

Exposición infantil a disruptores endocrinos

N. Olea Serrano* y A. Zuluaga Gómez**

*Laboratorio de Investigaciones Médicas, **Servicio de Urología
Hospital Clínico. Universidad de Granada. Granada

RESUMEN

Se ha acuñado el término disruptor endocrino para definir a cualquier sustancia química, contaminante medioambiental que, una vez incorporada al organismo, puede alterar la homeostasis endocrina y tener consecuencias para la salud en el individuo expuesto o en su descendencia. Aunque cualquier sistema hormonal puede verse afectado, lo cierto es que la información existente sobre los mimetizadores de las hormonas esteroideas, fundamentalmente los estrógenos, es proporcionalmente mucho más abundante. La exposición humana a los disruptores endocrinos estrógenicos, especialmente durante el desarrollo intrauterino y la infancia, tiene múltiples fuentes y es un fenómeno preocupante. Los disruptores endocrinos estrógenicos se encuentran en la dieta en forma de estrógenos naturales como fito- y mico-estrógenos y también como contaminantes ambientales. Trabajos pioneros de los años 60 demostraron la estrogenicidad de un gran número de compuestos empleados en las prácticas agrícolas como DDT, metoxicloro y mezclas de bifenilos policlorados con actividad insecticida. En los últimos diez años otros muchos contaminantes ambientales se han añadido al censo inicial, que cuenta hoy día con antioxidantes, plastificantes, alquilfenoles, monómeros del plástico y resinas epoxi usadas en los selladores dentales. A la vez que se descubren nuevos compuestos con actividad hormonal y capacidad disruptora, al menos en potencia, se evidencia nuevas formas de exposición y aumentan las sospechas de los efectos aditivos y sinérgicos entre compuestos. Las consecuencias de esta exposición comienzan ahora a desentrañarse. Si la asociación entre exposición y enfermedad acaba por demostrarse, es de suponer que aquellas poblaciones más susceptibles –vida intrauterina e infancia– serán las más necesitadas de estudio e intervenciones preventivas.

INTRODUCCIÓN

En abril de 1997, Marcia Hermann-Giddens de la Universidad de Carolina del Norte, publicaba un estudio en la revista *Pediatrics*¹ que significó el punto de inflexión en la percepción de los pediatras americanos sobre la normali-

dad en el tiempo de presentación de la pubertad en niñas. Tras haber estudiado poco más de 17.000 niñas en todo el país, Hermann-Giddens y sus colaboradores sugerían que tanto las chicas de raza blanca como de raza negra alcanzaban la pubertad al menos un año antes de lo referido por los datos históricos. El estudio reforzaba así ciertas impresiones subjetivas de los pediatras que, con frecuencia creciente, describían la maduración precoz. Estas observaciones se habían interpretado como fenómenos anecdóticos, restringidos a situaciones particulares. Como es habitual, las noticias de este tipo y de esta trascendencia, saltaron la barrera de las publicaciones de carácter médico y fueron objeto de numerosos comentarios en la prensa general. La historia de portada del *Times Magazine* bajo el título *Teens before their time*, es un buen ejemplo del impacto de la noticia y la preocupación social por el fenómeno.

El impacto médico de la publicación de Herman-Giddens no se hizo esperar y opiniones a favor y en contra del fenómeno descrito han llenado páginas de diarios médicos y revistas especializadas². De hecho, hoy día nadie duda de que hallazgos como la observación de que a los 8 años de edad el 48% de las niñas de raza negra y el 15% de las niñas de raza blanca muestran signos de desarrollo sexual, se interpreten como una desviación importante y significativa de la normalidad. No obstante, se ha argüido que los datos históricos que sirvieron para establecer la normalidad histórica de referencia no son exactos, ya que no fueron colectados con los mismos criterios que se recogen en el trabajo de Herman-Giddens. Que la comparación y su uso como referencia para un trabajo actual no es fiable. Que la población de estudio en el trabajo de Herman-Giddens no es representativa de la población general americana de chicas de esa edad, ya que está seleccionada entre individuos que asisten a las consultas de pediatría, y puede evidenciarse cierto sesgo de selección.

Las consecuencias del estudio están aún pendientes de ser evaluadas, al igual que la trascendencia del fenómeno. De probarse el adelanto en la pubertad, se ha sugerido la modificación de los estándares médicos sobre la edad normal de desarrollo puberal, lo que puede conducir tanto a

Correspondencia: Nicolás Olea. Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Clínico. Universidad de Granada. 18071 Granada.

un sobredimensionamiento de un problema no real, como al abandono de la búsqueda de una razón que explique la causa biológica del problema. De ser cierta la observación de Herman-Giddens, habría que buscar una explicación plausible, siendo varias son las razones que se aducen para justificar el adelanto en la presentación de la pubertad en las niñas americanas. Entre otras, se han sugerido la prevalencia de la obesidad, las causas sociales tales como la ausencia del padre biológico y la presencia de otro hombre adulto en el hogar familiar o la exposición durante el embarazo, la exposición intrauterina e infantil a sustancias químicas con actividad hormonal. A estas sustancias químicas, hormonalmente activas, se les ha dado el nombre genérico de xenobióticos hormonales o disruptores endocrinos³.

DISRUPTORES ENDOCRINOS

Durante los últimos diez años se ha incrementado el interés de la comunidad científica en el estudio de una serie de compuestos químicos, unas veces sintetizados por la industria, otras de origen natural, con presencia medioambiental, que pueden alterar el equilibrio hormonal y el funcionamiento del sistema endocrino del propio ser humano y de las especies animales. La atención se ha centrado, fundamentalmente, en los efectos de estas sustancias sobre el desarrollo y sobre el sistema reproductor, tanto en lo que se refiere a las disfunciones orgánicas como a la aparición de tumores en órganos dependientes de las hormonas³. A pesar de la controversia natural en un tema emergente, lo cierto es que hay cierto grado de consenso en algunos aspectos, como es la definición del término disruptor endocrino.

Se han presentado varias definiciones operacionales por organismos internacionales interesados en salud humana, en salud de especies animales, o en el análisis toxicológico, bajo el prisma del comercio internacional y su regulación (USEPA, IPCS). Una de estas definiciones se consensó en una sesión de trabajo sobre el Impacto de los disruptores endocrinos en la salud humana y la vida animal que tuvo lugar en Weybridge (UK) en 1996. Desde entonces, se acepta que un disruptor endocrino es una sustancia exógena al organismo que causa un efecto adverso sobre la salud del individuo expuesto, o su descendencia, como consecuencia de la alteración del equilibrio hormonal³. Más recientemente, el comité CSITEE de la Unión Europea sugirió que disrupción endocrina no debe entenderse como un consecuencia tóxica *per se*, como pudiera ser alergia o cáncer, sino que significa el descriptor de un cambio funcional que puede conducir a un efecto adverso para la salud.

La investigación en disrupción endocrina se ha dirigido hacia dos áreas de mayor interés: 1) La identificación de sustancias con propiedades hormonales, y 2) el papel de estos compuestos químicos en los procesos orgánicos que acompañan a la exposición. Ninguna de las dos tareas es

sencilla, ya que si esta última se imbrica en el conocimiento mismo de las causas de enfermedad, la primera cuenta con explorar un censo potencial de, al menos, 100.000 compuestos químicos sintetizados por el hombre y que rara vez han sido testados en sus propiedades hormonales⁴. Ante una tarea de este calibre se ha solicitado, con frecuencia, la colaboración y cooperación internacional con objeto de evitar la duplicación de esfuerzos, especialmente en los inventarios de sustancias químicas y en el desarrollo de protocolos de cribaje. Tanto la Organización Mundial de la Salud, a través de su programa de Cooperación Internacional en Seguridad Química (IPCS), como la Organización para el Desarrollo y la Cooperación Económica (OECD), la Unión Europea, la Agencia Americana del Medio Ambiente (US EPA- Programa EDSTAC) y otros organismos reguladores de carácter internacional (Industria y Organismos Medioambientales) contribuyen al desarrollo de los tests de criba⁵.

La OECD es la encargada de implementar un programa armonizado de criba para disruptores endocrinos y redactar las guías de ensayos, siguiendo las recomendaciones de los expertos y los países miembros. Por este motivo, en 1997, la OECD constituyó el Endocrine Disrupter Testing and Assessment (EDTA) Working Group, cuyo objetivo principal es la identificación y caracterización de los efectos de la exposición a disruptores endocrinos y el establecimiento de causalidad en la relación exposición efecto. No obstante, hasta el momento tan solo tres tests de disrupción endocrina se han aceptado en el campo de la salud de mamíferos, entre ellos la especie humana, el test uterotrópico, el ensayo de próstata ventral o test Hershberger y el protocolo OECD 407 ampliado, que exploran los efectos de las sustancias químicas mimetizadoras de las hormonas sexuales, tales como andrógenos y estrógenos.

La investigación dirigida hacia el descubrimiento de nuevas sustancias con actividad hormonal ha conducido al incremento censal de disruptores endocrinos, de tal manera que hoy día se reconoce que tanto compuestos químicos que se encuentran de forma natural en el medio, como sustancias producidas de la industria química de síntesis o subproductos de degradación forman el censo real de disruptores. En el caso particular de los disruptores endocrinos mimetizadores estrogénicos, los fito- y micro-estrógenos, de origen natural, comparten espacio con xenobióticos estrogénicos tan diversos como los compuestos organohalogenados -bifenilos policlorados, pesticidas organoclorados, ésteres de bifenilos polibromados, dioxinas-organostánicos, alquilfenoles, ftalatos, bisfenoles y parabenos⁶⁻⁸.

EXPOSICIÓN HUMANA INADVERTIDA

Tanto las especies animales como los seres humanos están expuestos a los disruptores endocrinos y las pruebas de exposición ocupan páginas y páginas de la literatura científica más moderna, a pesar del carácter inadvertido del

fenómeno y del oscurantismo de la industria química que poco, o nada, colabora en desmascarando fuentes de exposición⁹. En el hombre, además de la exposición ocupacional, específica de actividades muy concretas –tátese como ejemplo las áreas de agricultura intensiva donde se prodiga el uso de pesticidas que fácilmente acceden a los trabajadores y a los asentamientos humanos circundantes– se ha documentado la exposición de grupos de edad muy particulares y de una profunda preocupación médico-social¹⁰. Dentro de este contexto, la exposición intrauterina y postratal se ha denunciado frecuentemente, sobre todo para aquellas sustancias que se sabe que pasan libremente la barrera placentaria o que se segregan en la secreción láctea. Se ha sugerido que la mayor fuente de exposición del individuo en desarrollo a disruptores endocrinos bioacumulables es la madre, que actúa como reservorio de compuestos orgánicos bioacumulables entre los que se han identificado numerosos disruptores endocrinos con actividad androgénica y estrógena¹¹. Aunque las consecuencias a largo plazo de esta exposición temprana no son bien conocidas, lo cierto es que las observaciones experimentales y los datos provenientes del mundo animal crean la atmósfera apropiada para pensar que el asunto es, cuanto menos, digno de ser estudiado en profundidad¹².

Es cierto que los datos científicos sobre disrupción endocrina pertenecen mayoritariamente al campo de los mimetizadores estrógenicos, aunque nuevos informes sobre antagonistas hormonales y mimetizadores androgénicos, tiroideos, adrenales, hipofisarios y neuroendocrinos han sido generados por la colectividad científica en los últimos años. La experiencia en el campo de la estrogenicidad de los xenobióticos hormonales ha permitido conocer algo más sobre los mecanismos bioquímicos y moleculares de interferencia en el mensaje hormonal en este sistema, que se ha desarrollado más adecuadamente que el resto¹¹. No se debe olvidar que el conocimiento del efecto hormonal del pesticida DDT y sus metabolitos se remonta a los años sesenta y que la primera descripción de la estrogenicidad del bisfenol-A corresponde a Dodds y Lawson en el año 1936. Desafortunadamente estos trabajos pasaron de alguna manera desapercibidos para los diseñadores de procesos y sistemas industriales que en un momento histórico escogieron al bisfenol-A como elemento básico para la fabricación del plástico policarbonato y las resinas epoxi. Una producción anual de 700.000 Tm, tan solo en Europa, de las cuales casi un tercio se sintetizan en nuestro país, hace suponer que la exposición inadvertida a bisfenol-A es un fenómeno posible y muy probable⁶. Nuestro grupo de trabajo ha analizado este aspecto en profundidad y es responsable de la identificación de fuentes particulares de exposición a bisfenol-A de interés en la infancia: La liberación en los biberones de plástico policarbonato –la mayor parte de los existentes en el comercio– los selladores dentales basados en las resinas Bis-GMA o los envases ali-

mentarios comerciales con recubrimiento interior de resinas epoxi^{13,14}.

Otras fuentes de exposición invisible a disruptores endocrinos incluyen la presencia de pesticidas organoclorados en alimentos vegetales y animales que entran en nuestra dieta, los alquilfenoles en el agua de bebida, las dioxinas y furanos como contaminantes aéreos y alimentarios, los parbenes en los cosméticos, los bifenilos polibromados en los retardadores de la llama que son aditivos habituales en electrónica y los ftalatos en las gomas y plásticos tratados con objeto de aumentar su flexibilidad, como es el caso de los juguetes infantiles y las tetinas de biberones. Las implicaciones para la salud de esta exposición no está aclarada y se necesita más investigación al respecto lo que permitirá estimar el riesgo asociado y analizar sus consecuencias¹⁵.

ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN Y EFECTO

La investigación en los efectos sobre salud de sustancias químicas, contaminantes medioambientales, hormonalmente activas no es nueva, pero el empuje definitivo a estos estudios se lo han dado tanto los trabajos en los que se asocia exposición a disruptores endocrinos y efectos deletéreos sobre la capacidad reproductiva de algunas especies animales¹², como los recientes hallazgos en la tendencia adversa de la salud reproductiva en humanos¹⁶. El hecho de que esas observaciones medioambientales y estos hallazgos epidemiológicos recuerden las consecuencias de la exposición animal y humana al estrógeno sintético DES, no hace sino añadir más preocupación a un tema ya de por sí inquietante, y brinda un sustento teórico para establecer una hipótesis de causalidad.

Trabajos recientes han sugerido el deterioro de los sistemas reproductivos, tanto masculinos como femeninos, en los países industrializados¹⁷. La incidencia de enfermedades como cáncer de mama, próstata y testículo y de alteraciones en el desarrollo de enfermedades de los sistemas urogenitales, como criptorquidia, hipospadias o la endometriosis, ha experimentado un incremento significativo en muchas comunidades altamente industrializadas. Los estudios epidemiológicos muestran una caída en el conteo espermático en países y áreas geográficas de Dinamarca, Francia, Bélgica, Gran Bretaña, Holanda y Canadá. También se ha descrito una inversión sutil, pero real, en la razón de sexos al nacimiento en algunos países europeos y en México y Canadá. Aún con más precisión, se ha asociado la exposición temprana a dioxinas y la pérdida de embriones macho en la región de Seveso. La menarquia precoz, que se comentaba al comienzo de este artículo, se ha sugerido no solo en EE.UU sino también en Grecia, EE.UU, Japón, China y Marruecos.

Algunos autores han aventurado una hipótesis ambiental en el incremento de la aparición de estas enfermedades, basándose en ciertas observaciones, unas de carácter experimental, otras sobre poblaciones animales altamente ex-

puestas. La hipótesis de los disruptores endocrinos encaja precisamente en este marco conceptual. Richard Sharpe y Niels Skakkeback¹⁸ publicaron en *Lancet* un resumen de su hipótesis ambiental, según la cual la exposición intrauterina a disruptores endocrinos conduce a alteraciones en el desarrollo del tracto genitourinario. De igual forma se ha sugerido que el riesgo de cáncer de mama se incrementa tras la exposición a los disruptores en periodos críticos del desarrollo mamario, en los que la mama es más vulnerable a los agentes externos de carácter hormonal¹⁹.

A pesar del interés de las hipótesis enunciadas, la identificación de las causas concretas que producen los desórdenes reproductivos, especialmente aquellas que afectan la vida embrionaria y fetal, choca con muchas dificultades, entre ellas, la inaccesibilidad del feto, las limitaciones éticas de la experimentación, y los largos periodos de tiempo identificados entre la exposición y manifestación clínica del fracaso funcional u orgánico.

La experimentación animal y los estudios epidemiológicos se convierten en el recurso más apropiado para tratar de establecer la relación entre exposición a disruptores endocrinos y enfermedad. Pero si los primeros tienen la ventaja de la simplificación de muchos de los modelos, los segundos no siempre dan los resultados esperados. De hecho, las contradicciones son la pauta más frecuente. Por ejemplo, algunos autores piensan que los datos existentes no permiten concluir que sea cierta una caída global en el conteo espermático, mientras que otros sugieren que la heterogeneidad de las poblaciones, las variaciones geográficas, los métodos analíticos y la consideración de factores confundentes son los mayores obstáculos para poder concluir de forma positiva¹⁶. A pesar de ello, el papel de los disruptores endocrinos no debería ser menospreciado si se consideran algunos ejemplos particulares de exposición laboral, muy bien documentados, y con consecuencias claramente definidas. Este es el caso de la exposición de trabajadores al nematocida dibromocloropropano (DBCP) y al insecticida clordecona, referentes continuos en salud reproductiva del varón.

En lo que respecta a la salud reproductiva de la mujer, los estudios epidemiológicos se han centrado en el establecimiento del riesgo de cáncer de mama y la exposición a insecticidas organoclorados y herbicidas, cuantificados tanto en sangre como en tejido adiposo¹⁹. La simplificación de la hipótesis en protocolos de estudio reduccionistas—medida de un solo compuesto químico, cuantificación en el momento del diagnóstico, olvido de las interacciones químico-químico, entre otras—nos han traído como consecuencia la controversia en los resultados y la dificultad para extraer conclusiones definitivas.

La experimentación animal se ha convertido en uno de los pilares de la investigación en disrupción endocrina, entre otras cosas porque la investigación de hipótesis de efecto a largo plazo se beneficia de estudios transgeneracionales, fácilmente abordables en diseños con animales de

experimentación. Además, algunos otros aspectos de interés pueden ser considerados en estos protocolos como es la exposición a mezclas complejas de varias sustancias químicas, o la investigación de los mecanismos de actuación de los disruptores.

ACTUAR CON CAUTELA DE CARA A LA INCERTIDUMBRE O EL PRINCIPIO DE PRECAUCIÓN

El principio de precaución se ha convertido en un instrumento de decisión para gobiernos y organizaciones nacionales e internacionales, cuando el panorama está dominado por la incertidumbre, y la asociación causa-efecto no ha podido ser demostrada plenamente⁵. La aplicación de este principio, en el caso particular de la exposición temprana a los disruptores endocrinos y los efectos que se les atribuyen, es muy oportuna, en tanto que: 1) las pruebas de daño no se han aceptado universalmente; 2) la sospecha de asociación está bien fundamentada, y 3) el bien que se preserva es muy valioso. Recuérdese que para algunos estadios en el desarrollo—periodos prenatal y postnatal—la exposición es crítica, y los estudios experimentales denuncian con frecuencia la irreversibilidad del proceso y sus consecuencias. Sobre estas premisas conceptuales se debería construir el programa de actuación en la exposición materno-infantil a los disruptores endocrinos: Protección de la infancia a cualquier riesgo evitable.

BIBLIOGRAFÍA

- Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GC, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics* 1997; 99: 505-512.
- Nakamoto JM. Myths and variations in normal pubertal development. *West J Med* 2000; 172: 182-185.
- Pazos P, Olea-Serrano MF, Zuluaga A, Olea N. Endocrine Disrupting Chemicals: Xenoestrogens. *Med Biol Environ Int J* 1998; 26: 41-47.
- Andersen HE, Grandjean P, Pérez P, Olea N et al. Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 89-108.
- Olea N. Disruptores endocrinos: Posibles medidas de intervención. La perspectiva europea. *Quadern CAPS* 2000; 29: 36-42.
- Fernández MF, Rivas A, Pulgar R, Olea N. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: The case of bisphenols. En: *Environmental Health Aspects of Endocrine Disruptors*. Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Howard CV, eds. International Hippokraties Foundation. Hens L, Howard CV, Kluwer 2000.
- Soto AM, Michaelson CL, Precht NV, Weill EC, Sonnenschein C, Olea-Serrano F, Olea N. Assay to measure estrogen and androgen agonist and antagonists. *Adv. Exp Med Biol* 1998; 444: 9-28.
- Olea N, Pazos P, Fernández MF, Rivas A, Olea-Serrano MF, Redraza V. Phyto and mycoestrogens (Xenoestrogens) as a preventable cause of breast cancer. *Med. Biol. Environ Int J* 1999; 27: 55-60.
- Guillette LJ, Crain DA, Rooney AA, Pickford DB. Organization versus activation: the role of endocrine-disrupting contaminants (EDCs) during embryonic development in wildlife. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 157-164.

10. Olea N, Olea-Serrano MF, Iardelli-Claret P, Rivas A, Barba-Navarro A. Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. *Toxicol Indust Health* 1999; 15: 151-158.
11. Olea N, Pazos P, Expósito J. Inadvertent exposure to xenoestrogens. *Eur J Cancer Preven* 1998; 7: 17-23.
12. Colborn T, Clement C: Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The wildlife/Human Connection. Princeton Sci Publi, Princeton, N.J. 1992.
13. Pulgar R, Olea-Serrano MF, Novillo-Fertrell A, Rivas A, Pazos P, Pedraza V, Navajas JM, Olea N. Determination of bisphenol-A and related aromatic compounds released from Bis-GMA-based composites and sealants by high performance liquid chromatography. *Environ. Health Perspect* 2000; 108: 21-27.
14. Olea N, Pulgar R, Pérez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, Pedraza V, Soto A, Sonnenschein C. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 298-305.
15. Olea N, Molina MJ, García Martín M, Olea-Serrano MF: Modern agricultural practices: The human price. En: *Endocrine disruption and Reproductive effects in Wildlife and Humans*. Soto AM, Sonnenschein C y Colborn T. eds. *Comments in Toxicology*, 1995.
16. Carlsen E, Giwercman A, Keidin N, Skakkeback NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *British Med J* 1992; 305: 609-613.
17. García Rodríguez J, García Martín M, Noguera Ocaña M, Luna del Castillo JD, Olea Serrano N, Iardelli Claret, P: Exposure to xenoestrogens and cryptorchidism: Geographic evidence of a possible association. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 1090-1095.
18. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392-1395.
19. Fernández MF, Pedraza V, Olea N. Estrogens in the Environment: is there a breast cancer connection? *Cancer J* 1998; 11: 11-17.