los objetivos generales del IPCS son establecer las bases científicas para la evaluación de los riesgos para la salud humana y el ambiente por exposición a sustancias químicas, a través de procesos de revisión internacional conjunta, como un prerrequisito para la promoción de la seguridad química y así proveer asistencia técnica en el fortalecimiento de las capacidades nacionales en el manejo seguro de sustancias químicas.

La IOMC (Inter Organization Programme for the Sound Management of Chemicals) fue establecida en 1995 por las Organizaciones Participantes: PNUMA, OIT, OMS, Organización para Alimentos y Agricultura de Naciones Unidas (Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO), Organización para el Desarrollo Industrial de Naciones Unidas (United Nations Industrial Development Organization, UNIDO), Instituto para Entrenamiento e Investigación de Naciones Unidas (United Nations Institute for Training and Research) y la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (Organization for Economic Co-operation and Development, OECD) (Organizaciones Participantes), siguiendo las recomendaciones realizadas en la Conferencia de 1992 de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente y Desarrollo para fortalecer la cooperación y aumentar la coordinación en el ámbito de la seguridad química. El objetivo de la IOMC es promover la coordinación de las políticas y actividades propuestas por las Organizaciones Participantes, en conjunto o separadas, para lograr el manejo seguro de sustancias químicas en relación a la salud y al ambiente.

@ Organización Mundial de la Salud, 2002

Este documento no es una publicación formal de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y todos los derechos están reservados por la Organización.

En los últimos años ha surgido a nivel mundial preocupación sobre los potenciales efectos adversos que podrían resultar de la exposición a sustancias químicas que presentan capacidad de interferir con el sistema endocrino. En 1962, por primera vez, Rachel Carson señaló los efectos de químicos disruptores endocrinos sobre la vida silvestre y la salud humana. Hoy, acorde al aumento del conocimiento sobre el tema aumenta también la preocupación sobre los efectos en los seres humanos y la vida silvestre. En respuesta a esta preocupación, la Segunda Sesión (febrero 1997) del Foro Intergubernamental en Seguridad Química (Intergovernmental Forum of Chemical Safety, IFCF) hizo recomendaciones a las Organizaciones Miembro de la IOMC (International Organization Programme for the Sound Management of Chemicals), IPCS (Internacional Programme of Chemical Safety) y OECD (Organization for Economic Cooperation and Development); de manera de coordinar y/o apoyar los esfuerzos para abordar internacionalmente este tema; incluyendo el desarrollo de un inventario internacional de investigaciones, la coordinación de investigación y estrategias de evaluación. También se apoyaron las recomendaciones elaboradas en el taller internacional realizado en el Smithsonian (enero 1997) y la Declaración de 1997 de los Líderes Ambientales de los Ocho sobre Salud Ambiental Infantil donde se enfatizó especialmente el problema de los Disruptores Endocrinos. Los líderes ambientales propusieron continuar con los esfuerzos para compilar un inventario internacional de actividades de investigación, evaluar internacionalmente el estado actual de la ciencia, identificar y priorizar las necesidades de investigación y la falta de datos y, por último, desarrollar un mecanismo para coordinar y cumplimentar estas necesidades. La 50ª Asamblea de Salud Mundial adoptó la resolución OMS 50.13 (1997) donde se convoca al Director General de la OMS a "tomar las decisiones necesarias para reforzar el liderazgo de OMS para abordar la evaluación de riesgo como base para enfrentar los problemas prioritarios a medida que surgen y promover y coordinar la investigación, por ejemplo, sobre los efectos potenciales sobre la salud de la exposición a químicos".

En respuesta a estas recomendaciones, el Programa de Seguridad Química de OMS/PNUMA/OIT asumió la responsabilidad de desarrollar esta valoración global del estado actual de la ciencia sobre los disruptores endocrinos ambientales. Además, el IPCS participó en el desarrollo del Inventario de la Investigación Global sobre Disruptores Endocrinos (<http://endocrine.ei.jrc.it>), que sirve como herramienta para los esfuerzos de la investigación complementaria e identificar los puntos fuertes y débiles de la investigación mundial actual.

Lista de abreviaciones:

DQE: Disruptores Químicos Endocrinos
OIT: Organización Internacional del Trabajo
IPCS: Programa internacional de Seguridad Química
OECD: Organización de Cooperación y Desarrollo Económico
PNUMA: Programa de las Naciones Unidas para el medio Ambiente
OMS: Organización Mundial de la Salud

En 1997 la IPCS (en colaboración con la OECD) convocó a una consulta informal y a una Convención de Trabajo en 1998 para determinar los objetivos, focalizar y desarrollar el proceso para la elaboración de este documento. La IPCS estableció un Comité de Coordinación integrado por los siguientes expertos científicos, quienes debieron proveer su visión, pericia y guía al proyecto e identificar la información adecuada, significativa y relevante para la elaboración de este documento.

Dr. Lawrence Reiter (Chair), US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, North Carolina, USA
Dr. Sue Barlow, Harrington House, Brighton, United Kingdom

Dr. Aake Bergman, Stockholm University, Stockholm, Sweden
Dr. Abraham Brouwer, Wageningen Agricultural University, Wageningen, the Netherlands

Ms. Kathleen Cameron, Department of the Environment, Transport and the Regions, London, United Kingdom

Dr. Fernando Diaz-Barriga, Facultad de Medicina, San Luis Potosí, México

Dr. Warren Foster, McMaster University, Ontario, Canada

Dr. Andreas Gies, Umwelt Bundes Amt, Berlin, Germany

Dr. Tohru Inoue, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Robert Kavlock, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, North Carolina, USA

Dr. Herman Koeter, Organization for Economic Co-operation and Development, Paris, France

Dr. George Lucier, Research Triangle Park, North Carolina, USA

Dr. Erminio Marafante, European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy

James Seiber, Western Regional Research Center, Albany, California, USA

Dr. Glen Van Der Kraak, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada

Dr. Bo Wahlstrom, United National Environment Programme, Geneva, Switzerland

Este Comité de Coordinación se reunió 7 veces en un período de 3 años para evaluar y revisar varios borradores de este documento. Algunos miembros del Comité fueron los coordinadores de los capítulos y editores además de proporcionar contribuciones significativas para la elaboración del texto. El compromiso continuo de cada uno de ellos fue esencial para el desarrollo del documento.

Los siguientes expertos científicos internacionales fueron los autores de varias secciones de este documento:

Dr. Gerald Ankley, Duluth, Minnesota, USA

Dr. Mike Depledge, Devon, United Kingdom

Dr. Cynthia deWit, Stockholm, Sweden

Dr. Richard DiAugustine, Research Triangle Park, North Carolina, USA

Dr. Paul Foster, Research Triangle Park, North Carolina, USA
Dr. John Giesy, East Lansing, Michigan, USA

Dr. Earl Gray, Research Triangle Park, North Carolina, USA

Dr. John Jarrell, Calgary, Alberta, Canada

Dr. Pierre Jouannet, Paris, France

Dr. Jun Kanno, Tokyo, Japan
Dr. Diane Klotz, Research Triangle Park, North Carolina, USA
Dr. Hellmuth Lillienthal, Duesseldorf, Germany
Ms. Andrea Lister, Guelph, Ontario, Canada
Dr. Lizbeth López-Carrillo, Cuernavaca, Mexico
Dr. Bert-Ove Lund, Uppsala, Sweden
Dr. Peter Matthiessen, Lund, Essex, United Kingdom
Dr. Larry Needham, Atlanta, Georgia, USA
Dr. David Norris, Boulder, Colorado, USA
Dr. Mats Olsson, Stockholm, Sweden
Dr. Brent Palmer, Lexington, Kentucky, USA
Dr. Peter Reijnders, Ben Burg, The Netherlands
Dr. Clifford Rice, Beltsville, Maryland, USA
Dr. Richard Sharpe, Edinburgh, Scotland
Dr. Tomoyuki Shirai, Nagoya, Japan
Dr. Henk van Loveren, Bilthoven, The Netherlands
Dr. Jeff Vos, Bilthoven, The Netherlands
Dr. Gerhard Winneke, Duesseldorf

Sin sus contribuciones a este documento la tarea no se hubiera podido completar y la IPCS está muy agradecida.

Un borrador preliminar de este documento circuló entre numerosos expertos científicos y entre aquellos identificados como importantes por IPCS. IPCS agradece especialmente a las siguientes personas por los sustanciales comentarios hechos a la revisión.

Dr. Wagida Anwar, Cairo, Egypt
Dr. John Ashby, Cheshire, United Kingdom
Dr. William Benson, GulfBreeze, Florida, USA

Dr. Peter de Fur, Richmond, Virginia, USA
Dr. Christiaan de Jager, Pretoria, South Africa
Dr. Pam Factor-Litvak, New York, USA
Dr. Penny Fenner-Crisp, Washington, D.C., USA
Dr. Michael Joffe, London, United Kingdom
Dr. Taisen. Iguchi, Okazaki, Japan
Dr. Ken Sexton, Minneapolis, Minnesota, USA
Dr. Mark Servos, Ontario, Canada
Dr. Janneche Skaare, Oslo, Norway
Dr. Mike Shelby, Research Triangle Park, North Carolina, USA
Dr. Jorma Toppari, Turku, Finland
Dr. Peter Thomas, Port Aransas, Texas, USA

Dr. Terri Damstra, IPCS: responsable de la preparación del documento final. La tarea editorial fue provista por Ms. Kathleen Cameron (London, United Kingdom) y el Dr. Larry Fishbein (Fairfax, Virginia) y Ms. Kathy Prout, IPCS (Research Triangle Park, North Carolina) asistieron en el procesamiento del texto.

La financiación de este proyecto fue provista por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos; el Instituto Nacional de EEUU para las Ciencias en Salud Ambiental; Instituto Nacional de Salud Pública de Noruega; Comisión Europea; Gobierno de Australia; Ministerio de Salud de Canadá; Ministerio de Salud, Trabajo y Asistencia Social de Japón; Ministerio del Ambiente de Alemania; Agencia de Protección Ambiental de Suecia; Corporación Química Sueca, Fundación Sueca para la Investigación Estratégica Ambiental; el Departamento Ambiental, de Alimentos y Asuntos Rurales y el Departamento de Salud del Reino Unido.

Sin la generosa contribución de todos ellos esta tarea no hubiera podido ser realizada.

1.1 Propósito y objetivo del documento

Las dos últimas décadas han sido testigo de la creciente preocupación científica y el debate público acerca de los efectos -adversos potenciales que pueden resultar de la exposición a un grupo de sustancias químicas que tienen el potencial de alterar el funcionamiento normal del sistema endocrino en la vida silvestre y seres humanos. Dicha preocupación, sobre la exposición a estos químicos disruptores endocrinos (QDE) se debe primordialmente a: 1) la observación de efectos adversos en la vida silvestre, peces y ecosistemas, 2) el aumento en la incidencia de ciertas enfermedades endocrinas en humanos y 3) disrupción endocrina resultante de la exposición a ciertos químicos ambientales observados en animales de experimentación de laboratorio. Esta preocupación ha estimulado a muchos gobiernos nacionales, organizaciones internacionales, sociedades científicas, a la industria química y a grupos de interés público ha establecer programas de investigación, organizar conferencias y talleres, a formar grupos de expertos y comités orientados a evaluar los temas relacionados a con QDE. Muchos de los resultados obtenidos en dichos talleres y/o comités han sido publicados y utilizados como material base para esta publicación.

Sin embargo, a la luz de las continuas incertidumbres y las importantes preocupaciones surgidas se solicitó al Programa Internacional de Seguridad Química (Internacional Programme of Chemical Safety) que proveyera una objetiva valoración global del "actual estado de la ciencia" en relación a los disruptores endocrinos ambientales y su efecto en seres humanos y vida silvestre así como estudios experimentales. Esta valoración se elaboró basándose en revisiones existentes y publicaciones pero no intenta: 1) cubrir todos los sistemas endocrinos que pueden ser perturbados por exposiciones ambientales, 2) evaluar las metodologías existentes para detectar los QDE o 3) orientar los temas de evaluación y manejo de riesgo. Mas bien se enfoca en literatura científica global revisada donde la asociación entre exposición ambiental y efectos adversos ha sido demostrada o se ha planteado la hipótesis de un mecanismo de disrupción endocrina. La disrupción endocrina no es el punto final tóxico per se, sino el cambio funcional que puede llevar a efectos adversos. Para el propósito de este documento, se utilizó una modificación de la definición de Weybridge y disruptores endocrino se define en forma genérica de la siguiente manera:

Un disruptor endocrino es una sustancia o una mezcla de sustancias exógenas que alteran la función del sistema

Lista de abreviaciones:

DDE: dicloro difenil dicloro etileno

DDT: dicloro difenil tricoloro etano

GLEMEDS: (Great Lakes Embryo mortality, edema and deformity syndrome: Síndrome de los Grandes Lagos : mortandad, edema y deformidad del embrión)

PCBs: Bifenoles poli clorados

QDE: químicos disruptores endocrinos

TBT: tributil tin

endocrino y en consecuencia causa efectos adversos sobre la salud en un organismo intacto, su progenie o sus poblaciones.

Un disruptor endocrino potencial es una sustancia o mezcla de sustancias exógenas que posee propiedades que podría esperarse lleven a disrupción endocrina en un organismo intacto, su progenie o sus poblaciones.

Las preocupaciones en tomo a los QDE han generado un gran número de estudios de investigación divergentes elaborados bajo condiciones diferentes y con resultados varios. Es extremadamente raro que un solo estudio pueda proveer toda la información relevante necesaria para relacionar un escenario particular de exposición a un especial efecto sobre la salud humana o de la vida silvestre. Por eso, es esencial evaluar todo el conocimiento relevante existente. En este documento de valoración se aplicó como carácter único de selección para evaluar los diversos conjuntos de datos, el que proveyeran un marco y utilizaran criterios objetivos para medir la causalidad entre exposición a QDE y determinados efectos (capítulo 7).

El capítulo 2 resume temas genéricos críticos varios (por ejemplo: asociación exposición-efecto, relación dosis-respuesta, el rol de las hormonas naturales y fitoestrógenos, etc.) que son particularmente relevantes para QDE.

El capítulo 3 provee información básica sobre el sistema endocrino, el rol de las hormonas y el mecanismo potencial de disrupción endocrina además de ejemplos químicos específicos de las múltiples formas de acción. El énfasis es puesto sobre el sistema endocrino de los vertebrados y sobre los ejes hipotálamo-pituitaria-gonadal, hipotálamo-pituitaria-adrenal e hipotálamo-pituitaria-tiroides.

Se ha enfocado el trabajo en los potenciales efectos adversos sobre la vida silvestre (Capítulo 4) y los seres humanos (Capítulo 5) especialmente sobre el desarrollo y función reproductiva y sexual, alteración de la inmunidad, del sistema nervioso, el funcionamiento tiroideo y cánceres hormona-dependientes. El capítulo 6, se discuten datos que ilustran la exposición a ciertos QDE en diferentes lugares del mundo conjuntamente con temas relacionados a exposiciones particularmente relevantes para los QDE.

Como se mencionó antes, el capítulo 7 describe de una manera estructurada el marco utilizado para la evaluación de la información reunida entre diversos conjuntos de datos que proveyó una valoración objetiva del "estado de la ciencia" para determinar causalidad entre exposición a QDE y efectos seleccionados. El capítulo 8 resume las conclusiones y enumera ciertas recomendaciones generales para la investigación.

1.2 Mecanismos Endócrinos de Acción

Las investigaciones han mostrado claramente que los QDE pueden actuar en múltiples sitios vía múltiples mecanismos de acción. Los mecanismos mediados por receptores han recibido la mayor atención, pero otros mecanismos (por

ejemplo: síntesis de hormonas, transporte y metabolismo) han demostrado ser igualmente importantes. Para la mayoría de las asociaciones reportadas entre exposición a QDE y una variedad de efectos biológicos, el mecanismo(s) de acción son pobremente entendidos. Esto dificulta la distinción entre efectos directos e indirectos, primarios versus secundarios por exposición a QDE. Esto también indica que es necesario aplicar una considerable dosis de precaución a la hora de extrapolar los datos obtenidos *in vitro* a los efectos *in vivo*, al predecir efectos basándonos en los limitados datos existentes *in vivo* y al extrapolar datos experimentales a situaciones de la vida humana. Reunir el peso de la evidencia es esencial para determinar bajo que condiciones resultan los efectos observados de una determinada exposición a QDE mediada por mecanismos endocrinos. Este documento destaca varios criterios que pueden ser utilizados como base para atribuir los efectos obtenidos a acciones mediadas por mecanismos endocrinos (ver sección 3.16).

A pesar de la falta de conocimiento general sobre los mecanismos de acción de los QDE, hay varios ejemplos donde los mecanismos de acción están claramente relacionados a las alteraciones directas en el funcionamiento endocrino y por último a los efectos adversos *in vivo* (ver sección 3.12). Estos ejemplos también ilustran los siguientes temas importantes:

- La exposición a QDE, cuando la "programación" del sistema endocrino se está desarrollando puede causar cambios permanentes en la función o en la sensibilidad a señales de estímulo o inhibición.

- La exposición a QDE en la edad adulta puede ser compensada por mecanismos homeostáticos normales y por eso, puede no resultar en ningún efecto significativo o detectable.

- La exposición al mismo nivel a una señal endocrina durante los diferentes estadios o etapas de la vida puede producir efectos diferentes.

- Debido al cruce de información entre los distintos componentes del sistema endocrino pueden ocurrir efectos impredecibles solo en determinados tejidos endocrinos en vez de afectarse el sistema como se esperaba.

Hay información suficiente acerca de los eventos moleculares tempranos relacionados a la respuesta hormonal, pero el conocimiento sobre la reacción entre estos eventos moleculares y el potencial para provocar efectos adversos sobre la salud es escaso. Hasta que estos datos se hagan accesibles, permanecerán controversiales y difíciles de atribuir los efectos adversos mediados por mecanismos endocrinos.

1.3 Relación Dosis-Respuesta

La relación dosis-respuesta es, quizá, el tema más controversial respecto de los QDE. Una de las razones es que

los QDE, a menudo actúan mimetizando o antagonizando las acciones de las hormonas naturales. Estas hormonas (generalmente más potentes que los QDE exógenos) están presentes en concentraciones fisiológicamente funcionales; por lo tanto, las consideraciones dosis-respuesta para los QDE son generalmente distintas que para otros químicos ambientales, que no actúan directamente sobre el sistema endocrino. Los reportes de los efectos a bajas dosis de QDE son muy controversiales y sujetos de intensa investigación. Esta relación dosis-respuesta tiende a variar según los diferentes químicos y mecanismos endocrinos. El momento de exposición es absolutamente crítico para comprender la relación dosis-respuesta para los QDE. Esto se comprueba tanto en las especies silvestres como en los seres humanos y para cáncer como para los efectos sobre el desarrollo, neurológicos, inmunológicos y reproductivos. Existen numerosos ejemplos en la literatura donde la edad de exposición es un reconocido factor de riesgo.

1.4 Efectos sobre la Vida Silvestre

Numerosos estudios de campo y laboratorio han demostrado que la exposición a ciertos QDE ha contribuido a la aparición de efectos adversos sobre poblaciones y especies silvestres. Estos efectos varían desde cambios sutiles en la fisiología y comportamiento sexual de las especies hasta alteraciones permanentes de la diferenciación sexual. La mayoría de la información proviene de Europa y Norteamérica. Las especies acuáticas (en la cima de la cadena alimentaria) son las más afectadas, pero se han observado también efectos en especies terrestres. En ciertas especies, algunos efectos adversos observados son probablemente mediados por mecanismos endocrinos, pero en la mayoría de los casos el vínculo causal entre exposición y disrupción endocrina no es claro. Se incluyen los siguientes ejemplos:

Mamíferos: la exposición a organoclorados (PCBs, DDE) ha perturbado adversamente el funcionamiento reproductivo e inmunológico de las focas del mar Báltico, resultando en una marcada declinación de la población. Estas focas exhiben un sistema endocrino comprometido, pero los mecanismos precisos de acción permanecen inciertos.

Aves: En aves de presa expuestas a DDT se han observado cáscaras de huevo delgadas y desarrollo alterado de las gónadas resultando una severa declinación de la población. Se ha observado en aves que se alimentan de peces un "síndrome de anormalidades embrionarias" (GLEMEDS) que puede estar directamente relacionado con la exposición a PCBs, el vínculo preciso con la función endocrina permanece incierto.

Reptiles: Un presunto derrame de pesticidas en Lago Apopka (Florida, EEUU) proveyó un ejemplo bien documentado de efectos potenciales de los QDE que llevaron a la declinación de la población de caimanes. Se han observado una gran variedad de anormalidades gonadales y del desarrollo que fueron atribuidas a niveles altos de varios contaminantes organoclorados que alteran la homeostasis endocrina. Se han formulado diversas hipótesis para explicar la disrupción

Capítulo 1: Resumen Ejecutivo

endocrina inducida por contaminantes, pero la causa (s) precisa aún no es conocida.

Anfibios: Ha sido observada la declinación global de la población anfibia tanto en habitats limpios como contaminados. Actualmente, la información es insuficiente para implicar a los QDE como agentes causales.

Peces: Existe extensa evidencia que los compuestos químicos presentes en los efluentes de pulpa y residuos de papel y en los efluentes de tratamientos de aguas residuales pueden afectar la función reproductiva endocrina y contribuir a la alteración del desarrollo reproductivo. Están involucrados una amplia variedad de mecanismos (por ejemplo: interacción hormona-receptor, interferencia con la biosíntesis de esteroides sexuales, alteración del funcionamiento pituitario), pero los mecanismos precisos de acción o la causalidad química permanecen aún pobremente esclarecidos.

Invertebrados: la exposición de los gasterópodos marinos a TBT (un biocida utilizado en pinturas impermeables) provee el más claro ejemplo de efectos adversos mediados por mecanismos endocrinos en invertebrados causado por la exposición a un contaminante ambiental. La masculinización de los gasterópodos marinos expuestos a TBT resultaron en la declinación global de la especie. El mecanismo endocrino probablemente involucra niveles elevados de andrógenos posiblemente alteran la actividad de la aromatasa.

Se ha propuesto utilizar estudios sobre la vida silvestre como "centinelas" para la exposición humana, sin embargo, dada la diversidad de la vida silvestre, se debe ser cauteloso al interpolar las respuestas a QDE debido a que la investigación se ha enfocado primariamente en unas pocas especies. Además, los efectos potenciales de los QDE sobre las especies silvestres se focalizan en individuos, mientras que las valoraciones de riesgos ecológicos se enfocan en poblaciones y comunidades. El significado de las perturbaciones sobre la reproducción y la habilidad de generar descendencia de la población son difíciles de cuantificar. Por otro lado, el conocimiento científico actual provee evidencia sobre ciertos efectos observados en la vida silvestre que pueden ser atribuidos a químicos que funcionan como QDE. Sin embargo, en la mayoría de los casos la evidencia de una relación causal es débil y la mayoría de los efectos se han observado en áreas donde la contaminación química es alta.

1.5 Efectos sobre la salud humana

Los análisis de información de efectos en humanos, aunque han generado preocupación, han fracasado en proveer evidencia de la relación causal directa entre exposición a niveles bajos de químicos con QDE (por ejemplo: niveles medidos en la población general) y efectos adversos sobre la salud. Es difícil comparar e integrar resultados obtenidos de los diversos estudios humanos porque la recolección de datos se realiza en periodos diferentes de tiempo, usando distintos diseños experimentales y bajo diferentes

condiciones de exposición. A menudo los datos sobre de exposición están completamente ausentes. De especial preocupación es la falta de datos de exposición durante los periodos críticos del desarrollo que, en la vida adulta, influyen sobre la función adecuada. Además, las concentraciones y potencias de las hormonas endógenas y fitoestrógenos son generalmente mayores que la de los químicos exógenos. A pesar de estas dificultades, se ha sugerido que la exposición a QDE juega un rol importante en los efectos adversos sobre la salud y aún son un tema preocupante. Los siguientes ejemplos a continuación son ilustrativos de estas preocupaciones:

Efectos reproductivos: Numerosos estudios reportan en varios países una declinación desde 1930 en la calidad del esperma humano. Hay variaciones claras e importantes en el conteo espermático (dentro y entre países), pero no hay datos firmes que directamente relacionen las causas posibles y los efectos entre el descenso de la calidad de esperma y la exposición a QDE. Estudios recientes han sido retrospectivos. Varios meta-análisis de estudios existentes llegan a conclusiones diferentes y el tema continúa siendo controversial. Aún si hubo deterioro de la calidad del semen, este no necesariamente sería atribuido a disrupción endocrina.

Estudios en seres humanos y animales demuestran que la exposición a niveles altos de ciertos químicos ambientales pueden dañar la fertilidad y aumentar la proporción de abortos espontáneos, pero aún se especula sobre relación con los disruptores endocrinos.

Se ha registrado en numerosos países y regiones una declinación del radio sexual (menos varones) y hay evidencia que una influencia no identificada externa se asocia con estos cambios, pero los mecanismos aun son desconocidos. Se ha reportado un aumento temporal en la frecuencia del desarrollo de anomalías en el tracto reproductivo masculino, particularmente hipospadia y criptorquidia, pero el rol de la exposición a QDE no es claro. Datos experimentales muestran que un número de químicos pueden interferir el desarrollo del tracto reproductivo masculino vía mecanismos endocrinos.

Endometriosis: Se ha reportado asociada a la exposición a ciertos QDE; la evidencia permanece incierta.

Pubertad Precoz: Ha aumentado la preocupación sobre la posible influencia de los QDE en el desarrollo temprano de la pubertad, pero los mecanismos de acción y el rol de otros factores, como nutrición, necesitan ser aclarados.

Función inmune: Se ha demostrado que la exposición a químicos ambientales, incluyendo a ciertos QDE, altera la función inmune en animales y humanos. Sin embargo, no está claro de que manera esta función descarriada se debe a mecanismos de mediación endocrina.

Funcionamiento neuronal: Datos de estudios en humanos y animales indican claramente que la exposición (particularmente prenatal) a ciertos QDE (por ejemplo: PCBs)

pueden tener efectos adversos sobre el desarrollo neurológico, función neuroendocrina y comportamiento. Algunos de estos efectos parecen resultar de la alteración de la función tiroidea o neurotransmisora, pero en la mayoría de los casos los mecanismos endocrinos no han sido demostrados. Efectos similares pueden resultar de la exposición a químicos que inducen neurotoxicidad del desarrollo pero no tienen conocida acción endocrina.

Cáncer: A menudo se cita, como evidencia del impacto adverso sobre la salud humana de la exposición global de la población general a QDE, el aumento temporal de la incidencia de ciertos tipos de cáncer en tejidos hormonalmente sensibles en muchas regiones del mundo industrializado. Este aumento no puede ser explicado adecuadamente por las técnicas avanzadas de diagnóstico y se argumenta que la tendencia coincide a grandes rasgos con el incremento del uso y la liberación de sustancias químicas industriales al ambiente.

Cáncer de mama: Numerosos estudios epidemiológicos humanos y experimentales de laboratorio se han realizado para determinar si el QDE ambiental puede contribuir a incrementar el riesgo de cáncer de mama. La evidencia científica actual no apoya una asociación directa entre exposición a QDE ambiental y riesgo aumentado de cáncer de mama, sin embargo los estudios publicados a la fecha han medido solo niveles de exposición a QDE en mujeres adultas y faltan datos acerca de exposición durante los periodos críticos de desarrollo. Las mujeres adultas, actualmente en riesgo de cáncer de mama, pueden haber sido expuestas a QDE exógeno in útero o durante la infancia, niñez y adolescencia a mediados del siglo veinte cuando el nivel de contaminación por organoclorados era mayor.

Cáncer de endometrio: La información disponible es limitada y no sustenta un rol causal del QDE en el desarrollo de cáncer de endometrio.

Cáncer de testículos: Se ha reportado en algunos países un aumento temporal de la incidencia de cáncer de testículo, pero dichos datos varían considerablemente entre los países. El riesgo comenzó a aumentar en 1910 en los países Nórdicos y algo antes en Inglaterra y Gales, es por eso que no puede ser solamente atribuido a químicos introducidos a mediados y fines de siglo veinte. Algunas evidencias sugieren que la incidencia de criptorquidia e hipospadia puede mostrar variaciones geográficas similares a la incidencia de cáncer de testículos y, que estas condiciones pueden estar ligadas a alteraciones del desarrollo. Sin embargo, no hay datos sobre la exposición a QDE en periodos críticos del desarrollo.

Cáncer de próstata: En algunos estudios se relaciona la exposición a ciertos pesticidas organoclorados con el aumento de incidencia del cáncer de próstata, pero muchos estudios no han encontrado asociación y el mecanismo permanece desconocido.

Cáncer tiroideo: La asociación directa entre exposición directa a QDE y cáncer de tiroides no ha sido demostrada.

A pesar de todo, la plausibilidad biológica de un posible daño

a ciertas funciones humanas (particularmente al sistema reproductivo y a los sistemas en desarrollo) por exposición a QDE parece mas fuerte cuando se analiza en el contraste de las influencias ya conocidas para muchos de estos procesos de hormonas endógenas y exógenas. Además, las evidencias de efectos adversos sobre la vida silvestre y en animales de laboratorio expuestos a QDE sostienen también la preocupación sobre la salud humana. La tendencia de los cambios para algunos efectos sobre la salud humana es suficiente argumento para generar preocupación y hacer de ésta área una de las de más alta prioridad para la investigación, aunque los mecanismos "no disruptores endocrinos" también deben ser investigados.

1.6 Exposición

La ausencia de datos adecuados de exposición es, a menudo, lo que debilita el vínculo para determinar la relación entre exposición a QDE y entre efectos adversos en humanos y vida silvestre. Generalmente, los datos se limitan a grupos expuestos a altas dosis en forma accidental. La mayoría de la información sobre exposición se enfoca en la presencia de compuestos orgánicos persistentes en Europa y Norteamérica. Es limitada la información sobre la magnitud y tendencias de la exposición global humana y de la vida silvestre. Son potenciales fuentes' de exposición, contaminación de alimentos, contaminación de las napas de agua subterránea, fuentes de combustión y contaminantes en productos de consumo. Generalmente falta información sobre exposición durante los periodos críticos del desarrollo. Los datos que existen son, primordialmente de las fuentes ambientales externas (agua, aire, alimentos) en vez de describir las exposiciones internas más importantes (sangre, tejidos). Algunas excepciones son las muestras de tejido adiposo y leche materna de seres humanos. Globalmente, a pesar de la existencia de costosas inversiones de tiempo, dinero y esfuerzo, no se dispone de datos comparativos para evaluar exposición a QDE en humanos o vida silvestres. Esta información es esencial para determinar adecuadamente la relación exposición-respuesta en estudios de campo y epidemiológicos.

1.7 Criterio causal y peso de la evidencia para los efectos resultantes de la exposición a QDE

El capítulo 7 resume un formato estructurado (basado en las modificaciones de criterio propuesto por Bradford-Hill, Fox y col. y Ankley y col.) para evaluar la relación postulada entre los efectos nocivos sobre la salud y la exposición a QDE. Diversos ejemplos fueron seleccionados para ilustrar el amplio rango de datos (o la falta del mismo) disponible para determinar la fuerza de la evidencia para asociaciones causales para un efecto particular y una exposición dada. Estos ejemplos ilustran que para varias hipótesis hay datos insuficientes para llevar a una conclusión definitiva. Sin embargo, en algunos ejemplos hay evidencia suficiente sobre los efectos mediados por mecanismos endocrinos para generar preocupación.

2.1 Antecedentes Generales

Desde la publicación de *La Primavera Silenciosa* de Rachel Carson (Carson 1962) se ha incrementado la toma de conciencia acerca de los efectos deletéreos y cambios profundos que los químicos en el ambiente pueden ejercer sobre las poblaciones de vida silvestre y la salud humana, que están inexorablemente relacionadas a la salud del ambiente. Especialmente las dos últimas décadas han sido testigo de la creciente preocupación científica, debate público y atención de los medios de comunicación debido a los posibles efectos deletéreos que pueden resultar de la exposición a químicos con potencial de interferir con el sistema endocrino. La preocupación y la falta de consenso entre los científicos pueden disminuir si se realiza una evaluación objetiva desde una perspectiva global de la información científica disponible sobre los potenciales efectos adversos de estos químicos. Los países con falta de la infraestructura necesaria para monitorear estas sustancias expresaron la necesidad específica de una evaluación internacional objetiva. Este informe se basa en revisiones y no intenta ser un exhaustivo análisis literario. Solamente la literatura fidedigna o los reportes publicados fueron evaluados y no es una valoración de riesgo ni un documento consensuado. Tampoco es una evaluación de metodología de pruebas para detectar Químicos Disruptores Endocrinos (QDE). La "OECD" y varias organizaciones nacionales los respaldan (ECETOC, 1996; OECD, 1998", 1998b, 1999a; USEPA, 1998a; Kanno et al. 2000).

Los Químicos Disruptores Endocrinos (QDE) comprenden una variedad de sustancias químicas, incluyendo hormonas sintéticas y naturales, sustancias vegetales, pesticidas, componentes utilizados en la industria del plástico y en productos de consumo, y otros productos derivados de la actividad industrial y contaminantes. Han penetrado y se encuentran ampliamente difundidos en el ambiente. Algunos son persistentes, pueden ser transportados largas distancias atravesando fronteras y han sido encontrados prácticamente en todas las regiones del mundo. Otros son degradados rápidamente en el ambiente o en el cuerpo humano, pudiendo estar presentes solo por corto tiempo pero durante períodos críticos de desarrollo.

2.2 Generalidades

Existen numerosos temas complejos que deben ser considerados cuando se evalúan los efectos de los disruptores endocrinos (Ashby et al., 1997v; Ashby 2000). Se resumen en este capítulo y son analizados detalladamente en los capítulos subsecuentes (también se adjuntan referencias detalladas). Los estudios que ponen de manifiesto claramente la relación causa-efecto son los más valiosos para evaluar el impacto de los QDE sobre la vida silvestre y la salud humana. Desafortunadamente, muchos de los estudios epidemiológicos o sobre la vida silvestre no tienen una buena evaluación de la exposición lo que limita la posibilidad para formular conclusiones certeras sobre ellos. Este problema prevalece especialmente para aquellos QDE que rápidamente se degradan en el ambiente o en el cuerpo humano. Esto significa que la exposición que podría causar

efectos adversos (por ejemplo: déficit reproductivo) no es detectable en el momento en que las manifestaciones clínicas se vuelven evidentes. Por esta razón, muchos de los QDE que se tienen en cuenta para relacionar causa-efecto son aquellos que son biológica y ecológicamente persistentes (por ejemplo PCBs, DDT y Dioxinas). Numerosos COPs son conocidos por dañar la salud humana y los ecosistemas y han sido objeto de acuerdos internacionales mundiales. 12 COPs fueron seleccionados para ser eliminados y/o reducidos en un tratado de eliminación global, firmado por 115 países en Estocolmo en Mayo del 2001. Estos 12 COPs de alta prioridad fueron seleccionados en base a información que demuestra la relación adversa causa-efecto en seres humanos y vida silvestre y además también se han implementado los procesos para añadir otras sustancias químicas a esta lista inicial.

Este documento enfatiza la exposición química y efectos adversos sobre seres humanos y ambiente donde se ha demostrado o se ha planteado la hipótesis de causa-efecto por múltiples mecanismos disruptores endocrinos. Estos estudios también informan sobre los tipos de interferencias de importancia y la variedad de efectos adversos sobre la salud que pueden ser demostrados.

Se debe evaluar principalmente si los efectos sobre la salud y la vida silvestre presentados en la literatura representan casos aislados o respuestas globales de la exposición a QDE. Por ejemplo, la disminución de las poblaciones de vida silvestre adyacentes a una fuente importante puede no ser indicadora de respuesta global. Por el contrario, efectos relativamente pequeños sobre la vida silvestre y la salud humana podrían tener un gran impacto si las reacciones fueran globales en la naturaleza. Otro problema para evaluar los efectos de los QDE sobre la salud es que algunos de estos químicos contribuyen a la incidencia de enfermedades comunes de etiología multifactorial (por ejemplo: infertilidad, cáncer, alteraciones del neurodesarrollo). Por ello, será difícil atribuir los efectos a estos QDE por estudios epidemiológicos tradicionales, excepto que dichos efectos se presenten en un gran número de personas.

2.3 Mecanismos de disrupción endocrina en seres humanos y vida silvestre.

Hay numerosos mecanismos por los cuales los QDE pueden modular los sistemas endocrinos y causar potenciales efectos adversos. El paradigma generalmente aceptado para respuestas mediadas por receptores incluye la unión de la hormona a su receptor en la superficie de la célula, citoplasma o núcleo, seguido por una serie compleja de sucesos que conllevan a los cambios en la expresión característica del gen para una hormona específica (Bimbaum, 1994). Se piensa que los cambios en la expresión del gen representan un temprano pero crítico paso en la regulación de la función biológica normal, que incluye la proliferación celular y la respuesta diferenciada esencial para el desarrollo normal y el funcionamiento de los múltiples sistemas de órganos. Aunque existe información considerable sobre los sucesos moleculares tempranos

Capítulo 2: Introducción/Antecedentes

involucrados en respuestas hormonales, se sabe poco sobre la relación entre éstos sucesos moleculares y los efectos adversos sobre la salud como cáncer o toxicidad reproductiva. Este vacío de información es, probablemente, la limitación más importante para evaluar la relación exposición-respuesta, especialmente sobre la exposición a bajas dosis a sustancias potencialmente disruptoras endocrinas. La implementación de una visión innovadora en epidemiología molecular y modelos animales puede contribuir a producir información nueva y valiosa para aclarar los mecanismos específicos determinantes en la exposición a bajas dosis a sustancias potencialmente disruptoras endocrinas y para mejorar la evaluación de riesgo de los efectos adversos sobre la salud. Existen numerosos sistemas experimentales disponibles para la evaluación de la interacción de químicos exógenos o sintéticos con los sistemas hormonales, especialmente aquellos que interactúan con los estrógenos, andrógenos, tiroides y AhRs (Bolander, 1994). Sin embargo, la creciente evidencia de la interacción de sustancias químicas con otros sistemas receptores también puede ser importante en el campo de los disruptores endocrinos. Esto incluye al receptor ácido retinoico, al sistema citoquina y a un número de los así llamados "receptores huérfanos" (receptores sin función o lugar de unión conocido) tal como el sistema receptor proliferador de la peroxisoma. Generalmente, estos sistemas receptores están llamativamente filogenéticamente bien conservados, sugiriendo que la información de la vida silvestre y los modelos experimentales deberían ser útiles, aunque no necesariamente definitivos para estimar los riesgos de la exposición a disruptores endocrinos de los seres humanos.

El mecanismo o modo de acción de los QDE no está limitado a aquellos agentes que interactúan directamente con los receptores hormonales. Otros mecanismos de interés incluyen inhibición de la síntesis de hormonas, transporte o metabolismo y activación de los receptores a través de procedimientos como la fosforilación de los receptores o la liberación de complejos celulares necesarios para la acción hormonal. En el caso de la síntesis de hormonas, se ha llevado adelante una investigación considerable sobre inhibidores de la aromatasa que previene la conversión de andrógenos a estrógenos a través de un sistema citocromo P450 que es bien preservado en muchas especies. Se ha demostrado que varios funguicidas causan infertilidad por inhibición de la aromatasa. Además, se advierte que múltiples sistemas de receptores actúan en conjunto para regular las funciones biológicas. Por ejemplo, la relación cruzada ("cross talk") entre el receptor estrogénico (estrogen receptors: ER o Receptores Estrogénicos) y el factor receptor de crecimiento parece necesaria para emitir las señales estrógenicas para dividir o diferenciar las células mamarias. Estos sucesos son críticos para explicar varios factores de riesgo en el desarrollo del cáncer de mama, como por ejemplo la edad de aparición de la menarca, la edad de aparición de la menopausia o la relación con el número de embarazos. Existen numerosos tipos de "comunicación cruzada" ("cross talk") entre distintos integrantes del sistema endocrino y la comprensión de los mecanismos involucrados podría mejorar nuestra capacidad para producir evaluaciones confiables del impacto de los

disruptores endocrinos sobre la salud. Un ejemplo bien conocido sobre "comunicación cruzada" ("cross talk") es el incremento de los niveles de estrógenos endógenos mediado antiandrógenamente por un aumento en la producción LH.

Otros ejemplos de la capacidad de acción de los disruptores endocrinos en múltiples sitios celulares vía múltiples mecanismos endocrinos se tratan en detalle en el Capítulo 3. Por ejemplo, el pesticida metoxiclor desarrolla una actividad estrógeno agonista ("ER-Beta") porque alguno de sus metabolitos se une al receptor estrogénico. También, posee acciones antiandrogénicas a través de un mecanismo pobremente definido que involucra al eje hipotálamo-pituitario-gonadal. Otro ejemplo es la habilidad del metabolito del DDT, llamado DDE, para actuar como antiandrógeno al inhibir la unión de la testosterona con el receptor andrógeno, pero estos efectos antiandrogénicos también pueden ser facilitados por los efectos de los DDE sobre la expresión enzimática metabólica esteroide.

Existen muchos factores que deberían ser considerados cuando se utiliza información sobre los mecanismos de los disruptores endocrinos en la evaluación de los efectos sobre la salud. De particular preocupación son las señales del sistema endocrino en especies, entre individuos y en tejidos específicos. Se han observado respuestas diferentes a disruptores endocrinos entre las diferentes especies, entre los diferentes individuos de una misma especie y también en los diferentes tejidos. Los mecanismos biológicos y moleculares muestran una especificidad de respuesta muy diversa. Los determinantes de la especificidad de respuesta de las especies incluyen: las diferencias que existen entre especies y sus respectivos receptores de unión, los patrones de transcripción en la expresión del gen y las respuestas celulares a los componentes endocrinos activos. Las diferencias de respuesta entre individuos pueden ser determinadas por el nivel del polimorfismo genético en el metabolismo enzimático de las hormonas, los receptores hormonales y por aquellos genes que se activan por estos receptores. El desarrollo del proyecto "genoma humano" aumenta la comprensión rápidamente y facilitará en breve el diseño de estudios sobre los efectos de la exposición a disruptores endocrinos sobre sitios hormonalmente sensibles en grupos genéticamente predispuestos. Factores extrínsecos, como la dieta, pueden también afectar la susceptibilidad individual a agentes endocrinamente activos. Los químicos organoclorados proporcionan una información interesante respecto de los mecanismos de acción para los disruptores endocrinos. En el caso de las dioxinas, el consenso científico es que la mayoría, si no todos sus efectos, requieren una interacción inicial con una proteína celular denominada AhR (Poland y Glover, 1977). Como se muestra en el capítulo 3, la AhR es capaz de interactuar con varios sistemas críticos de transducción de señales llevando, por ejemplo, al compromiso con enzimas metabolizadoras de xenobióticos, señales de receptores esteroides, relojes circadianos, expresión de los factores de crecimiento, respuestas a la hipoxia y angiogénesis. A través de estas interacciones diversas, estos químicos son capaces de inducir un gran espectro de efectos biológicos sobre las diferentes etapas de

la vida en una variedad de especies y algunas de estas respuestas no encajan fácilmente en la definición tradicional de los sucesos mediados endocrinamente. Aunque los efectos biológicos adversos mediados vía la activación de AhR son preocupantes, es necesaria una mayor evidencia para identificar los efectos debidos a disrupción endocrina en vez de solo una correlación entre la habilidad de unirse al receptor y la aparición de algunos efectos biológicos. Con respecto a esto, se usaron las consideraciones detalladas en la sección 3.16 para evaluar el alcance de la información que sería incluida en este documento. Aunque la información sobre el compromiso del AhR en la vida silvestre es limitada, en nuestra conclusión final se aplicó el mismo criterio sobre la fuerza de la evidencia para relacionar los químicos y los efectos mediados endocrinamente para seres humanos y vida silvestre.

2.4 Relación Dosis-Respuesta

El tema de la relación dosis-respuesta es quizás el tema más controversial en disruptores endocrinos. Una de las razones es que los disruptores endocrinos generalmente actúan antagonizando e imitando las acciones naturales de las hormonas. Estas hormonas se ya se encuentran en concentraciones fisiológicamente funcionales, por lo tanto las consideraciones sobre dosis-respuesta son a menudo diferentes que para los otros químicos que no actúan directamente sobre el sistema endocrino. Los efectos reportados por exposición a bajas dosis de disruptores endocrinos han entrado en procesos de revisión profunda debido a los problemas de la adaptación o adecuación de las pruebas tradicionales toxicológicas para detectar efectos a bajas dosis. En un taller reciente sobre este tema (NTP, 2001a) se concluyó que, aunque los efectos a bajas dosis pueden estar ocurriendo, generalmente estos efectos no son a menudo replicables confiablemente, y el significado toxicológico de los efectos reportados no es conocido. Los temas relativos a dosis-respuesta deberían ser explícitamente considerados cuando se diseñan los estudios de evaluación de riesgo sobre la salud humana y de la vida silvestre. El tema de la selección de dosis es de especial relevancia. Idealmente, las dosis utilizadas deberían abarcar un amplio rango para identificar toxicidad y mecanismos. El tema de la selección de dosis se ha vuelto crítico para las actuales controversias que rodean el tema de las curvas bifásicas dosis-respuesta para los efectos de los disruptores endocrinos sobre temas cruciales, como por ejemplo, el peso de la próstata. Sin embargo, aunque puede que nunca se arribe a la plena comprensión de los mecanismos de acción para ningún químico, el conocimiento sobre los eventos claves podrían ayudar a aclarar la relación dosis-respuesta.

El momento de exposición es también crítico para comprender la relación dosis-respuesta de los disruptores endocrinos. Existen numerosos ejemplos en la literatura que demuestran que la edad de exposición es un reconocido factor de riesgo. Por ejemplo, la disrupción endocrina en el cerebro desarrollo puede alterar permanentemente el comportamiento, mientras que una exposición similar sobre la un cerebro completamente diferenciado podría no causar

ningún efecto. Los efectos ecológicos y sobre la vida silvestre también están fuertemente influenciados por el momento de exposición (por ejemplo, durante la época de cría).

La heterogeneidad de la población es otro factor importante en la evaluación dosis-respuesta. Para la salud humana, varios factores contribuyen a un amplio rango de riesgos, que incluyen predisposición genética, edad, género, dieta, condiciones de enfermedad y exposiciones pasadas. El rango de modulación de riesgo puede ser aun mayor para ecosistemas complejos, pero hay poca información disponible sobre este tema.

La evaluación de la relación dosis-respuesta para los efectos sobre la salud y el ambiente de los disruptores endocrinos será más creíble cuando la información provenga de varias fuentes (por ejemplo, estudios de toxicidad, estudios epidemiológicos y de mecanismos y estudios de campo). Hay varios temas que son útiles para evaluar la relación dosis-respuesta. Estos incluyen, pero no se limitan a, 1) la adecuación de modelos experimentales relevantes para la evaluación de los efectos potenciales sobre seres humanos por exposición a bajas dosis de disruptores endocrinos, 2) el "estado del conocimiento" con respecto a las relaciones cuantitativas entre los variados procesos que mantienen la homeostasis de los tejidos, órganos o funciones estudiadas, 3) como las alteraciones de la homeostasis llevan a enfermedad o disfunción, 4) si estos cambios pueden ser cuantificados, 5) comprensión de los mecanismos por los que los disruptores endocrinos alteran la homeostasis, la función endocrina y cambia los niveles normales de hormonas endógenas, 6) la consideración de cómo los distintos factores de vida afectan la sensibilidad a los disruptores endocrinos (dieta, nutrición, etc.), 7) comprensión de cómo la edad del sistema endocrino altera la sensibilidad a los disruptores endocrinos y 8) como las diferencias individuales (basadas en variaciones genéticas) de los componentes del sistema endocrino (por ejemplo, variantes de receptores) alteran las respuestas en determinados lugares sensibles a disruptores endocrinos. Muchas de estas consideraciones son relevantes para los efectos de los disruptores endocrinos en seres humanos y vida silvestre.

No debería esperarse una relación en común dosis-respuesta para todos los efectos y para todos los mecanismos de disrupción endocrina. Esta conclusión se basa en que se identifican diferentes tipos de acciones hormonales para químicos clasificados como disruptores endocrinos. Estas actividades incluyen estrogénicos, antiestrogénicos, antiandrogénicos, modulación de los factores de crecimiento, citoquina y modulación tiroidea, modulación del metabolismo hormonal, entre muchos otros.

2.5 Exposición

Existen numerosos químicos en el ambiente (por ejemplo, pesticidas, químicos industriales y productos naturales) que son hormonalmente activos y esto puede ser detectado en personas y vida silvestre así como también en muestras ambientales. Algunos de estos persisten en el ambiente y otros no. Algunos son lipofílicos, se acumulan en tejido

Capítulo 2: Introducción/Antecedentes

y son excretados en la leche y otros solo están presentes por un corto periodo de tiempo pero en periodos críticos de desarrollo. Nuestro conocimiento sobre la magnitud de exposición humana y de la vida silvestre sigue siendo muy limitada. La mayoría de los estudios más definitivos sobre los efectos mediados químicamente, incluso aquellos sobre disruptores endocrinos, han sido desarrollados sobre grupos muy expuestos en diferentes actividades o por exposición accidental. Solo en pocos casos se dispone de información apropiada sobre exposición ambientales a bajas dosis debido a la sensibilidad analítica y la latencia de los síntomas después de la exposición.

Los químicos ambientales hormonalmente activos difieren en su estructura y potencia. Por ejemplo, algunos organohalógenos; por ejemplo, PCB, DDT, PCDD y PCDF, son sospechas como agentes disruptores endocrinos, pero varios miembros de estos grupos de químicos exhiben profundas diferencias en potencia, persistencia biológica y ecológica y mecanismos de acción. Por ejemplo, los congéneres del 75 PCDD y de los 35 PCDF varían tremendamente en su potencia para exhibir actividad TCDD (ver capítulo 6). Este tipo de diversidad crea problemas obvios en las evaluaciones sobre la salud humana y ecológica y también aumenta la complejidad y los costos de análisis para las concentraciones de estos químicos en muestras biológicas. Además de los PCBs, PCDD Y PCDF, muchos otros tipos de químicos moduladores de la función endocrina se examinan en este documento. Esto incluye ésteres de ácido ftálico, DDT y DDE, alquilfenoles, metoxicloro, bisfenoles, dietilstilbestrol, estradiol como un contaminante ecológico, el fungicida vinclozolina y otros químicos sintéticos que interactúan con varios componentes del sistema endocrino.

Los químicos sintéticos no son los únicos agentes exógenos que preocupan por su efecto sobre la salud por su actividad hormonal. Los fitoestrógenos (como genisteína y equol) y los micotoxinas (como el zearalenona) son de especial interés. Los fitoestrógenos y las micotoxinas difieren en estructura y conllevan a procesos metabólicos complejos, siendo ubicuos en el ambiente. Estos pueden encontrarse en muestras de sangre y orina de cada persona y animal de este planeta, generalmente en altas concentraciones. Estos plantean difíciles temas analíticos, aún cuando la relación exposición-respuesta para los fitoestrógenos permanece incierta, las evaluaciones sobre los efectos sobre la salud para muchos agentes de disrupción endocrina, especialmente los estrógenos ambientales, también permanecerán inciertos. Esto es porque varios fitoestrógenos, principalmente genisteína y sus análogos, presentan una afinidad de unión mucho mayor para los receptores estrogénicos que de los disruptores endocrinos involucrados, como los alquilfenoles, bisfenoles A, y DDE. Bajo el punto de vista de la potencia, los fitoestrógenos ejercen mayor impacto sobre la exposición humana que lo que representan los químicos sintéticos. Esto no significa que no deberíamos preocuparnos sobre los estrógenos sintéticos, pero hay que destacar que en la evaluación de la exposición a disruptores endocrinos debe considerarse la magnitud y las potencias relativas de ambos ya que pueden ser encontrados en el hogar, lugar de trabajo

y en el ambiente en general.

La información es necesaria para cuantificar de forma precisa la carga de los químicos ambientales hormonalmente activos en los seres humanos, vida silvestre y ambiente, para que las comparaciones cuantitativas puedan ser realizadas entre los niveles corporales de hormonas naturales y exógenas basados en la potencia y no solo en la cantidad. Este tipo de información es esencial si alguna vez esperamos evaluar correctamente la relación exposición-respuesta en el campo y en estudios epidemiológicos y utilizar estas relaciones para producir evaluaciones de riesgo creíbles. La información sobre la tendencia histórica y geográfica de exposición a disruptores endocrinos es generalmente insuficiente. El conocimiento del destino y transporte de químicos nuevos y existentes es también limitado, especialmente entre los diferentes componentes ambientales (agua, sedimentos y biota).

La evaluación de la exposición, especialmente aquella que involucra la salud humana debe centrarse en los grupos vulnerables, en términos de las diferentes etapas y estilos de vida. La evaluación de la exposición para el desarrollo crítico de las etapas permanece como alta prioridad de investigación. Estas etapas incluyen gestación, lactancia, adolescencia y senilidad. El sistema endocrino, a través de la expresión de un patrón de desarrollo, controla los procesos esenciales para la proliferación celular, diferenciación y desarrollo de los órganos, entonces no sorprende que las perturbaciones del sistema endocrino durante periodos críticos de sensibilidad creen el gran potencial para los efectos adversos sobre la salud.

La vulnerabilidad de los diferentes grupos en las poblaciones estará afectada por los factores de estilos de vida (por ejemplo, consumo de caza y pesca para subsistencia o hábito deportivo), factores genéticos (por ejemplo, diferencias metabólicas que pueden determinar sensibilidad), hábitos dietarios especiales y edad (por ejemplo, los tipos y clases de alimentos consumidos por niños). Aunque existe consenso general de que la dieta podría ser la vía principal de exposición a disruptores endocrinos, debe realizarse una evaluación integral de la exposición. Todas las rutas deberían ser examinadas (por ejemplo, dermal, inhalación e ingestión). Es también crítico el examen de la exposición de los seres humanos o de la vida silvestre a múltiples químicos (especialmente para químicos con modo común de acción y/o objetivos) que pueden funcionar como disruptores endocrinos.

La evaluación de la exposición abarca evaluaciones externas (niveles en aire, agua, suelo, alimentos, etc) y mediciones internas (niveles en muestra de sangre, orina y tejidos). Ambos tipos de mediciones proporcionan información crítica para estudios epidemiológicos, experimentales y sobre la vida silvestre. Las mediciones internas frecuentemente pueden ser interferidas por el metabolismo rápido de algunos disruptores endocrinos (Elsby et al., 2001). Esto significa que para investigar sobre disruptores endocrinos es necesaria la cuantificación de los metabolitos o productos de

Capítulo 2: Introducción/Antecedentes

degradación en muestras biológicas. Algunos de los químicos rápidamente metabolizados examinados en este documento son los ésteres ácidos ftálicos, alquilfenoles, dietilstilbestrol, algunos PCBs, fitoestrógenos y metoxycloro.

Otras complicaciones en la evaluación de la exposición incluyen tiempo de latencia, estacionalidad y exposición química múltiple. a) Tiempo de latencia entre exposición y efecto: La naturaleza transgeneracional de algunos efectos de los disruptores endocrinos pueden ser el factor de mayor complicación. Todos los efectos potenciales latentes que pueden ocurrir por exposiciones a corto plazo durante etapas críticas de desarrollo no han sido aun identificadas. b) Periodo estacional: Debido a la sensibilidad de las etapas reproductivas a disruptores endocrinos, la estacionalidad es muy importante para la vida silvestre. Además, la asociación de los disruptores endocrinos con el ambiente acuático se complica por las lluvias estacionales, tormentas y liberaciones de agua. c) Exposición a múltiples químicos: Esto también es un factor para cualquier toxiquímico, pero se identifica especialmente por su potencial para la modificación de los efectos (por ejemplo, sinergismo, adición o antagonismo).

Además, la asociación de los disruptores endocrinos con el ambiente acuático se complica por las lluvias estacionales, tormentas y liberaciones de agua. c) Exposición a múltiples químicos: Esto también es un factor para cualquier toxiquímico, pero se identifica especialmente por su potencial para la modificación de los efectos (por ejemplo, sinergismo, adición o antagonismo). Las necesidades más críticas respecto de la situación y tendencias, son aquellas relacionadas a la continuación y mejora del monitoreo del ambiente relativas a la presencia y magnitud de los contaminantes. Aunque los niveles ambientales y en tejidos para algunos disruptores endocrinos (por ejemplo, PCBs) ha disminuido en algunos países en respuesta a las regulaciones, estos son preocupantes para otros países y todavía existe incertidumbre sobre las tendencias a futuro. Para la mayoría de los disruptores endocrinos, los datos sobre las tendencias no están disponibles. Se necesita información a largo plazo utilizando la recolección de datos y métodos de análisis armonizados. Los programas existentes que suministran datos sobre mediciones repetitivas de contaminación química en el ambiente o en los alimentos son la única fuente que indican si la exposición está aumentando o decreciendo y a que magnitud.

Capítulo 8: Conclusiones generales y necesidad de investigación

Esta evaluación resume el estado actual del conocimiento científico sobre los efectos potenciales en seres humanos y vida silvestre resultantes de la exposición a químicos disruptores endocrinos. La información reunida pertenece, principalmente, a estudios realizados en América del Norte y Europa lo que limita el trazado de las conclusiones desde una perspectiva global. Al día de hoy, los riesgos potenciales sobre la vida silvestre y la salud humana producidos por QDE no han sido evaluados adecuadamente en muchas regiones del mundo (particularmente en países en desarrollo). Aunque es claro que ciertos químicos ambientales pueden interferir con el proceso endocrino normal, la evidencia de que la salud humana ha sido adversamente afectada por la exposición a sustancias químicas hormonalmente activas aún es débil. Sin embargo, sí hay suficiente evidencia para concluir que algunas especies silvestres han sufrido efectos adversos mediados hormonalmente. Estas afirmaciones se apoyan en estudios de laboratorios.

Estudios sobre los efectos inducidos por disruptores endocrinos en seres humanos han generado, en general, resultados inconclusos e inconsistentes y la información obtenida ha sido calificada de "débil". Esta calificación no minimiza los efectos potenciales de los QDE sino que pone de relevancia la necesidad de efectuar estudios más rigurosos. Este documento identifica puntos confusos y desafíos inherentes que contribuyen a dificultar la comprensión del riesgo de la exposición a QDE para la salud humana. Actualmente la única evidencia que demuestra la susceptibilidad de los seres humanos a los QDE es provista por estudios de exposición a dosis altas. Nuestra comprensión de los efectos derivados de exposición crónica a bajas dosis es mucho más oscura. Y particularmente pobre es la comprensión de la relación existente entre exposición en edades tempranas de la vida y los efectos en la vida adulta. Esto es preocupante porque los estudios realizados en animales de laboratorio indican que los estados tempranos de la vida pueden ser especialmente sensibles a los efectos de los disruptores endocrinos. Solo recientemente se han realizado estudios epidemiológicos en seres humanos con el rigor necesario para establecer en forma suficiente la relación causa-efecto en la exposición a QDE.

La evidencia existente sobre efectos adversos por exposición a disruptores endocrinos en la vida silvestre es extensa en comparación con la identificada para los seres humanos. Esto refleja el hecho que se han realizado muchos estudios sobre la vida silvestre en áreas donde se sabe que el nivel de químicos ambientales es alto (por ejemplo: puntos de descarga, la región de los Grandes Lagos, el Mar Báltico). Estos estudios se han enfocado predominantemente sobre animales que habitan ecosistemas acuáticos, que bioacumulan ciertos químicos y representan uno de los grandes reservorios de químicos ambientales que pueden actuar como disruptores endocrinos.

La posibilidad de llevar adelante experimentos de laboratorio y de campo con especies animales ha aportado al avance hecho para establecer la relación causa-efecto.

Muchos de los desafíos que surgen para evaluar los riesgos de la exposición a disruptores endocrinos en seres humanos son también relevantes para las especies silvestres. Sin embargo, se presentan situaciones especiales cuando se trata de determinar efectos sobre la vida silvestre como, por ejemplo el gran número de especies comprometidas, las diferentes estrategias e historias de vida, los distintos mecanismos fisiológicos y la falta de comprensión básica sobre regulación endocrina de muchas especies.

Este documento identifica claramente la poca información existente acerca del vínculo entre la exposición imputada a los QDE y los efectos sobre la salud de los seres humanos y la vida silvestre. Se ha progresado en identificación y cuantificación de una gran variedad de sustancias químicas con actividad endocrina. Se ha enfocado los esfuerzos de investigación predominantemente en aquellos compuestos que persisten y se bioacumulan en los organismos vivos y su ambiente. Pero solo recientemente se han orientado esfuerzos a la realización de estudios de exposición a sustancias menos persistentes y al desarrollo de ensayos biológicos que puedan facilitar una evaluación más directa del comportamiento de componentes con actividad endocrina. Debido a la naturaleza dinámica del sistema endocrino, los esfuerzos futuros para el estudio de los QDE deben enfocarse más sobre el momento, frecuencia y duración de la exposición a estos químicos.

La presente evaluación pone de manifiesto claramente que se necesita más investigación para develar las incertidumbres que permanecen en este campo científico. En capítulos anteriores de este informe se citan recomendaciones específicas y que han sido tema de varios talleres internacionales (Kavlock y col., 1996; EC, 1996; Ankley y col., 1998; Kendall y col. 1998; NRC, 1999; Vos y col., 2000).

Las siguientes áreas enumeradas debajo se consideran prioritarias para ayudar a resolver la falta de certeza y se recomienda fortalecer la colaboración internacional para su investigación:

1) Biología de los efectos mediados hormonalmente

- Expandir el conocimiento básico sobre el sistema endocrino humano y de la vida silvestre.
- Esclarecer los mecanismos por los cuales los disruptores endocrinos pueden interferir en el éxito reproductivo de la población, en el funcionamiento del sistema inmune, el neurocomportamiento, en el desarrollo de cáncer, en todos los niveles de organización biológica y las etapas claves del ciclo de vida.

Lista de abreviaciones:

DQE: Disruptores Químicos Endocrinos

Capítulo 8: Conclusiones generales y necesidad de investigación

2) Metodología

- Desarrollar las mejores metodologías para medir la relación dosis-respuesta a concentraciones relevantes ambientalmente.
- Desarrollar biomarcadores más sensibles y específicos para detectar efectos mediados hormonalmente en individuos y poblaciones.

3) Monitoreo

- Aumentar el monitoreo a largo plazo de especies silvestres "centinela" que provean datos orientados a establecer la línea de base del status de-la población.
- Mejorar la colaboración internacional y la investigación cooperativa para evaluar la exposición y efectos de los QDE de manera más global sobre la población silvestre.
- Extender el monitoreo de las tendencias emergentes relevantes en salud humana que provean información comparable entre regiones y a través del tiempo.

4) Identificación de disruptores endocrinos

- . Continuar la identificación de sustancias químicas (persistentes y no persistentes, naturales y antropogénicas) que aparezcan como responsables de efectos de alto impacto sobre poblaciones a concentraciones relevantes ambientalmente.
- . Identificar los puntos medulares ("hot spots") que representan una especial preocupación sobre exposición y/o efectos.

. Enfocar el trabajo de investigación sobre aquellas poblaciones o subgrupos sensibles a disruptores endocrinos.

. Establecer el rol de los disruptores endocrinos en relación a otros factores de presión ambiental que actúan sobre la salud de la población.

5) Desarrollo de una base de datos

- Mejorar la información global sobre estado y tendencias de la contaminación ambiental, exposición y efectos sobre la salud, en especial de países que se encuentran fuera de América del Norte y Europa.
- Mejorar la coordinación internacional para compartir información sobre los efectos causados por los disruptores endocrinos.

El relevamiento del "estado actual de la ciencia" revela que la comprensión de los efectos causados por los QDE sobre la vida silvestre y los seres humanos es, hoy en día, incompleta. La evidencia existente sobre el importante impacto sobre la vida humana y silvestre por exposición a altos niveles de QDE indica que este mecanismo potencial de toxicidad amerita nuestra especial atención. La incertidumbre por los posibles efectos provocados por la exposición crónica a bajas dosis de sustancias con potencial hormonal y el rol fundamental que juega el sistema endocrino para mantener la homeostasis, permite comprender porque las consecuencias de esta situación son una obvia prioridad internacional. Hay necesidad de identificar los estadios de la vida humana y silvestre más vulnerables a los efectos de los QDE y de esta manera comprender como este mecanismo de toxicidad puede afectar los individuos y comunidades.