

RESUMEN EJECUTIVO

DISRUPTORES ENDOCRINOS Y MEDIO AMBIENTE

DOCUMENTO 0.1

Nicolás Olea Serrano
María Tarancón Estrada
12/11/07

1. Introducción general del tema

Los Disruptores Endocrinos (Endocrine Disrupting Chemicals, EDCs) son sustancias químicas exógenas, que alteran la función del sistema endocrino y como consecuencia, causan efectos adversos para la salud en un organismo intacto, o su progenie, o (sub)poblaciones.

Estos compuestos químicos tienen mecanismos de disrupción diferentes:

- Pueden mimetizar la actividad biológica de una hormona endógena, uniéndose a un receptor celular (efecto agonista).
- Pueden unirse a un receptor sin activarlo, previniendo o impidiendo que lo hagan las hormonas naturales (efecto antagonista)
- Pueden alterar los niveles de hormonas presentes en el flujo sanguíneo, interfiriendo con las proteínas de transporte.
- Pueden interferir en los procesos metabólicos del organismo, afectando la síntesis o la lisis de las hormonas.
- Pueden modificar la actividad transcripcional de los genes relacionados con hormonas y receptores

Los disruptores endocrinos pueden ser:

Productos químicos sintéticos desarrollados y utilizados con diversas finalidades: biocidas, fitosanitarios, cosméticos, aditivos para formulados dentales, componentes de polímeros plásticos, componentes de artículos de consumo como recubrimientos de superficies, pinturas, y detergentes industriales, entre otros.

Medicamentos sintéticos con una alta actividad hormonal intencionada, como los anticonceptivos hormonales y la terapia hormonal sustitutiva en menopausia, cuyos residuos pueden alcanzar el medioambiente

Productos químicos naturales incluyendo toxinas, producidas por algunos hongos y plantas, como es el caso de los llamados "fitoestrógenos" (compuestos químicos no esteroideos, pero que desempeñan funciones similares en las plantas) como la genisteína, el cumestrol o las isoflavonas.

Hormonas naturales procedentes de animales o personas liberadas al medio ambiente, producidas por una especie y disruptoras para otras especies.

Estos tipos de EDCs están presentes en los distintos compartimentos ambientales ya sea por liberación intencionada o accidental (ej: hormonas humanas reactivadas o medicamentos sintéticos procedentes de plantas de tratamiento de aguas residuales), además de en los bienes de consumo. En el caso particular de los productos químicos sintéticos la exposición se inició hace unas décadas, a partir de la 2ª Guerra Mundial.

2. Magnitud del problema utilizando el mejor indicador posible

La evidencia que sugiere un vínculo entre la exposición a determinados productos químicos y la disrupción de funciones endocrinas se ha puesto de manifiesto en el estudio de especies animales en distintos ecosistemas: moluscos, crustáceos, peces, reptiles, pájaros y mamíferos en distintas partes del mundo.

Las alteraciones sobre la salud animal que han sido detectadas tras la exposición en distintas especies de animales (peces, reptiles, pájaros, mamíferos) incluyen principalmente enfermedades hormono-dependientes entre las que se encuentran: Disfunciones tiroideas, alteraciones en el crecimiento, aumento en la incidencia de problemas relacionados con el tracto reproductor masculino, disminución de la fertilidad, pérdida en la eficacia del apareamiento, anomalías del comportamiento, alteraciones metabólicas evidentes desde el nacimiento, desmasculinización, feminización y alteraciones del sistema inmune, e incluso incremento en la incidencia de diferentes tipos de tumores.

Si bien la exposición de las personas a EDCs está siendo documentada de forma cada vez mas prolija, la asociación entre exposición a EDCs y riesgo de desarrollo de patologías asociadas, no está suficientemente estudiada en humanos. No obstante, hay evidencia probada por ejemplo, en casos de exposición a altas dosis de determinados compuestos químicos, como fué la exposición intencionada en los años 50 y 60 a dietilestilbestrol (DES) un estrógeno sintético prescrito a mujeres embarazadas para la prevención del aborto espontáneo, con aparición de enfermedades por exposición perinatal, como cáncer vaginal en púberes y trastornos en el desarrollo en a descendencia.

La Unión Europea ha evaluado 533 sustancias de una lista original definitiva de sustancias candidatas, en relación a su actividad disruptora, y se han incluido 194 sustancias en la categoría 1 (Evidencia clara de actividad disruptora en al menos un ensayo *in vivo* en una especie intacta) y 125 sustancias en la categoría 2 (Evidencia *in vitro* o actividad biológica en organismos intactos que indique potencial para la disrupción endocrina).

3. Evidencias científicas de la asociación entre efectos en salud y factores ambientales

En los seres humanos, la disrupción endocrina se asocia a algunos cambios aparentes de carácter perjudicial, que se han producido en los patrones de salud humana, a escala mundial, en las últimas décadas. Estos efectos incluyen el descenso en la cuenta de espermatozoides, ocurridos en los últimos 50 años, incremento en las malformaciones congénitas en niños (hipospadias y criptorquidismo), cáncer relacionado con disfunciones hormonales (mama y ovario en mujeres y testicular y de próstata en hombres). También se ha detectado un adelanto en la pubertad de adolescentes que viven en áreas contaminadas y trastornos en el desarrollo neurológico y conductivo.

Estos efectos se han observado sin que se haya podido establecer de forma clara una relación causal entre exposición a EDCs y las patologías descritas. En gran medida porque los estudios epidemiológicos que han intentado probar la asociación entre la exposición a EDCs y el riesgo de padecimiento de enfermedad en humanos son, cuanto menos, insuficientes, si es que hemos de buscar una palabra única para definir

la situación actual. Además de escasos, la mayor crítica de estos estudios epidemiológicos es que se han ceñido a estudiar la exposición humana a uno o unos pocos compuestos químicos, en la mayor parte de los casos pesticidas, sin considerar el efecto combinado de EDCs actuando a través de mecanismos de acción hormonal común. A pesar de ello, la evidencia presentada en desarrollo urogenital en niños, adelanto en desarrollo sexual secundario en niñas, fertilidad, endometriosis y cáncer de mama es sugerente de una asociación causal entre exposición a EDCs y estos efectos.

Una de las mayores dificultades es la correcta evaluación de la exposición. Hay que tener en cuenta que en la detección de actividad disruptora en compuestos químicos, sólo se han desarrollado ensayos para comprobar actividad hormonal androgénica y estrogénica, pero no hay ensayos armonizados para identificar otros efectos disruptores. También es sabido que en el estudio de los efectos adversos sobre la salud o el medio ambiente generados por exposición a compuestos químicos, en general, se realizan ensayos sobre compuestos específicos, pero no se dispone de tests desarrollados para reproducir condiciones de multiexposición a bajas dosis de distintos compuestos químicos de forma simultánea.

4. Propuestas de control de los factores de riesgo implicados

En 1999, la Comisión Europea (CE), adoptó una **“Estrategia Comunitaria sobre Disruptores Endocrinos” (COM(1999) 706)**.

4.1. Medidas a corto plazo de la Estrategia Europea: Lista prioritaria

Se pueden resumir en:

- Establecer una “lista prioritaria” de sustancias, categorizadas para su posterior evaluación como EDC.
- Identificar grupos de población especialmente vulnerables a EDCs.
- Establecer redes de información de carácter internacional que permitan el intercambio y la coordinación de la investigación y los ensayos.
- Comunicación con la población y con los sectores involucrados en el desarrollo de estas políticas.
- Monitorización en alimentos y compartimentos ambientales de sustancias EDCs.

La base de datos está disponible en la web de la D.G. de Medio Ambiente de la CE. (http://ec.europa.eu/environment/endocrine/strategy/substances_en.htm)

4.2. Medidas a medio plazo de la Estrategia Europea: Ensayos

El proceso de puesta a punto de ensayos se está dirigiendo desde la Organización para el Desarrollo Económico y la Cooperación, OCDE, y consiste en el desarrollo y validación de métodos armonizados para determinar la actividad disruptora de sustancias químicas presentes en el medio ambiente y potencialmente perjudiciales para la salud humana.

Algunos de los estados miembros de OCDE, han decido comenzar de forma unilateral con el cribaje de disruptores endocrinos. Es la opinión de expertos y científicos que van siguiendo este proceso, que el programa está resultando más complejo de lo que se suponía, porque:

- i) Ha habido grandes dificultades para decidir qué tests se implementarían.
- ii) Tan solo se han desarrollado bioensayos para unas pocas actividades, hormonales (estrogenicidad, androgenicidad y tiroides) dentro del universo de funciones hormonales.
- iii) La lista de sustancias químicas que deben ser testadas es enorme y sobrepasa las 83.000.

4.3. Medidas a largo plazo de la Estrategia Europea: Legislación

Las medidas a largo plazo diseñadas están centradas en la actualización, la modificación o la adaptación de los instrumentos legislativos que protegen la salud humana y el medio ambiente en la UE. La aproximación legislativa a EDCs, deben realizarse en el contexto de las iniciativas internacionales relativas a los productos químicos en general.

Una posible acción para afrontar la gestión del riesgo en relación a los EDCs, aplicando el *principio de precaución*, es a través del procedimiento de **autorización de productos químicos**, establecido en el REACH.

Este procedimiento de autorización, contemplado en el **Título VII del Reglamento (CE) nº 1907/2006**, tiene como objetivo garantizar que los riesgos derivados de las sustancias altamente preocupantes estén adecuadamente controlados y que éstas sean progresivamente sustituidas por otras sustancias o tecnologías, siempre que sea técnica y económicamente viable.

Los disruptores endocrinos están, pues, específicamente incluidos en las sustancias candidatas a la autorización, procedimiento que consiste básicamente en que no se podrá comercializar ni usar en la UE las sustancias del Anexo IV, hasta que el uso o los usos hayan sido previamente autorizados.

Como “red de seguridad” en el Reglamento REACH, se incluye además un procedimiento de **restricciones**, incluido en el Título VIII, mediante el cual si la Comisión o un Estado Miembro consideran que la fabricación, comercialización o uso de una sustancia como tal, o formando parte de una mezcla o artículo, puede suponer para la salud humana o el medio ambiente un riesgo que no está adecuadamente controlado, elaborará una propuesta de restricción, que se resolverá de acuerdo con lo indicado en el REACH.

Por todo ello los procedimientos de **autorizaciones** y **restricciones** ofrecen la posibilidad de poder adoptar medidas de gestión del riesgo relacionadas con la exposición humana y medioambiental a EDCs, en el marco de la Unión Europea.

5. Recomendaciones y acciones prioritarias a abordar

Propuesta de Acciones prioritarias de carácter general relacionadas con la prevención y la protección de la salud frente a la exposición a PQs y EDCs:

- Prevenir el cáncer derivado de la exposición ambiental a compuestos químicos
- Prevenir los riesgos reprotóxicos ligados a la exposición ambiental a agentes químicos

Propuesta de Acciones prioritarias de carácter específico relacionadas con la prevención y la protección de la salud frente a la exposición a EDCs:

- Identificar las poblaciones expuestas a EDCs en las que por razones de susceptibilidad haya mayor riesgo de efecto perjudicial (P.e., infancia, gestantes)
- Prevenir y limitar el riesgo derivado de la exposición de las personas a sustancias químicas que puedan afectar al sistema endocrino, EDCs.

Propuesta de Recomendaciones específicas ligadas a estas acciones prioritaria y a EDCs:

Investigación

- Promover la investigación científica sobre disruptores endocrinos y efectos sobre la salud humana en España, especialmente centrada en el estudio de efecto combinado y bajas dosis.
- Apoyar y fomentar la investigación internacional que se está llevando a cabo sobre identificación, armonización de ensayos y evaluación del riesgo de EDCs, especialmente aquella encuadrada en el 7º Programa Marco de Investigación de la UE.
- Promover la presencia de profesionales españoles en los grupos de trabajo de expertos europeos e internacionales que trabajan en estrategias de prevención y control de disrupción endocrina.

Formación

- Fomentar el conocimiento técnico de los profesionales de la salud sobre disrupción endocrina y su gestión, desde la salud pública, en la UE.

Información

- Proveer a los ciudadanos de información accesible y disponible sobre EDCs, desde las administraciones sanitarias estatal y autonómicas de salud pública.

Prevención y Gestión del riesgo

- Coordinación de proyectos nacionales de vigilancia y control sanitarios de productos químicos, que incidan en la regulación existente sobre EDCs priorizando a aquellos que puedan afectar a la salud humana.
- Incorporar al programa de nacional de biomonitorización de COPs, la medida de la exposición humana a EDCs
- Apoyar la consecución de las iniciativas a corto, medio y largo plazo incluidas en la "Estrategia Europea sobre disruptores endocrinos".

6. Propuesta de modelos organizativos y de actuación administrativa

El **Plan de Acción Europeo de Medio Ambiente y Salud 2004-2010**, COM (2004) 416 final, marca, en relación a una mejor comprensión de las relaciones entre factores ambientales y patologías, cuatro prioridades claras sobre las patologías a considerar, una de las cuales se refiere específicamente a efectos adversos para la salud causados por la disrupción endocrina. Sin embargo, ya que no hay indicadores relativos a disrupción endocrina o trastornos en el desarrollo asociados a factores ambientales, se requieren esfuerzos significativos en investigación.

En la acción 7 del PAEMAS sobre el “Desarrollo de sistemas metodológicos para analizar interacciones entre medio ambiente y salud” se incluye el fomento del desarrollo de metodologías de evaluación del riesgo sobre productos químicos y específicamente los resultados de CREDO (Cluster for Research on Endocrine Disruption in Europe). (<http://www.credocluster.info/>). Este grupo auna la información sobre los proyectos europeos de investigación sobre EDCs actualmente financiados por la CE.

En el documento de “**Revisión intermedia del Plan de Acción de Medio Ambiente y Salud 2004-2010**”, COM (2007) 314 final, se resaltan los progresos realizados, a junio de 2007, en relación a la coordinación de las medidas vigentes de reducción del riesgo, estando las principales relacionadas con alteraciones endocrinas. En el resumen de los progresos realizados en las políticas medioambientales relacionadas con la salud, se destaca como muy activo el sector de los productos químicos, y se mencionan específicamente la estrategia comunitaria sobre el mercurio, la propuesta de Directiva sobre uso sostenible de plaguicidas (COM(2006) 373 y el Reglamento sobre COPs, además del propio REACH como instrumento prioritario para gestionar los EDCs sobre una base de caso a caso. En 2010, la Comisión determinará las cuestiones a abordar en el ciclo siguiente.

Tanto el Consejo como el Parlamento Europeo han considerado la necesidad de redoblar los fondos destinados a la investigación sobre **enfermedades prioritarias** y la interacción entre medio ambiente y salud en el Séptimo Programa Marco de Investigación. (http://cordis.europa.eu/fp7/understand_es.html)

Otros Planes Europeos de Medio Ambiente y Salud (NEHAPs)

La oficina regional para Europa de la OMS mantiene un enlace web para todos los Planes Europeos de medioambiente y Salud (http://www.euro.who.int/envhealthpolicy/Plans/20020809_1).

Revisados los planes de los países europeos más avanzados en temas de salud ambiental que disponen de NEHAPs (National Environmental Health Action Plans), en particular: FR, GE, FI, BE, DE, UK, NW, sólo se han encontrado especialmente referenciados los disruptores endocrinos en el Plan Danés. En el resto de planes nacionales se incluyen en acciones generales relativas a prevención de patologías relacionadas con exposición a agentes químicos.

Hay que señalar que la mayor parte de estos planes son de principio de esta primera década del S. XXI, o finales de la anterior y en cualquier caso, preceden al propio Plan Europeo, antes citado, por lo cual era quizás prematura en la mayoría de los casos, la expresión específica de acciones prioritarias y recomendaciones, relativas a EDCs.