



Estado de la Ciencia de los

Disruptores

Endócrinos

2012

Resumen para Tomadores de
Decisiones

Editado por
Åke Bergman
Jerrold J. Heindel
Susan Jobling
Karen A. Kidd
R. Thomas Zoeller

IOMC

INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS

A cooperative agreement among FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, World Bank and OECI

Este documento es una traducción de la versión en Inglés del Resumen para Tomadores de Decisiones, el cual está basado en el documento principal "State of the Science of Endocrine Disrupting chemicals" - desarrollado en el contexto del IOMC. El contenido no refleja necesariamente las opiniones o políticas individuales de las Organizaciones Participantes en el IOMC.

El Programa Inter-Institucional para la Gestión Racional de los Productos Químicos (IOMC) fue establecido en 1995 siguiendo las recomendaciones hechas por la Conferencia de las Naciones Unidas de 1992 sobre Medio Ambiente y Desarrollo para fortalecer la cooperación e incrementar la coordinación internacional en el ámbito de la seguridad química. Las organizaciones participantes son FAO, OIT, PNUD, PNUMA, ONUDI, UNITAR, OMS, el Banco Mundial y la OCDE. El propósito del IOMC es promover la coordinación de las políticas y actividades de las Organizaciones Participantes, conjuntamente o por separado, para lograr la gestión racional de los productos químicos en relación con la salud humana y el medio ambiente.

Biblioteca de la OMS Catalogación en la Publicación de Datos

Estado de la Ciencia de los disruptores endócrinos 2012 / editado por Åke Bergman, Jerrold J. Heindel, Susan Jobling, Karen A. Kidd and R. Thomas Zoeller.

1.Disruptores endócrinos.. 2.Exposición ambiental. 3.Animales, Naturaleza. 4.Sistema endócrino. 5.Antagonists hormonales I.Bergman, Åke. II.Heindel, Jerrold J. III.Jobling, Susan. IV.Kidd, Karen. V.Zoeller, R. Thomas. VI.Organización Mundial de la Salud. VII.Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente. VIII.Programa Inter-Institucional para la Gestión Racional de los Productos Químicos.

© Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente y la Organización Mundial de la Salud, 2013

La versión en Inglés del Documento Resumen (UNEP número de trabajo: DTI/1554/GE) está basado en el documento principal "Estado de la Ciencia referente a Disruptores Endócrinos - 2012" ISBN: 978-92-807-3274-0 (UNEP) y 978 92 4 150503 1 (OMS) (NLM clasificación: WK 102).

Reservados todos los derechos.

Esta publicación puede obtenerse del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) (e-mail: unep.tie@unep.org) o desde OMS Prensa, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir esta publicación sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales - deben dirigirse al PNUMA (e-mail: science,chemicals@un.org) o a la OMS Prensa, a la dirección precitada (fax: 41 22 791 4806; e-mail: permissions@who.int).

Las denominaciones empleadas y la presentación del material en esta publicación no implican la expresión de alguna opinión por parte del PNUMA y de la OMS sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o áreas o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan las fronteras aproximadas para las cuales puede que no haya pleno acuerdo. La mención de determinadas compañías o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que sean aprobados o recomendados por el PNUMA y la OMS con preferencia a otros de naturaleza similar que no se mencionan. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula. Todas las precauciones razonables han sido tomadas por el PNUMA y la OMS para verificar la información contenida en esta publicación. Sin embargo, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ya sea expresa o implícita. La responsabilidad por la interpretación y uso del material recae en el lector. En ningún caso, el PNUMA y la OMS serán responsables de los daños y perjuicios derivados de su uso.

Este documento no es una publicación oficial del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente y la Organización Mundial de la Salud, y las opiniones expresadas en el mismo son la opinión colectiva de los expertos internacionales que han participado en el grupo de trabajo y no son necesariamente los puntos de vista de las organizaciones.

El PNUMA promueve prácticas ambientalmente racionales a nivel mundial y en sus propias actividades. La presente publicación está impresa en papel 100% reciclado, utilizando tintas con base vegetal y otras prácticas ecológicas. Nuestra política de distribución tiene por objeto reducir la huella de carbono del PNUMA.

Estado de la Ciencia de los

Disruptores Endócrinos 2012

Resumen para Tomadores de Decisiones

Evaluación del estado de la ciencia de los disruptores endócrinos, preparado por un grupo de expertos para el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente y la Organización Mundial de la Salud.

Editado por
Åke Bergman
Jerrold J. Heindel
Susan Jobling
Karen A. Kidd
R. Thomas Zoeller



**World Health
Organization**



1972-2012:
Serving People
and the Planet

Contenido

Prefacio	v
1. Introducción	1
2. Preocupaciones clave	2
3. Sistema endócrino y disrupción endócrina	6
4. Disruptores endócrinos y la salud humana	9
5. ¿Por qué debemos preocuparnos?—Tendencias en enfermedades humanas	10
6. Disruptores endócrinos y la salud de la vida silvestre	12
7. ¿Por qué debemos preocuparnos?—Efectos sobre la población de vida silvestre	13
8. Períodos sensibles para la acción de disruptores endócrinos—Ventanas de exposición	14
9. Ocurrencia y exposición a disruptores endócrinos	16
10. La punta del iceberg	20
11. Evaluación de los Disruptores Endócrinos (DE)	21
12. Lecciones del pasado	22
13. Principales conclusiones y avances en el conocimiento desde 2012	24
14. Observaciones finales	29
15. Referencias	32

Prefacio

Este Resumen para Tomadores de Decisiones, junto con el documento principal, Estado de la Ciencia de los Disruptores Endócrinos — 2012, presenta información y preocupaciones clave para los responsables políticos sobre los disruptores endócrinos, como parte de la actual colaboración entre la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) de forma de abordar las inquietudes sobre los posibles efectos adversos de los compuestos químicos para la salud de los seres humanos y la vida silvestre. Se presentan también los mensajes más importantes de los tres capítulos del documento principal.

Vivimos en un mundo en el que los compuestos químicos sintéticos se han convertido en parte de la vida cotidiana. Está claro que algunos de estos contaminantes químicos pueden afectar el sistema endócrino (hormonal), de forma que actuando como disruptores endócrinos también pueden interferir con los procesos de desarrollo de los seres humanos y las especies silvestres. Siguiendo las recomendaciones internacionales de 1997 realizadas por el Foro Intergubernamental sobre Seguridad Química y de los Líderes de Ambiente del Grupo de los Ocho (G8) sobre la problemática de los disruptores endócrinos (DE), la OMS, a través del Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (IPCS), un programa conjunto de la OMS, el PNUMA y la Organización Internacional del Trabajo, que desarrollaron en 2002 un informe titulado Evaluación Mundial del Estado de la Ciencia de los Disruptores Endócrinos.

El Enfoque Estratégico para la Gestión Internacional de Productos Químicos (SAICM) fue establecido por la Conferencia Internacional sobre Gestión de Productos Químicos (ICCM) en febrero de 2006, con el objetivo general de lograr la gestión racional de los químicos durante su ciclo de vida, para que en 2020, los compuestos químicos sean utilizados y producidos de forma que reduzcan al mínimo los efectos adversos significativos sobre la salud humana y el medio ambiente.

SAICM reconoce que las medidas de reducción de riesgos deben ser mejoradas para prevenir los efectos adversos de los compuestos químicos en la salud de los niños, mujeres embarazadas, poblaciones fértiles, ancianos, pobres, trabajadores y otros grupos vulnerables y ambientes susceptibles. Afirma que una de las medidas para salvaguardar la salud de mujeres y niños es la minimización de la exposición a químicos antes de la concepción y durante la gestación, la lactancia, la infancia y la adolescencia.

Los DE representan un desafío, ya que sus efectos dependen del nivel y tiempo de exposición, siendo especialmente crítico cuando se produce la exposición durante el desarrollo. Los DE tienen diversas aplicaciones, tales como plaguicidas, retardantes de llama en diferentes artículos, aditivos plásticos y

cosméticos, que pueden resultar en residuos o contaminantes de alimentos y otros productos. Por lo tanto, los DE pueden ser liberados de los materiales que los contienen.

La protección de las poblaciones más vulnerables a las amenazas ambientales es un componente clave de los Objetivos de Desarrollo del Milenio. A medida que el reto que supone cumplir los objetivos mencionados aumenta, conjuntamente con el trabajo en curso en los países en desarrollo para superar las amenazas ambientales tradicionales y hacer frente a la pobreza, la desnutrición y las enfermedades infecciosas, se debe impedir que los problemas emergentes se conviertan en futuras amenazas ambientales tradicionales. Los disruptores endócrinos son un desafío que debe seguir abordándose de manera que se tengan en cuenta los avances en nuestro conocimiento.

El PNUMA y la OMS, en colaboración con un grupo de trabajo de expertos internacionales, están dando un paso adelante mediante el desarrollo de estos documentos sobre los disruptores endócrinos, incluida la información científica sobre sus efectos en la salud humana y la vida silvestre, así como llevar esta problemática a los tomadores de decisiones y otros interesados. El bienestar de las futuras generaciones humanas y silvestres depende de un ambiente seguro.

Desde finales de 2010 y hasta mediados de 2012, el grupo de trabajo elaboró, contribuyó y revisó secciones del documento principal durante tres reuniones mantenidas por separado, así como a través de teleconferencias. El Profesor Åke Bergman dirigió el grupo de trabajo y facilitó el desarrollo de este resumen con los editores, en coordinación con el grupo de trabajo, el PNUMA y la OMS.

Los siguientes expertos científicos internacionales formaron parte del grupo de trabajo que elaboró los documentos:

- Georg Becher, Instituto Noruego de Salud Pública, Noruega
- Åke Bergman, Universidad de Estocolmo, Suecia (Lider)
- Poul Bjerregaard, Universidad del Sur de Dinamarca, Dinamarca
- Riana Bornman, Hospital Académico de Pretoria, Sudáfrica
- Ingvar Brandt, Universidad de Uppsala, Suecia
- Jerrold J. Heindel, Instituto Nacional de Ciencias Ambientales y de Salud, EEUU
- Taisen Iguchi, Instituto Nacional de Ciencias Naturales, Okazaki, Japón
- Susan Jobling, Universidad Brunel, Inglaterra
- Karen A. Kidd, Universidad de New Brunswick, Canadá
- Andreas Kortenkamp, Universidad de Londres y Universidad Brunel, Inglaterra
- Derek C.G. Muir, Environment Canada, Canadá
- Roseline Ochieng, Aga Khan University Hospital, Kenia
- Niels Erik Skakkebaek, Universidad de Copenhague,

Dinamarca

- Jorma Toppari, Universidad de Turku, Finlandia
- Tracey J. Woodruff, Universidad de California y San Francisco, EEUU
- R. Thomas Zoeller, Universidad de Massachusetts, EEUU

La Secretaría de PNUMA/OMS para este proyecto incluyó:

- Marie-Noel Bruné Drisse, Departamento de Salud Pública y Medio Ambiente, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza
- Carlos Dora, Departamento de Salud Pública y Medio Ambiente, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza
- Ruth A. Etzel, Departamento de Salud Pública y Medio Ambiente, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza
- Agneta Sundén Byléhn, División de Tecnología, Industria y Economía, Subdivisión de Productos Químicos, Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, Ginebra, Suiza
- Simona Surdu, Departamento de Salud Pública y Medio Ambiente, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

La asistencia editorial estuvo a cargo de Susan Jobling, y el procesamiento de referencias fue realizado por Ioannis Athanassiadis, Åke Bergman y Hans von Stedingk. Asistencia editorial extra estuvo a cargo de Kathy Prout (OMS) y Marla Sheffer. John Bellamy colaboró con el diseño de diagramas y figuras y la disposición de los dos documentos. Nida Besbelli, consultor de la Secretaría del PNUMA, prestó apoyo organizacional y ayudó con la finalización de las

referencias, tablas y listas de abreviaturas y especies. Una lista de compuestos químicos, incluyendo abreviaturas / nombres comunes y números de registro del Chemical Abstracts Service, fue proporcionado por Derek C.G. Muir y Åke Bergman. Una lista de las especies analizadas en el documento principal y el resumen fue preparada por Nida Besbelli, Åke Bergman, Poul Bjerregaard y Susan Jobling. Se recibieron otras contribuciones y opiniones de Heli Bathija (OMS), Timothy J. Kasten (PNUMA), Desiree Montecillo Narváez (PNUMA), María Neira (OMS) y Sheryl Vanderpoel (OMS).

Los miembros del grupo de trabajo, expertos científicos y colaboradores del texto han actuado como profesionales individuales y no como representantes de cualquier organización, gobierno o industria. Todas las personas que participaron en la preparación de estos documentos trabajaron bajo su capacidad personal y estuvieron obligados a firmar una Declaración de Interés debiendo informar al Oficial Responsable si, en cualquier momento, fuera percibido en su trabajo un conflicto de intereses. Tal procedimiento fue seguido, y no fueron identificados conflictos de intereses.

El desarrollo y la publicación de los dos documentos fueron apoyados por los fondos proporcionados al PNUMA por el gobierno noruego, el Ministerio de Medio Ambiente de Suecia, el Consejo Sueco de Investigación (FORMAS) y la Agencia de Protección Ambiental de Suecia. Se recibió también apoyo de la OMS, del Instituto Estadounidense Nacional de Ciencias de Salud Ambiental (NIEHS) a través de un acuerdo cooperativo 1 U01 ES02617. Los contenidos de los documentos son únicamente responsabilidad de los contribuyentes y no necesariamente representan los puntos de vista oficiales de la NIEHS.

1. Introducción

Este documento presenta información resumida e inquietudes clave para los tomadores de decisiones sobre los disruptores endócrinos (DE) del reporte completo titulado *Estado de la Ciencia de los Disruptores Endócrinos -2012*. El mismo es parte de la colaboración que se lleva a cabo entre el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) de forma de abordar la problemática sobre los posibles efectos adversos de los compuestos químicos antropogénicos.

Vivimos en un mundo en el que los químicos sintéticos se han convertido en parte de la vida cotidiana. Algunos de estos químicos contaminantes pueden afectar el sistema endócrino (hormonal) e interferir con procesos importantes durante el desarrollo de los seres humanos y la vida silvestre.

Siguiendo las recomendaciones internacionales de 1997 realizadas por el Foro Intergubernamental sobre Seguridad Química y de los Líderes de Ambiente del Grupo de los Ocho (G8) sobre la problemática de los DE, el Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (IPCS), un programa conjunto de la OMS, el PNUMA y la Organización Internacional del Trabajo, elaboraron en 2002 un informe titulado *Evaluación Mundial del Estado de la Ciencia de los Disruptores Endócrinos (Figura 1)* (IPCS, 2002).

Las conclusiones generales de este trabajo fueron que

aunque está claro que ciertos compuestos químicos ambientales pueden interferir con los procesos hormonales normales, existe una débil evidencia de que la salud humana se ha visto afectada negativamente por la exposición a compuestos químicos con actividad endócrina. Sin embargo, hay evidencia suficiente para concluir que los efectos adversos endócrinos por acción de los DE han ocurrido en algunas especies de fauna silvestre. Los estudios de laboratorio apoyan estas conclusiones.

El documento IPCS (2002) concluyó además que había necesidad de iniciativas colaborativas de investigación internacional, y presentó una lista prioritaria para ello.

Desde 2002, el trabajo científico intensivo ha perfeccionado nuestra comprensión de los impactos de los DE sobre la salud humana y la vida silvestre. Estudios científicos recientes y reportes publicados por la Sociedad de Endocrinología (Diamanti-Kandarakis et al., 2009), la Comisión Europea (Kortenkamp et al., 2011) y la Agencia Europea de Medio Ambiente (2012), ilustran el interés científico y la complejidad del tema. En estos documentos se llega a la conclusión de que hay pruebas emergentes sobre efectos reproductivos adversos (infertilidad,

cáncer, malformaciones) por la exposición a los DE, existe también una creciente evidencia de los efectos de estos químicos sobre la función de la tiroides, la función cerebral, la obesidad y el metabolismo, así como sobre la insulina y la homeostasis de la glucosa.

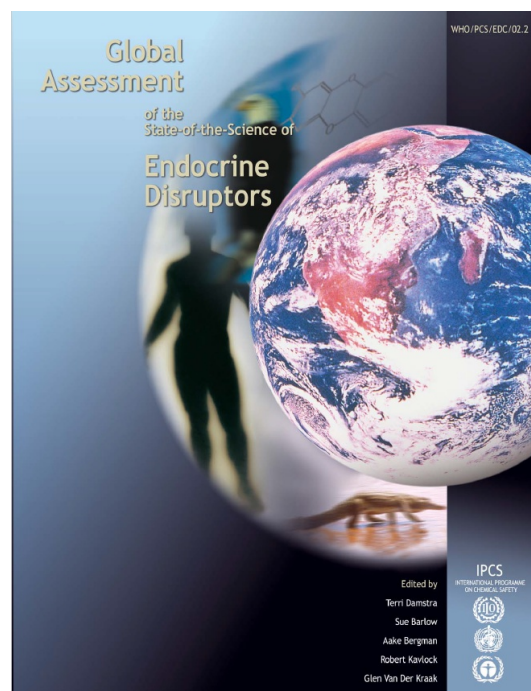
La Sociedad de Endocrinología realizó un llamado para una acción oportuna de forma de prevenir daños (Diamanti-Kandarakis et al., 2009), y la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad de Endocrinología Pediátrica, con sede en los Estados Unidos de América (EE.UU.), presentó una declaración bajo consenso llamando a la acción con respecto a los disruptores endócrinos y sus efectos (Skakkebaek et al., 2011).

En 2012, el PNUMA y la OMS, en colaboración con expertos internacionales, han dado un paso adelante, apoyando la elaboración de un documento abarcativo sobre los disruptores endócrinos, que incluye información científica sobre sus efectos en la salud humana y la vida silvestre, los avances científicos en la última década, desde la publicación del informe IPCS (2002), y las inquietudes clave. La colaboración también ha incluido el desarrollo del presente informe de síntesis, que está dirigido a los tomadores de decisiones y otras personas preocupadas por el futuro de la salud humana y la vida silvestre. Las implicancias clave y las conclusiones de los tres capítulos del documento principal también se presentan en este resumen.

El documento madre proporciona una evaluación de la fuerte evidencia que apoya la hipótesis de que los químicos con actividad endócrina son un factor causal en la manifestación de condiciones específicas.

El informe Estado de la Ciencia de los Disruptores Endócrinos - 2012 comienza explicando que son las alteraciones endócrinas y luego analiza el conocimiento actual de los efectos de los disruptores endócrinos en humanos y en la vida silvestre. El documento finaliza con una revisión de las fuentes y tipo de exposición a los DE. El presente Resumen para Tomadores de Decisiones posee información detallada, incluyendo referencias, contenidas en el informe principal (PNUMA / OMS, 2012).

Figura 1. Reporte Evaluación Mundial del Estado de la Ciencia de los Disruptores Endócrinos, publicado por el IPCS en 2002.



2. Preocupaciones clave

- **La salud humana y animal depende de la capacidad de reproducirse y desarrollarse normalmente. Esto no es posible sin un sistema endócrino saludable.**
- **Tres aspectos que alimentan la evidencia preocupante de los disruptores endócrinos:**
 - La alta incidencia y las tendencias crecientes de varios trastornos de origen endócrino en seres humanos;
 - Observaciones de efectos relacionados con el sistema endócrino en poblaciones de vida silvestre;
 - La identificación de químicos con propiedades de alteración endócrina vinculados a enfermedades como resultados de estudios de laboratorio.
- **Muchas enfermedades de origen endócrino y trastornos están en aumento.**
 - Una gran proporción (hasta 40%) de hombres jóvenes en algunos países tienen una baja calidad de semen, lo que reduce su capacidad de tener hijos.
 - La incidencia de malformaciones genitales, como testículos no descendido (criptorquidismo) y malformaciones del pene (hipospadias), en bebés varones se ha incrementado con el tiempo o se ha estabilizado desfavorablemente en altas tasas.
 - La incidencia de resultados adversos en el embarazo, como parto prematuro y bajo peso al nacer, ha aumentado en muchos países.
 - Trastornos de neurocomportamiento asociados al mal funcionamiento de la tiroides afectan a una gran proporción de niños en algunos países y se han incrementado en las últimas décadas.
 - En los últimos 40-50 años han ido aumentando las tasas mundiales de tipos de cánceres relacionados con el sistema endócrino (mama, endometrio, ovario, próstata, testículos y tiroides).
 - Existe una tendencia a la aparición más temprana del desarrollo de los senos en las niñas en todos los países donde se ha estudiado. Ésto es un factor de riesgo para el cáncer de mama.
 - La prevalencia de la obesidad y la diabetes tipo 2 se ha incrementado dramáticamente en todo el mundo durante los últimos 40 años. La OMS estima que 1.5 billones de adultos a nivel mundial tienen sobrepeso o son obesos y que el número de pacientes con diabetes tipo 2 aumentó desde 153 millones a 347 millones entre 1980 y 2008.
- **Cerca de 800 compuestos químicos son conocidos o se sospecha que sean capaces de interferir con receptores de hormonas, la síntesis de éstas o su conversión. Sin embargo, sólo una pequeña fracción de estos químicos han sido evaluados en ensayos capaces de identificar efectos endócrinos en organismos intactos.**
 - La gran mayoría de los químicos de uso comercial actual no han sido testeados en absoluto.
 - La falta de datos introduce importantes incertidumbres sobre el verdadero alcance de los riesgos de los químicos que podrían alterar el sistema endócrino.
- **Las poblaciones humanas y animal en todo el mundo están expuestos a los DE.**
 - Existe un transporte global de muchos DE conocidos y potenciales a través de procesos naturales, así como a través del comercio, lo que lleva a la exposición en todo el mundo.
 - A diferencia de hace 10 años, ahora sabemos que los humanos y la vida silvestre se encuentran expuestos a muchos más DE que sólo aquellos que son contaminantes orgánicos persistentes (COP).
 - Los niveles de algunos nuevos COP en los seres humanos y la vida silvestre siguen aumentando, y existe también la exposición a nivel generalizado de compuestos químicos menos persistentes y bioacumulativos.
 - Han sido identificadas nuevas fuentes de exposición humana a los DE conocidos o potenciales, aparte de los alimentos y el agua potable.
 - Los niños pueden tener mayor exposición a productos químicos en comparación con los adultos, por ejemplo, a través de su comportamiento de mano a la boca y una mayor velocidad metabólica.
- **La velocidad con la que los aumentos en la incidencia de enfermedades se han producido en las últimas décadas descarta los factores genéticos como la única explicación plausible. Factores ambientales, y otros de origen no genéticos, como la nutrición, la edad de la madre, enfermedades virales y la exposición a químicos, también están en juego, pero son difíciles de identificar. A pesar de estas dificultades, algunas asociaciones se han hecho evidentes:**
 - Testículos no descendidos en chicos jóvenes están vinculados con la exposición a dietilestilbestrol (DES) y polibromodifeniléteres (PBDE) y a la exposición ocupacional a plaguicidas durante el embarazo. Evidencias recientes también muestra vínculos con el paracetamol analgésico. Sin embargo, hay pocos indicios de que los bifenilos policlorados (PCB) o diclorodifenildicloroetileno (DDE) y diclorodifeniltricloroetano (DDT) estén asociados con la criptorquidia.
 - La exposición elevada a las dioxinas policloradas y ciertos PCB (en mujeres que carecen de algunas enzimas detoxificantes) son factores de riesgo en el cáncer de mama. Aunque la exposición a estrógenos naturales y sintéticos se asocia con el cáncer de mama, evidencia similar que ligue a los compuestos químicos ambientales estrogénicos con la enfermedad no se encuentra disponible.
 - Los riesgos de cáncer de próstata están relacionados con la exposición ocupacional a plaguicidas (de carácter no identificado), a algunos PCB y al arsénico. La exposición al cadmio se ha relacionado con el cáncer de próstata en algunos, pero no todos, los estudios epidemiológicos, aunque las asociaciones son débiles.
 - Neurotoxicidad con impactos negativos en el desarrollo del cerebro está relacionada con PCB. Déficit de atención / hiperactividad (TDAH) se observa claramente en poblaciones con una elevada exposición a plaguicidas

organofosforados. Otros compuestos químicos no han sido investigados.

- Riesgo en exceso de cáncer de tiroides se observó entre los aplicadores de plaguicidas y sus esposas, aunque la naturaleza de los plaguicidas correspondientes no fue definida.
- **Existen vacíos significativos de conocimiento en cuanto a las asociaciones entre la exposición a los DE y otras enfermedades endócrinas, de la siguiente manera:**
 - Hay muy poca evidencia epidemiológica para relacionar la exposición a los DE con resultados adversos en el embarazo, el inicio temprano del desarrollo de los senos, la obesidad o la diabetes.
 - No hay casi ninguna información sobre las asociaciones entre la exposición a los DE y el desarrollo de cáncer de endometrio o de ovario.
 - La exposición accidental alta a los PCB durante el desarrollo fetal o a dioxinas en la infancia aumentan el riesgo de reducir la calidad del semen en el varón adulto. Con la excepción de estos estudios, no hay datos que incluyan información acerca de la exposición fetal a los DE y medidas de la calidad de semen en adultos.
 - No existen estudios que exploren la posible relación entre la exposición fetal a los DE y el riesgo de cáncer testicular que ocurriría entre 20 a 40 años más tarde.
- **Numerosos estudios de laboratorio apoyan la idea de que la exposición a compuestos químicos contribuyen a trastornos endócrinos en los seres humanos y la vida silvestre. La ventana más sensible de exposición a los DE es durante los períodos críticos del crecimiento, como durante el desarrollo fetal y la pubertad.**
 - Exposiciones durante el desarrollo pueden causar efectos que, aunque no evidentes, como defectos de nacimiento, pueden inducir a cambios permanentes que lleven a una mayor incidencia de enfermedades a lo largo de la vida.
 - Las observaciones de los efectos de los disruptores endócrinos en animales de investigación tienen su impacto en la práctica actual de los ensayos toxicológicos y de screening. En lugar de sólo estudiar los efectos de la exposición en la edad adulta, las consecuencias de las exposiciones durante ventanas sensibles en el desarrollo fetal, vida perinatal, la infancia y la pubertad requerirá de un cuidadoso escrutinio.
- **A nivel mundial, se ha producido una falla al abordar adecuadamente las causas ambientales subyacentes en las tendencias de las enfermedades y trastornos endócrinos.**
 - Los sistemas de salud no poseen mecanismos para hacer frente a la relación entre los factores de riesgo ambientales y los trastornos endócrinos. Los beneficios que se pueden obtener mediante la adopción de medidas de prevención primaria para afrontar dichas enfermedades y trastornos se han mantenido prácticamente sin ser observados.
- **Poblaciones de vida silvestre se han visto afectadas por alteraciones endócrinas, con impactos negativos sobre su crecimiento y reproducción. Dichos efectos se han diseminado globalmente debido principalmente a los COP.**

La prohibición de estos últimos han reducido la exposición dando lugar a la recuperación de algunas poblaciones.

- Por tanto, es plausible que DE adicionales, que han ido aumentando su presencia en el ambiente y son de reciente preocupación, estén contribuyendo a la disminución actual de poblaciones de especies de fauna silvestre. Dichas poblaciones, que también se ven afectadas por otros factores de estrés ambiental son particularmente vulnerables a la exposición de los DE.
- **Métodos de análisis internacionalmente acordados y validados, para la identificación de los disruptores endócrinos, determinan sólo una gama limitada del espectro conocido de los efectos de alteración hormonal. Esto aumenta la probabilidad de que los efectos nocivos en los seres humanos y la vida silvestre estén siendo pasados por alto.**
 - Para muchos efectos de alteraciones endócrinas no existen métodos de análisis acordados y validados, aunque se encuentran disponibles determinadas herramientas científicas y métodos de laboratorio.
 - Para una gran variedad de efectos en la salud humana, tales como trastornos reproductivos femeninos y cánceres hormonales, no hay modelos viables de laboratorio. Esto obstaculiza seriamente el progreso en la comprensión de la escala completa de riesgos asociados.
- **El riesgo de trastornos en la salud debido a los DE puede subestimarse significativamente.**
 - Un enfoque sobre la vinculación de un DE a una enfermedad subestima seriamente el riesgo de trastornos a partir de mezclas de DE. Sabemos que los humanos y animales están expuestos simultáneamente a muchos DE; por lo tanto, la medición de la relación entre la exposición a mezclas de DE y enfermedades o trastornos es más fisiológicamente relevante. Además, es probable que la exposición a un solo DE pueda causar síndromes o múltiples enfermedades, un área que no ha sido estudiada adecuadamente.
- **Un enfoque importante debe hacerse en reducir las exposiciones por diferentes mecanismos. Las acciones del gobierno para reducir la exposición, aunque limitadas, han demostrado ser eficaces en casos específicos (por ejemplo, prohibiciones y restricciones al plomo, clorpirifos, tributilestano, PCB y otros contaminantes orgánicos persistentes). Esto ha contribuido a la disminución de la frecuencia de trastornos en los seres humanos y la vida silvestre.**
- **A pesar de los avances sustanciales en nuestra comprensión de los DE, todavía existen incertidumbres y vacíos de conocimiento que son demasiado importantes como para ignorarlos. Dichos vacíos obstaculizan el progreso hacia una mejor protección de la población humana y animal. Se necesita un esfuerzo internacional integrado y coordinado para definir el papel de los DE en la afectación actual de la salud humana y animal y la disminución de poblaciones de vida silvestre.**

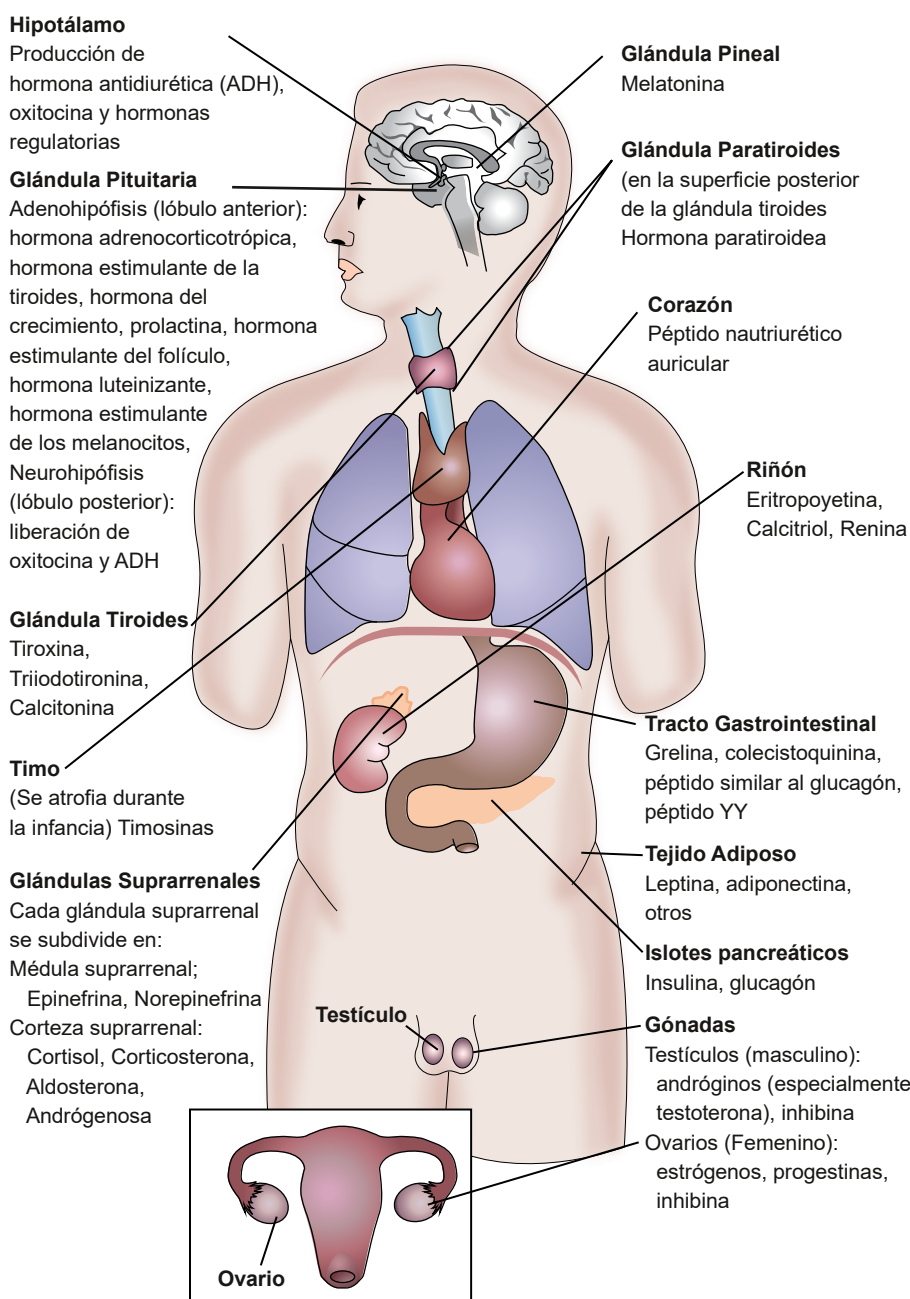
3. Sistema endócrino y disrupción endócrina

A los efectos de este informe, hemos adoptado la definición de disruptor endócrino que se utilizó en el documento sobre los disruptores endócrinos (ver recuadro) del IPCS (2002). Simplificado, esto significa que los disruptores endócrinos son compuestos químicos o mezclas químicas, que interfieren con la acción normal de una hormona.

Para entender las disrupciones endócrinas, debemos entender las características básicas del sistema endócrino, que consiste en muchos tejidos interactuantes que se comunican entre sí y con el resto del cuerpo, utilizando la señalización mediada por moléculas llamadas hormonas. El sistema endócrino humano se esquematiza en la **Figura 2**. Es responsable de controlar un gran número de procesos en el cuerpo, incluyendo procesos tempranos, como la diferenciación celular durante el desarrollo y la formación de

órganos, así como la mayoría de las funciones de tejidos y órganos durante la edad adulta (Figura 3). Una hormona es una molécula producida por una glándula endócrina que viaja a través de la sangre para producir efectos sobre las células y tejidos distantes a través de la interacción compleja e integrada de vías de señalización que implican normalmente los receptores hormonales. En los seres humanos existen más de 50 hormonas diferentes, incluyendo moléculas relacionadas con hormonas (citoquinas y neurotransmisores), que controlan las funciones normales del cuerpo, a través y entre la comunicación de tejidos y órganos, durante el tiempo de vida. Ello también sucede en la fauna silvestre. Hormonas y sus vías de comunicación son fundamentales para el funcionamiento normal de todos los tejidos y órganos en vertebrados e invertebrados, y dichos proceso son a menudo bastante similares en todas las especies.

Figura 2. Descripción general del sistema endócrino. La Figura muestra las glándulas endócrinas y algunos ejemplos de hormonas producidas.



Definition of EDCs (IPCS, 2002)

“An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations.”

“A potential endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that possesses properties that might be expected to lead to endocrine disruption in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations.”

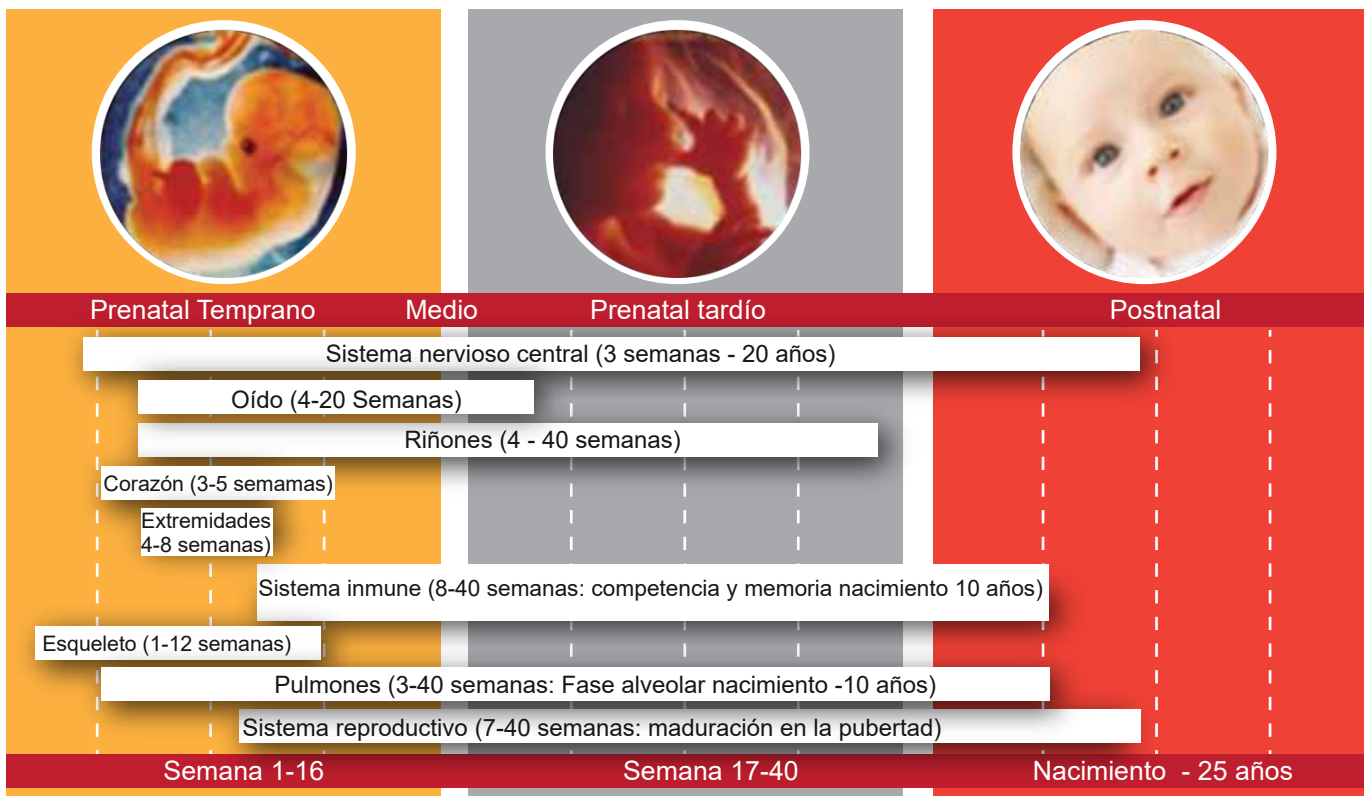


Figura 3. Ventanas sensibles durante el desarrollo. Cada tejido tiene una ventana específica cuando se está formando durante el desarrollo, sensible a los efectos de los DE. Tener en cuenta que algunos tejidos continúan desarrollándose después del nacimiento, en la infancia y la niñez, proporcionando una mayor ventana de exposición que puede afectar la programación.

Tabla 1. Comparación de la acción de hormonas y disruptores endócrinos.

Hormonas	Disruptores endócrinos
Actúan a través de receptores de hormonas <ul style="list-style-type: none"> – Algunas tienen múltiples receptores – Clases y subtipos de receptores específicos en el tejido – Las hormonas normalmente se unen de manera similar a todos los subtipos de receptores 	Algunos actúan a través de receptores hormonales y múltiples receptores <ul style="list-style-type: none"> – Causará función anormal del receptor – Probables interacciones isoforma específica
Activas a dosis bajas <ul style="list-style-type: none"> – Los niveles en sangre no siempre reflejan la actividad – Pueden estar ligadas a las proteínas del suero en la sangre con un pequeño porcentaje libre – No se bioacumulan 	Algunos actúan a dosis bajas, otros variables <ul style="list-style-type: none"> – Los niveles en sangre no siempre reflejan la actividad – Puede estar ligado a las proteínas séricas – Los efectos sobre los niveles de la hormona en sangre pueden no reflejar la acción hormonal – Posible bioacumulación
Relación dosis-respuesta no lineal <ul style="list-style-type: none"> – Saturable siempre con rango dinámico variable – Pueden exhibir relaciones dosis-respuesta no monotónicas – Efectos en dosis altas no es el mismo que en dosis bajas 	Relación dosis-respuesta no lineal <ul style="list-style-type: none"> – Saturable siempre con rango dinámico variable – Pueden exhibir relaciones dosis-respuesta no monotónicas – Efectos en dosis altas no es el mismo que en dosis bajas
Efecto específico sobre tejido y en determinada etapa de la vida	Efecto específico sobre tejido y en determinada etapa de la vida
Efectos permanentes en el desarrollo <ul style="list-style-type: none"> – Programación del cerebro y sistema endócrino para su función en adultos 	Efectos permanentes en el desarrollo <ul style="list-style-type: none"> – Interfiere con procesos de programación
Diferentes puntos finales varían en sensibilidad	Diferentes puntos finales varían en sensibilidad

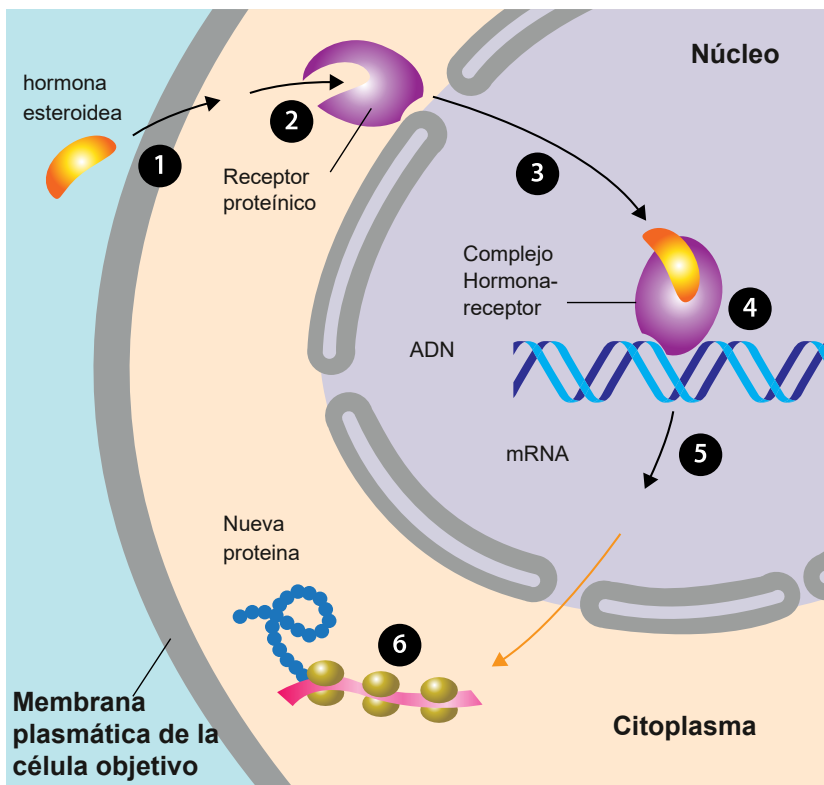


Figura 4. . Ejemplo de acción de hormonas. Muchas hormonas actúan a través de la unión a receptores específicos (2) para estimular la síntesis de nuevas proteínas (6), que luego controlan la función de un tejido. Algunas hormonas también actúan a través de receptores ubicados en la membrana celular; en ese caso, las acciones son más inmediatas en la naturaleza.

Los disruptores endócrinos son compuestos químicos que interfieren de alguna manera con la acción hormonal y al hacerlo pueden alterar la función endócrina tal que de lugar a efectos adversos en la salud humana y la vida silvestre.

Los diversos sistemas afectados por los DE probablemente incluyen todos los sistemas hormonales y van desde los que controlan el desarrollo y la función de los órganos reproductivos, a los tejidos y órganos que regulan el metabolismo y la saciedad. Efectos sobre estos sistemas pueden conducir a obesidad, infertilidad o reducción de la fertilidad, el aprendizaje y dificultades de memoria, diabetes de aparición en edad adulta o enfermedad cardiovascular, así como una variedad de otras alteraciones. Recientemente hemos comprendido que los DE pueden afectar los sistemas que controlan el desarrollo de la grasa corporal y el aumento de peso.

Estos son buenos ejemplos de sistemas fisiológicos complejos que son influenciados por los DE y que no se conocían hasta hace apenas unos años. En general, existen dos vías por las que un químico podría interrumpir la acción hormonal: una acción directa en un complejo proteico receptor de la hormona, o una acción directa sobre una proteína específica que controla algunos aspectos de la transmisión de la hormona en el lugar y en el momento adecuado (**Figura 3**). Los DE exhiben las mismas características que las hormonas (Tabla 1), y a menudo pueden interferir con todos los procesos que controlan las hormonas. La afinidad de un disruptor endócrino por un receptor hormonal no es equivalente a su potencia. La potencia química de un sistema hormonal depende de muchos factores.

Por tanto, los DE actúan como hormonas. Como las hormonas, actúan a través de la unión a receptores (**Figura 4**) en concentraciones muy bajas, los DE tienen la capacidad de ser activos en concentraciones bajas, muchos en el rango actual de exposición humana y animal. Los DE pueden ejercer efectos mayores que las acciones de los estrógenos, andrógenos y de las hormonas tiroidea. Algunos son conocidos por interactuar con múltiples receptores hormonales simultáneamente. Los DE pueden actuar juntos para producir efectos aditivos o sinérgicos no observados con los compuestos químicos individuales. Los DE actúan también en una variedad de procesos fisiológicos de forma tejido-específico, y a veces actúan a través de curvas de dosis-respuesta que son no-monotónicas (no lineal). De hecho, como con las hormonas, a menudo no es posible extrapolar los efectos a dosis bajas a los efectos a dosis altas de los DE. El momento de la exposición también es crítico, ya que la exposición durante el desarrollo probablemente conduzca a efectos irreversibles, mientras que los efectos de la exposición de adultos parecen desaparecer cuando el DE es removido. La sensibilidad a la disrupción endócrina es más alta durante el desarrollo del tejido. Es importante que estas características específicas de los DE se tomen en cuenta cuando la toxicidad de un compuesto químico, con potencial actividad disruptora, sea analizado.

4. Disruptores endócrinos y la salud humana

Los datos que vinculan la exposición a los DE y las enfermedades humanas se encuentran más fortalecidos ahora que en 2002. Dado que los estudios en humanos sólo pueden demostrar asociaciones, no causa y efecto, es importante utilizar antecedentes recogidos en humanos y animales para evidenciar un vínculo entre la

exposición a DE y enfermedades humanas. Aun así, puede que nunca sea posible estar absolutamente seguro de que una exposición específica cause una enfermedad o disfunción determinada, debido a la complejidad tanto de la exposición, como a la etiología de la enfermedad a lo largo de la vida (Figura 5).

• Reproductivo/endócrino

- Cáncer de mama/próstata
- Endometriosis
- Infertilidad
- Diabetes/síndrome metabólico
- Pubertad temprana
- Obesidad

• Inmune/autoinmune

- Susceptibilidad a infecciones
- Enfermedades autoinmunes

• Cardiopulmonar

- Asma
- Enfermedad cardíaca/hipertensión
- Ataque fulminante

• Cerebro/sistema nervioso

- Enfermedad de Alzheimer
- Enfermedad de Parkinson
- TDAH/discapacidad de aprendizaje

Figura 5. Enfermedades inducidas por la exposición a DE durante el desarrollo, en modelos animales y estudios en humanos.

Durante los últimos 10 años, ha habido un cambio radical en el enfoque de la investigación de las asociaciones entre la exposición de adultos a los DE y los resultados de enfermedades, vinculando la presencia de la enfermedad en la vida adulta a la exposición durante las etapas del desarrollo del individuo. Ello se considera actualmente el enfoque más adecuado para la mayoría de trastornos y disfunciones endócrinas, basado en datos presentados a continuación (sección 8). Los niños son los humanos más vulnerables (Figura 6).

En conjunto, las evidencias frente a los resultados en modelos humanos y animales apoyan la idea de que la exposición a los DE durante el desarrollo fetal y la pubertad juega un papel en el aumento de la incidencia de enfermedades reproductivas, tipos de cánceres relacionados con el sistema endócrino, problemas conductuales y de aprendizaje, incluyendo TDAH, infecciones, asma, y tal vez la obesidad y la diabetes en humanos.

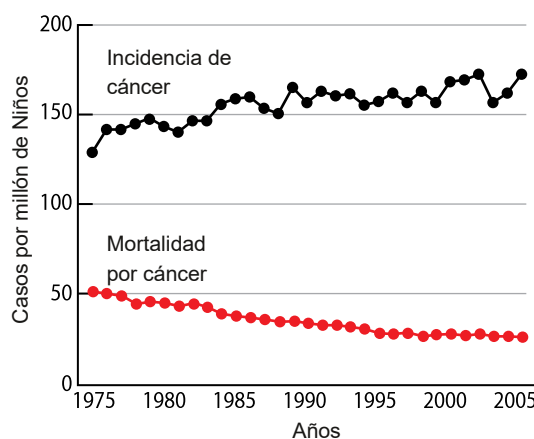


Figura 6. Los niños se encuentran entre los seres más vulnerables. La figura muestra la incidencia de cáncer y mortalidad por cáncer entre los niños menores de 20 años de edad en los EE.UU. (basado en datos facilitados por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, Programa Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales).

EXPOSICIÓN A LOS DE PODRÍA PONER EN PELIGRO LA SALUD DE NUESTROS HIJOS Y SUS HIJOS.

5. ¿Por qué debemos preocuparnos?

-Tendencias en enfermedades humanas

- ◆ En las últimas décadas, un incremento significativo de problemas reproductivos en algunas regiones del mundo, apunta a un fuerte rol de los factores ambientales no identificados en la etiología de la enfermedad.
- ◆ Un número cada vez mayor de químicos a los que todos los seres humanos en zonas industrializadas están expuestos se ha demostrado que interfieren con la síntesis de hormonas, su acción o metabolismo.
- ◆ La incidencia de cánceres endócrinos, ilustrados por país o región en las **Figuras 7 y 8** para el cáncer testicular y cáncer de mama, respectivamente, también han aumentado en el mismo período.
- ◆ Estudios experimentales en animales o estudios con cultivos celulares han demostrado que muchos de estos químicos también pueden interferir con el desarrollo y la función de los sistemas endócrinos en mamíferos.

En los adultos, las exposiciones a los DE han sido vinculadas recientemente con la obesidad (**Figura 9**), enfermedades cardiovasculares, diabetes y síndrome metabólico. Muchas de estas enfermedades y trastornos están aumentando en incidencia, algunos a nivel mundial. El gasto global en salud exclusivamente para la diabetes fue calculado en un total de 376 billones de dólares en 2010 por lo menos, y se espera que aumente a \$ 490 billones en 2030, alcanzando el 12% del total de los gastos per cápita de atención a la salud (Zhang et al., 2010).

Figura 7. Tasas de cáncer testicular en el norte de Europa (de Richiardi et al., 2004; Se utilizan con permiso del editor).

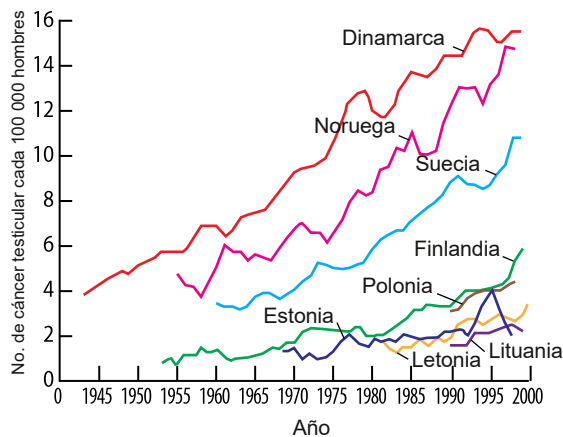
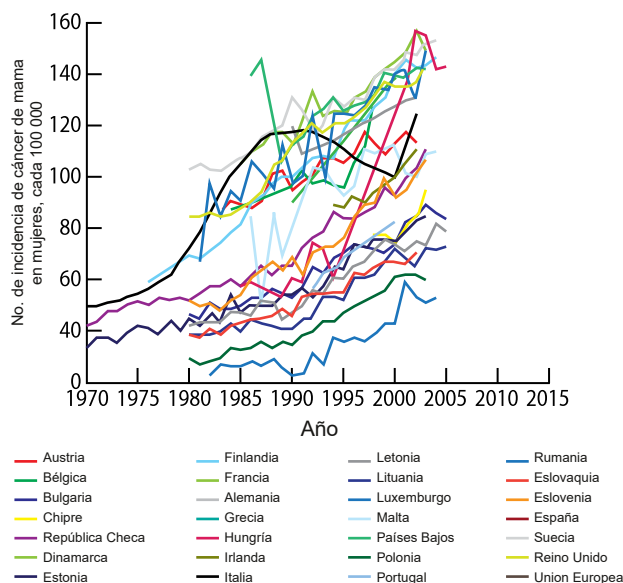


Figura 8. Incidencia de cáncer de mama en mujeres europeas. (datos de <http://data.euro.who.int/hfad/>).



Hay otras tendencias preocupantes en la salud pediátrica humana. Por ejemplo, algunos DE pueden interactuar con el sistema tiroideo en animales y seres humanos. La función tiroidea normal es muy importante para el desarrollo normal del cerebro, particularmente durante el embarazo y después del nacimiento. Exposiciones a DE han sido relacionadas con un aumento de las tasas de trastornos neuroconductuales, incluyendo dislexia, retraso mental, TDAH y autismo. En muchos países, estos tipos de trastornos actualmente afectan el 5-10% de los bebés nacidos (http://www.medscape.org/viewarticle/547415_2); al presente, trastornos dentro del espectro autista se producen a un rango que se aproxima a 1% (<http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/addm.html>).

La prevalencia del asma infantil se ha más que duplicado en los últimos 20 años y ahora es la causa principal de hospitalizaciones infantiles y absentismo escolar. Ciertos defectos de nacimiento, como los de los órganos reproductores masculinos (por ejemplo, fallo de los testículos para descender en el escroto), están en aumento. La incidencia de la leucemia infantil y cáncer cerebral han aumentado, al igual que la incidencia de cáncer testicular. Estas son las estadísticas de salud Stark. Todas estas enfermedades complejas, no transmisibles, tienen tanto una componente genética como ambiental y puesto que los aumentos en la incidencia y prevalencia no pueden deberse exclusivamente a la genética, es importante centrarse en la comprensión de la contribución del medio ambiente a estas tasas

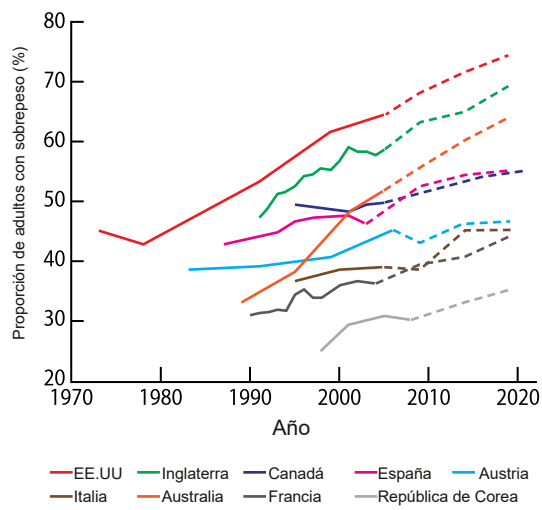


Figura 9. Pasado (líneas continuas) y proyecciones (líneas punteadas) de tasas de sobrepeso en países seleccionados de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE).

de enfermedades crónicas en seres humanos.

Ha sido estimado que hasta un 24% de las enfermedades y trastornos humanos son al menos en parte debido a factores ambientales (Prüss-Üstün y Corvalán, 2006). Es un desafío identificar estos agentes, pero también hay una gran oportunidad para optimizar la salud humana mediante la mejora de los factores ambientales que tienen un impacto en la salud pública. El reconocimiento de estos desafíos y oportunidades, junto con el hecho de que muchas de las enfermedades más prevalentes están asociadas con el sistema endócrino, ha dado lugar a un enfoque especial de los DE.

6. Disruptores endócrinos y la salud de la vida silvestre

La exposición a químicos tiene su rol en el deterioro de la salud de la vida silvestre, pero entender el papel de los DE en la disminución global de las poblaciones o de la biodiversidad es un reto. Hay otros factores de estrés naturales o inducidos por el hombre que pueden confundir el cuadro. También es difícil obtener información completa sobre todos los químicos presentes en el medio ambiente que podrían provocar efectos sobre la vida silvestre. La mejor evidencia que los DE afectan poblaciones de vida silvestre viene del monitoreo a largo plazo; por ejemplo, el número de aves y moluscos están aumentando claramente en las regiones donde su exposición a químicos (por ejemplo el plaguicida DDT y el antiincrustante tributilestaño, respectivamente) ha sido reducida.

Figura 10. (derecha) Cráneo de foca gris con el tejido óseo altamente erosionado asociado con altas concentraciones de POP durante los años 1970 y 1980 (foto por Hans Lind, usada con autorización).

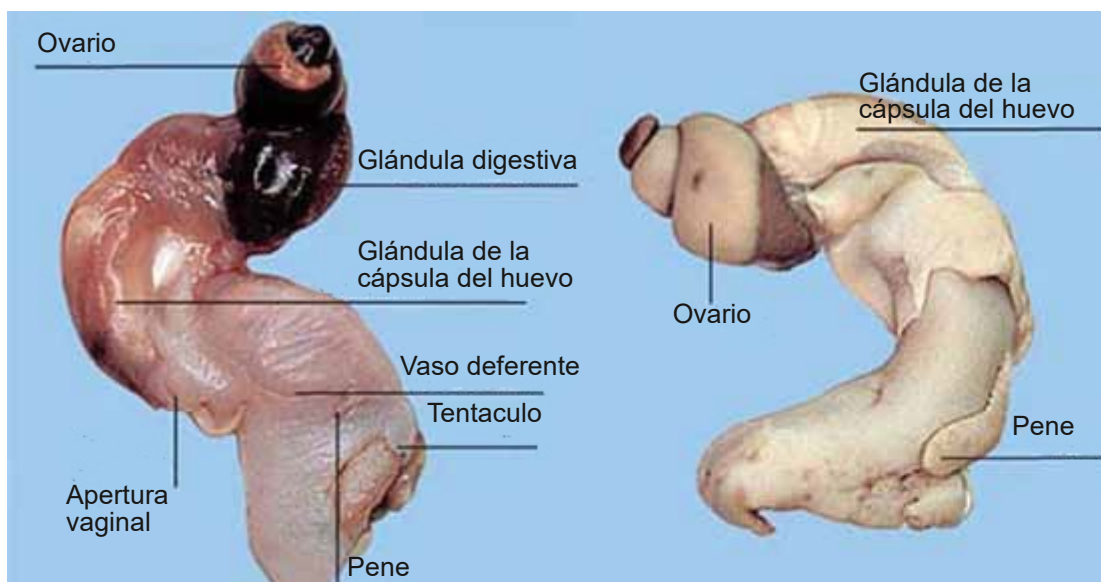


Tanto la función del sistema endócrino, como la salud en especies silvestres de todo el mundo han sido comprometidas. Los estudios en focas en el Mar Báltico, muy contaminado en los años 1970 y 1980, encontraron altas tasas de patologías reproductivas femeninas y falla reproductiva, que se correlacionaban con la contaminación por PCB. Gracias a la disminución de la contaminación por PCB, estos efectos son poco comunes hoy en día. Las perturbaciones del funcionamiento normal de la tiroides y de la salud de los huesos han sido relacionadas con niveles altos de COP en las focas grises (**Figura 10**). En colonias holandesas y belgas de charrán común, huevos con mayores concentraciones de COP tomaron más tiempo madurar, y los polluelos eran más pequeños en tamaño. Sobre todo en el Reino Unido, pero también en otros países, los peces han sido ampliamente afectados por los estrógenos y antiandrógenos presentes en aguas residuales municipales. En peces macho, se ha encontrado como consecuencia, aumento de los niveles de las proteínas ubicadas en la yema de los huevos del sexo femenino, así como la aparición de óvulos en los testículos.

El agente antiincrustante tributilestaño utilizado en las pinturas de buques ha interrumpido el desarrollo sexual de moluscos en todo el mundo (**Figura 11**). Por la década de 1970, muchas poblaciones de especies, como la ostra de importancia comercial, habían colapsado en zonas muy contaminadas. Las reducciones en el uso y la exposición han dado lugar a una recuperación de dichas poblaciones.

Hay paralelismos importantes entre el aumento de la incidencia de trastornos humanos y los observados en la fauna silvestre. Por ejemplo, fallo en el descenso testicular fue observado en el 68% de los machos en una población de ciervos de cola negra en Alaska, EE.UU.; tendencias similares se observaron también en Montana, EE.UU.. Existe además evidencia reciente de que animales que viven cerca de humanos han aumentado su peso corporal. Por otra parte, estudios de fauna expuesta a PCB han proporcionado información importante sobre los niveles de exposición, efectos tempranos y subclínicos, así como la neurotoxicidad clínica de estos químicos. Los mecanismos subyacentes a los efectos y los resultados de las exposiciones suelen ser similares a los de los humanos.

Figura 11. Buccino común (*Buccinum undatum*) mostrando imposex (presencia de genitales masculinos y femeninos).



7. ¿Por qué debemos preocuparnos?—Efectos sobre la población de vida silvestre

- ◆ Hay una pérdida global de especies o reducción en las cifras de la población de anfibios, mamíferos, aves, reptiles, peces de agua dulce y marinos e invertebrados (Figura 12).
- ◆ Los DE han demostrado que afectan negativamente a los sistemas del cuerpo que son críticos para la salud y la supervivencia de la vida silvestre.
- ◆ Las cargas corporales actuales de COP tales como PCB, plaguicidas organoclorados y metilmercurio en algunas aves que se alimentan de peces y en poblaciones de mamíferos marinos se encuentran en niveles conocidos por causar efectos en la reproducción y en el sistema inmunológico (Figura 13). Algunas de estas poblaciones se encuentran amenazadas o en peligro de extinción.
- ◆ Limitaciones legales, técnicas y éticas para trabajar con vida silvestre, en particular con aquellas listadas bajo peligro de extinción, evitan la investigación sobre las causas químicas en la disminución de la población de estos animales.
- ◆ Un número cada vez mayor de químicos a los que la vida silvestre está expuesta ha demostrado interferir con los sistemas hormonales e inmunes de las especies. La mayoría de estos químicos no son monitoreados en los ecosistemas. Las poblaciones de vida silvestre expuestas tampoco son controladas.
- ◆ Estudios en animales experimentales han demostrado que muchos químicos pueden interferir con el desarrollo y la función de los sistemas endócrinos, dando lugar a efectos sobre el comportamiento, la fecundidad, el crecimiento, la supervivencia y resistencia a enfermedades. Esto aumenta la probabilidad de que la exposición a DE podría dar lugar a efectos a nivel poblacional de la vida silvestre.

Sutiles efectos de los DE en animales individuales pueden resultar en efectos devastadores sobre las poblaciones de vida silvestre a largo plazo. Esto es difícil de probar hasta que los descensos en las poblaciones son evidentes, y en ese momento puede ser demasiado tarde para salvar dichas especies.

La exposición a los DE afectan la salud reproductiva de las especies de vida silvestre, sin embargo han habido pocos estudios que traducen estos efectos a

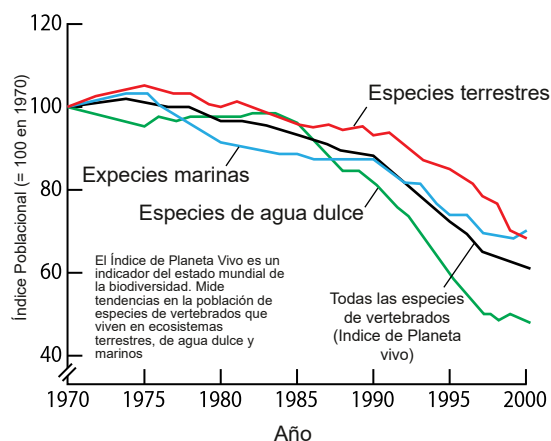


Figura 12. La población de vida silvestre declina (vertebrados) en un periodo de 30 años, 1970–2000 (fuente: Fondo Mundial para la Naturaleza [WWF] y el Centro Mundial de Monitoreo de la Conservación del PNUMA, usada con autorización).

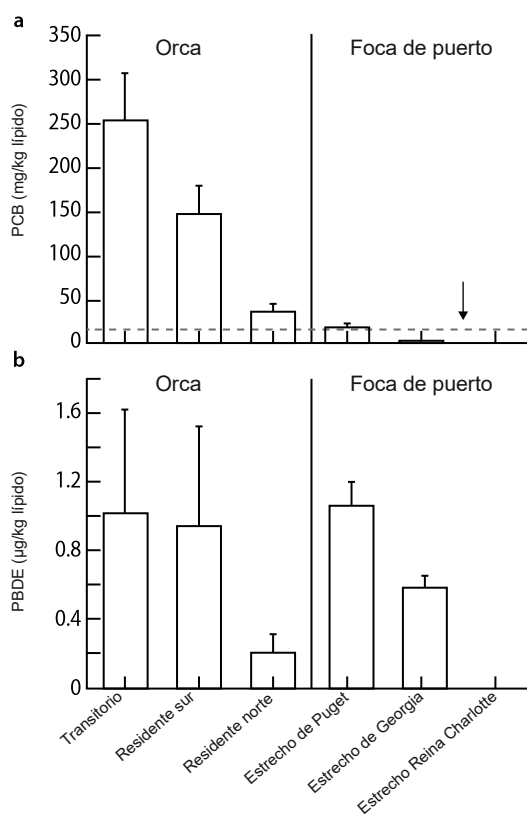


Figura 13. Columbia Británica (Canadá) orcas (*Orcinus orca*) y focas (*Phoca vitulina*) contienen altos niveles de los regulados PCB y niveles moderados de PBDE. La figura fue realizada con datos de Krahn et al. (2007), Rayne et al. (2004) y Ross et al. (2000, 2012).

los impactos a nivel de población. A pesar de esto, las tasas más altas de problemas reproductivos se encuentran en los animales con una mayor exposición a los DE que en los expuestos a concentraciones más bajas. Cuando los niveles de DE declinan, algunas poblaciones de vida silvestre han demostrado una recuperación. Los DE han afectado la función inmune, lo que resulta en aumento de la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas en los vertebrados, y en los mamíferos marinos en particular. En conjunto, la evidencia muestra que la exposición a contaminantes que sean disruptores endócrinos juega un papel significativo en las tendencias de salud de la fauna.

LA VIDA SILVESTRE EN TODO EL MUNDO MUESTRA EFECTOS REPRODUCTIVOS RELACIONADOS A LOS DE.

8. Períodos sensibles para la acción de disruptores endócrinos—Ventanas de exposición

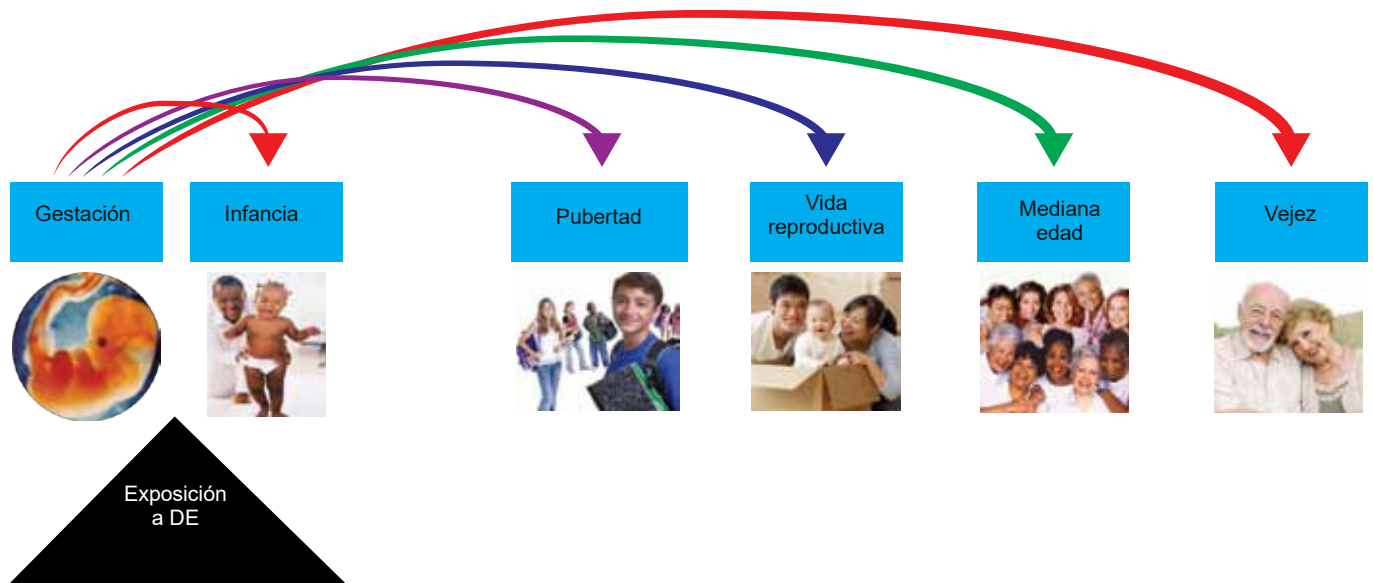
Las hormonas y los DE, estos últimos que alteran acciones hormonales, pueden actuar en todo momento durante el desarrollo de la vida fetal, la infancia, la primera infancia, la pubertad, la edad adulta y la vejez. El momento de la hormona o acción del DE a menudo determina la fuerza de su impacto. En el adulto, la hormona o el DE tiene un efecto cuando está presente, pero cuando se retira la hormona o el DE, el efecto disminuye, al igual que los niveles de insulina aumentan cuando el azúcar en sangre es alta y luego decrece cuando ocurre el descenso de azúcar en sangre.

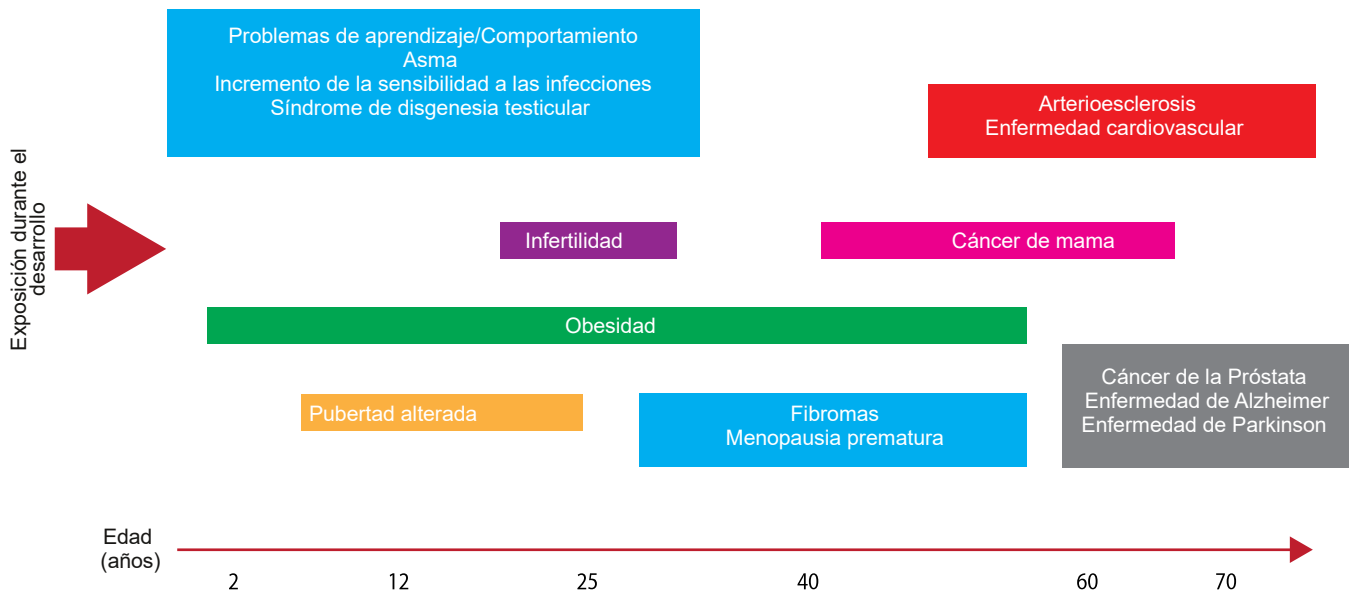
En contraste, la exposición a las hormonas o los DE durante el desarrollo (en el útero, la lactancia y la primera infancia en los seres humanos) puede tener efectos permanentes si se produce la exposición durante el período en que un tejido específico se está desarrollando. Estos efectos solamente pueden llegar a ser visibles décadas más tarde. Esto se llama la programación del desarrollo. Las hormonas controlan el desarrollo normal de los tejidos desde la fertilización del óvulo hasta el completo desarrollo del feto. Dado que algunos tejidos continúan desarrollándose después del nacimiento, tales como el cerebro y el sistema reproductivo, el período sensible para estos tejidos se extiende, a veces durante décadas después del nacimiento.

Cuando un tejido se está desarrollando, es más sensible a la acción de las hormonas, y por tanto, a los DE.

Los mecanismos por los cuales la exposición a los DE durante el desarrollo pueden alterar el desarrollo de tejidos específicos, lo que lleva a una mayor susceptibilidad a las enfermedades más tarde en la vida, están empezando recién a ser entendidos. Está claro que las hormonas juegan un papel importante en la diferenciación celular, lo que conduce al desarrollo de tejidos y órganos. Una vez que los tejidos y órganos están completamente desarrollados y activos, las hormonas tienen un papel diferente: controlar la integración de señales entre los tejidos y sistemas de órganos y para mantener su función normal. Durante el desarrollo temprano (cuando las hormonas están controlando cambios en las células para formar tejidos y órganos) es un marco de tiempo muy sensible a la acción de los DE. Si un DE está presente durante la programación del desarrollo de un tejido, podría interrumpir los niveles hormonales normales, lo que llevaría a cambios en el tejido en desarrollo - cambios que durarían todo el tiempo de vida y, posiblemente, confieran sensibilidad a enfermedades en el futuro.

Figura 14. Los efectos de la exposición temprana a los DE pueden manifestarse en cualquier momento de la vida.





Estos efectos no son propensos a ser evidente al nacer, pero pueden aparecer más tarde en la vida, desde unos pocos meses hasta décadas más tarde (Figuras 14 y 15). Los mencionados efectos sobre el desarrollo hacen hincapié en que los bebés y los niños no son simplemente adultos pequeños!

Algunos DE producen efectos que pueden cruzar generaciones (efectos transgeneracionales), de tal manera que la exposición de una mujer embarazada

o un animal silvestre puede afectar no sólo al desarrollo de sus hijos, sino también a su descendencia durante varias generaciones. Ello significa que el aumento de las tasas de enfermedades que estamos viendo hoy en día, podría ser en parte, debido a la exposición de nuestros abuelos a los DE, y estos efectos podrían aumentar en cada generación debido tanto a la transmisión transgeneracional de la programación alterada y a la exposición continua a través de dichas generaciones.

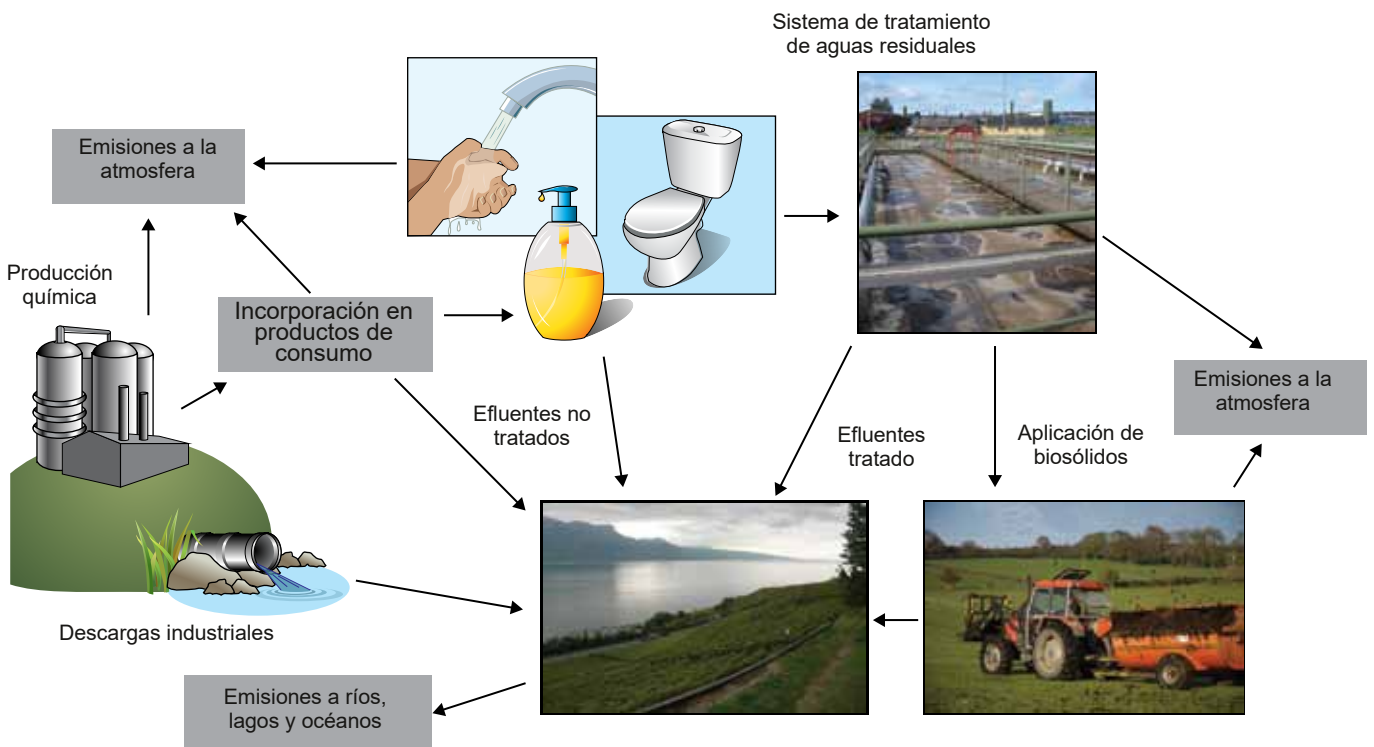
Figura 15. Ejemplos de posibles enfermedades y disfunciones procedentes de exposiciones tempranas a los DE.

9. Ocurrencia y exposición a disruptores endócrinos

Desde el año 2002, un gran número de químicos, sin ser COP, han sido identificados como DE, y éstos incluyen químicos que tienen propiedades, fuentes y destinos diferentes en el medio ambiente, en comparación con los COP. Los DE pueden ser artificiales o naturales. Algunos se encuentran en una gran variedad de materiales, productos, artículos y mercancías. Pueden ser también subproductos formados durante la fabricación o la combustión de desechos. Estos químicos también están sometidos a transformaciones biológicas y ambientales pudiendo formar otros DE. Los DE se encuentran entre muchas clases de químicos, incluidos los COP, plaguicidas de uso corriente, fitoestrógenos, metales, ingredientes

activos en productos farmacéuticos y aditivos o contaminantes de alimentos, productos de higiene personal, cosméticos, plásticos, textiles y materiales de construcción. Una vez liberados en el medio ambiente, los químicos más persistentes pueden ser llevados por las corrientes de aire y agua a lugares remotos, y muchos se pueden biomagnificar a través de las cadenas tróficas hasta alcanzar altos niveles en los seres humanos y otros depredadores superiores. Otros químicos tienen vida media más corta en el ambiente, pero se liberan regularmente en los efluentes, la escorrentía agrícola o de entornos urbanos, lo que resulta en altos niveles ambientales cerca de las fuentes (Figura 16).

Figura 16. Los DE encuentran su camino en el medio ambiente a través de fuentes puntuales y difusas, como se ilustra aquí.



La vida silvestre y los seres humanos están expuestos a los DE de diferentes maneras. Aire, agua, suelo, sedimentos y alimentos son fuentes de DE para la vida silvestre. La exposición humana a los DE se produce a través de la ingestión de alimentos, del polvo y del agua, a través de la inhalación de gases y partículas en el aire y a través de la absorción dérmica (**Figura 17**). La transferencia de DE de la mujer embarazada al feto, a través de la placenta y de la leche materna, también se produce tanto en la vida silvestre como en los seres humanos. Los niños pueden tener una mayor exposición a los DE por sus actividades mano a la boca. Estas múltiples vías de exposición a una variedad de DE significan que humanos y animales están expuestos a mezclas complejas de DE. En este momento, no existen datos que muestren cómo la exposición a mezclas de prácticamente cientos de DE a bajas concentraciones afectará la salud humana y la vida silvestre. Sin embargo, estudios en animales muestran que la exposición a mezclas de DE

producen efectos aditivos. Estos efectos aditivos ocurren incluso cuando cada químico está presente en niveles bajos, donde individualmente no producen efectos. Ello significa que muchos químicos, cada uno a niveles sin efecto individual, podrían actuar juntos para causar problemas de salud.

Varios cientos de contaminantes del medio ambiente se han medido en los seres humanos y la vida silvestre de todo el mundo, incluso en lugares remotos como el Ártico. Los niveles de DE en los seres humanos y la vida silvestre varían según su ubicación; algunos son más altos en las personas y la vida silvestre en áreas urbanas o zonas altamente industrializadas donde se producen, por ejemplo, la eliminación de los desechos electrónicos, mientras que otros son más altos en entornos remotos debido al transporte a grandes distancias por las corrientes de aire y océanos y la acumulación en la cadena alimentaria.

Figura 17. Los DE procedentes de múltiples fuentes pueden ingresar al cuerpo humano por varias rutas, ingestión, inhalación y absorción por la piel.



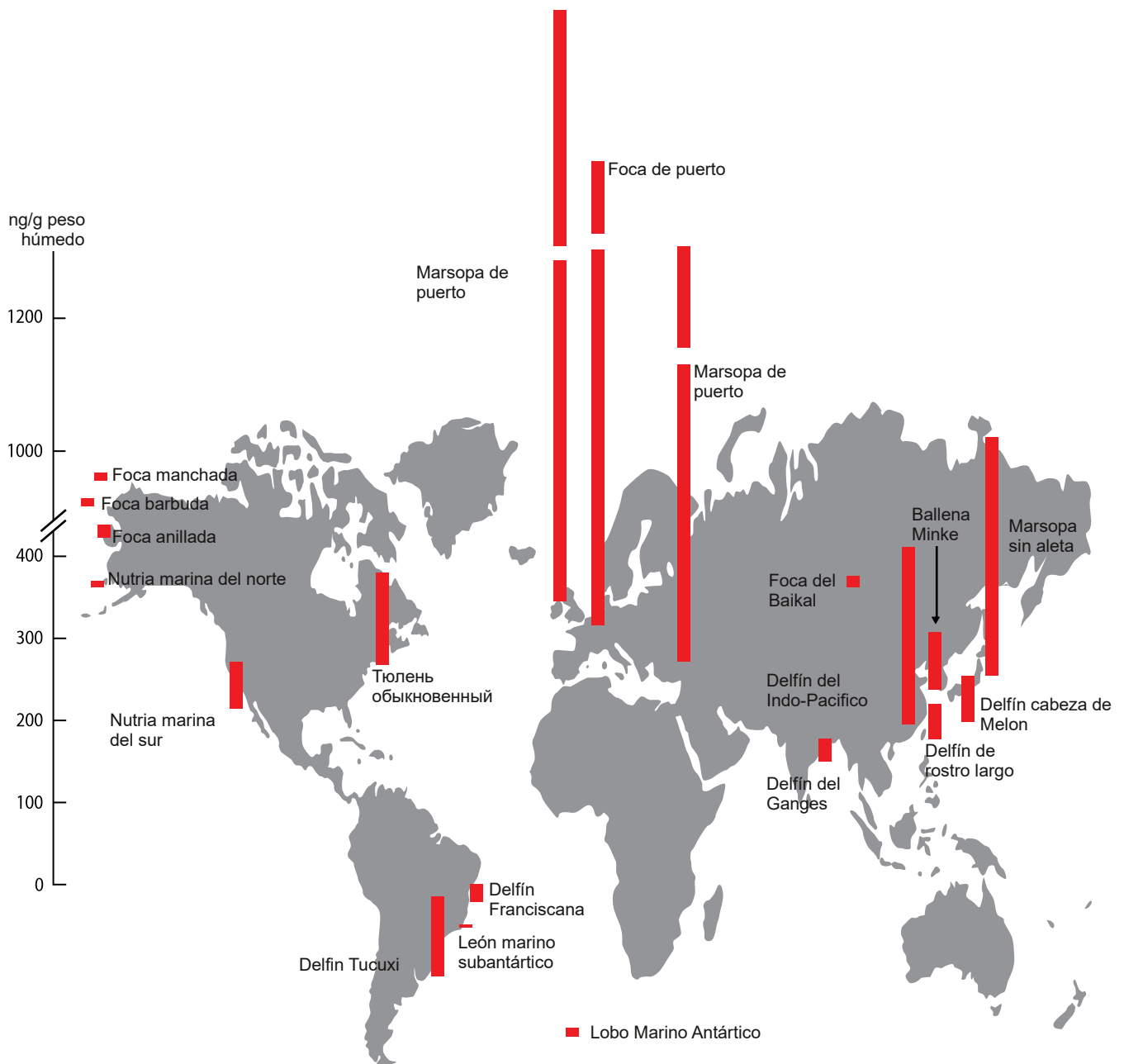


Figura 18. Los DE se encuentran en la vida silvestre en todo el mundo. Esta figura muestra la concentración (en ng/g de peso húmedo) de sulfonato de perfluorooctano, también conocido como PFOS, en el hígado de mamíferos marinos (modificado de Houde et al., 2011).

Algunos ejemplos de exposición de vida silvestre en todo el mundo se muestran en las **Figuras 18 y 19**. Ya no quedan áreas prístinas sin contaminantes ambientales. Además, los niveles de químicos en el cuerpo están estrechamente vinculados a las tendencias en el uso de éstos. Hay buenos ejemplos en los que las prohibiciones o reducciones en el uso de químicos han dado lugar a la disminución de niveles en los seres humanos y la vida silvestre. De hecho, las concentraciones de muchos COP en tejidos humanos y animales han bajado debido a que los productos químicos están siendo eliminados siguiendo prohibiciones internacionales sobre su uso. En contraste, los DE que son utilizados actualmente se encuentran en niveles más altos en los seres humanos y la vida silvestre. Es notable el efecto espejo existente entre la producción y la exposición,

como se ejemplifica en la **Figura 20**. Cientos de compuestos químicos comercializados son conocidos por tener efectos de alteración endócrina. Sin embargo, miles de otros químicos con efectos endócrinos potenciales no han sido buscados ni testeados. Es probable que estos químicos estén contribuyendo a la exposición de DE en la vida silvestre y humanos. La situación se ilustra en la **Figura 21**. Dado que sólo un número muy limitado de todos los compuestos químicos comercializados han sido testeados por sus propiedades de alteración endócrina, pueden haber muchos más con dichas propiedades. Además, los metabolitos de los DE o sus productos de transformación en el ambiente, subproductos y compuestos formados en el tratamiento de residuos no están incluidos en estas estimaciones, y sus efectos como alteradores endócrinos son básicamente desconocidos.

Figura 19. Las concentraciones en la vida silvestre de algunos DE son más altas en zonas con mayores usos de químicos. Esta figura muestra la concentración (en ng/g de grasa) de un éter difenil bromo (BDE-209) en tejidos de aves (de Chen y Hale, 2010, utilizado con permiso del editor).

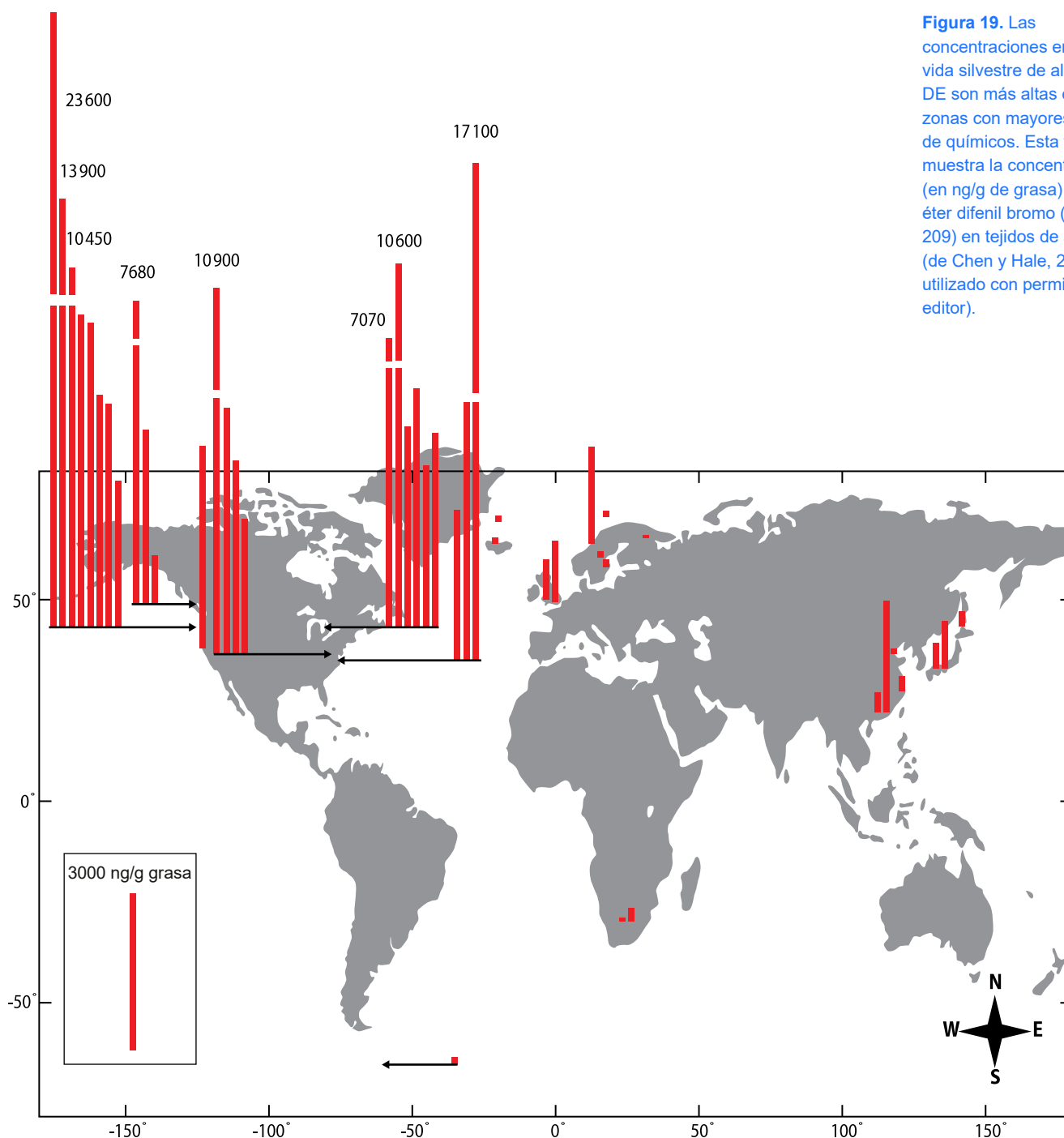


Figura 20. (izquierda) Evolución temporal de producción industrial de di (2-etilhexil) ftalato (DEHP) en Alemania, e ingesta diaria promedio de DEHP en estudiantes universitarios (de Helm, 2007, utilizado con permiso del editor).

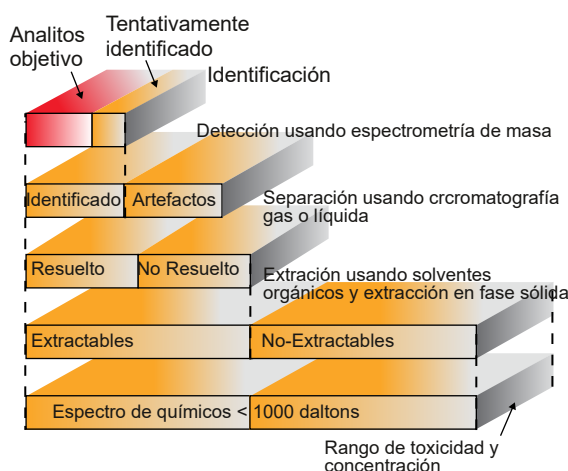
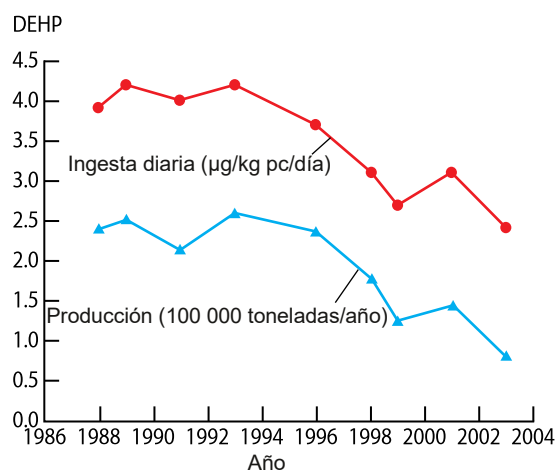


Figura 21. (derecha) Ilustración de la complejidad de la medición de químicos, incluyendo los DE potenciales, en el medio ambiente.

10. La punta del iceberg

Debido a que sólo una pequeña fracción de los cientos de miles de compuestos químicos sintéticos existentes ha sido evaluada como disruptores endócrinos, y dado que muchos químicos en los productos de consumo no son identificados por el fabricante, sólo hemos visto la "punta del iceberg". ¿Cuántos DE hay?

¿De dónde vienen? ¿Cuáles son los niveles de exposición de humanos y vida silvestre? ¿Cuáles son sus efectos de forma individual y en mezclas durante el desarrollo y la edad adulta e incluso a través de las generaciones? ¿Cuáles son sus mecanismos de acción? ¿Cómo se puede mejorar los ensayos de los DE? Todas estas preguntas necesitan respuestas.



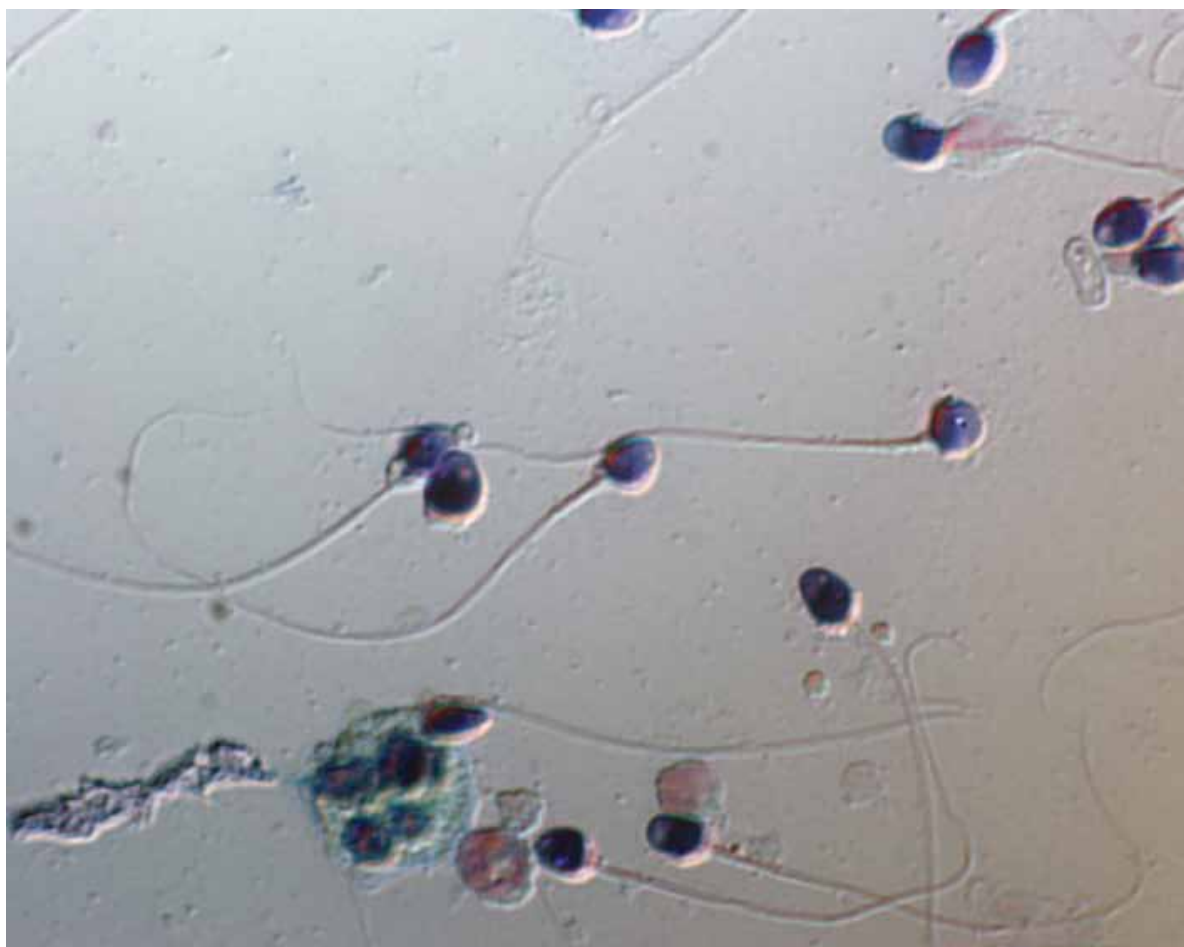
11. Evaluación de los Disruptores Endócrinos (DE)

Debido a la existencia de estudios epidemiológicos que muestran asociaciones entre las consecuencias de enfermedades humanas y las exposiciones a los DE, es probable que trastornos y disfunciones endócrinas se estén produciendo en los niveles actuales de exposición. Puesto de otra manera, esto significa que hay situaciones en las que las exposiciones de seguridad individual de los DE han alcanzado colectivamente un nivel perjudicial o en el que los niveles que se consideran seguros no son tales.

Cuando los químicos son testeados buscando actividad como disruptores endócrinos bajo estudios específicos debidamente validados, se acostumbra examinar tres dosis para determinar un nivel que no se encuentre asociado con efectos observables. Este nivel, denominado el nivel de efecto adverso no observable, es entonces dividido por el llamado factor de seguridad o incertidumbre (de 100, por ejemplo) para extrapolarlo a niveles esperados de seguridad para los seres humanos o la vida silvestre. Las dosis declaradas seguras no son testeadas actualmente, al igual que las mezclas. Estos estudios también

suponen que existe un umbral para los efectos de los DE, donde a dosis bajas no existirán secuelas y que la curva dosis-respuesta se eleva al aumentar la dosis. Como se señaló anteriormente, no existe un umbral para los efectos de los DE, debido a la presencia activa de vías de acción para las hormonas, y es probable que los DE tengan efectos a dosis bajas. En consecuencia, sus curvas de dosis-respuesta no necesariamente aumentarán en proporción a la dosis.

Estudios guías regulatorios también centran sus resultados en la histopatología, en los órganos y el peso corporal del individuo testeados. Como se señaló anteriormente, los DE pueden causar muchos trastornos y afectar las manifestaciones de la enfermedad que no se evalúan actualmente en los estudios de regulación. Además, los enfoques de evaluación de riesgos no siempre evalúan la toxicidad durante el desarrollo, que es la ventana más sensible a la acción de los DE, y también no siguen las consecuencias en los animales de experimentación durante toda su vida, que es necesaria para evaluar enfermedades resultantes.



12. Lecciones del pasado

¿Cómo puede la sociedad proteger nuestra salud y la de las generaciones futuras de las acciones de los DE? ¿Qué podemos aprender del pasado que nos ayudará?

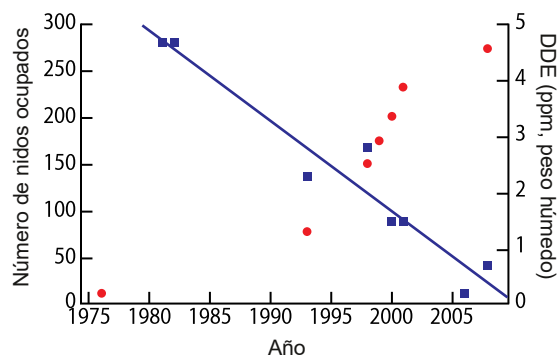
Una opción es prohibir un químico que se haya demostrado que causa toxicidad y enfermedad. En los últimos 40 años, sólo unos pocos compuestos químicos -por ejemplo: plomo, COP, tributilestaño, di (2-etilhexil) ftalato, nonilfenol y clorpirifos- han sido prohibidos en muchos países, y a veces estas prohibiciones se restringen a usos específicos. A pesar de ello, han habido claros beneficios para la salud humana y la vida silvestre de la utilización cada vez menor de estos químicos.

Uno de los mejores ejemplos de una acción positiva fue la prohibición en los EE.UU. en el año 2000 del uso residencial del clorpirifos, insecticida organofosforado. Ha sido demostrado que el clorpirifos es un potente neurotóxico, causando

retrasos en el desarrollo, problemas de atención y TDAH en niños. Hoy en día, el fabricante en cuestión ha eliminado productos para uso residencial en todo el mundo; el químico todavía tiene un uso profesional como insecticida en frutas y vegetales en la agricultura comercial a nivel mundial. Tras la prohibición del uso residencial en los EE.UU., los niveles en sangre de los niños en Nueva York disminuyeron significativamente en el plazo de un año y se redujeron a menos de la mitad en dos años.

El tributilestaño es particularmente interesante, ya que fue prohibido su uso en cascos de buques debido a sus efectos en la reproducción de los moluscos. En los puertos donde el uso de tributilestaño ha disminuido, los niveles ambientales se han reducido, y también lo han hecho los efectos de este DE sobre la flora y fauna que habitan en estas áreas. Sin embargo, todavía se utilizan compuestos orgánicos de estaño como fungicidas en numerosas plantas y como componentes del plástico de cloruro de polivinilo.

Figura 22. Las poblaciones de vida silvestre afectadas por los DE pueden recuperarse después de una prohibición del compuesto químico. Esta figura muestra la disminución de las concentraciones de DDE ("cuadrado azul") (en partes por millón en peso húmedo) en huevos de águila pescadora en relación con el número de nidos de águila pescadora ocupados ("punto rojo") en Oregon, EE.UU. (basado en los datos de Henny et al., 2010).



Los COP, tales como los PCB y el DDT fueron prohibidos en muchos países hace más de 20 años, debido a su persistencia en el ambiente y toxicidad. Como resultado, sus niveles en humanos y vida silvestre han disminuido en las últimas décadas. Las poblaciones de aves expuestas a altos niveles de DDT, y en particular a su metabolito persistente el DDE, entre 1950 y 1970 en América del Norte y Europa, están mostrando, desde 1975, concentraciones más bajas de DDT y DDE y signos claros de recuperación (**Figura 22**). Sin embargo, hay estudios que muestran que los bajos niveles actuales de estos productos químicos persistentes siguen causando daño, porque ellos o sus productos de degradación permanecen en el ambiente mucho tiempo después de que su uso ha sido prohibido.

El plomo es un ejemplo importante de los costos de la inacción frente a los datos de toxicidad. El plomo ha sido un neurotóxico conocido desde los tiempos de los romanos; no obstante, fue utilizado en la gasolina y en pinturas en todo el mundo. El impacto del plomo en los niños es profundo, ya que causa daños irreversibles en el desarrollo de los tejidos óseos y cerebrales. El impacto más perjudicial ha

resultado del uso del plomo en la gasolina, lo que causó la pérdida de un estimado de coeficiente intelectual (IQ) de cinco puntos en millones de niños en todo el mundo.

La prohibición de tetraetilo de plomo en la gasolina se produjo sólo después de décadas de inacción, cuando hubieron sustitutos disponibles. A raíz de la prohibición en los EE.UU., los niveles de plomo en los niños cayeron drásticamente, lo que demuestra que la prohibición tuvo un gran impacto en la mejora de la salud humana (**Figura 23**).

Si bien este es un ejemplo de éxito, los datos científicos estuvieron disponibles muchos años antes de que fueran cambiadas las políticas y el compuesto químico fuera prohibido.

Durante ese tiempo, la salud de los niños continuó siendo perjudicada. Así que la pregunta es, ¿cuando existen datos suficientes para actuar? Quizás la respuesta está en hacer un mayor uso del principio de precaución para prohibir o restringir los químicos con el fin de reducir la exposición temprana, incluso cuando hay datos significativos pero incompletos y antes de que hayan daños significativos y duraderos.

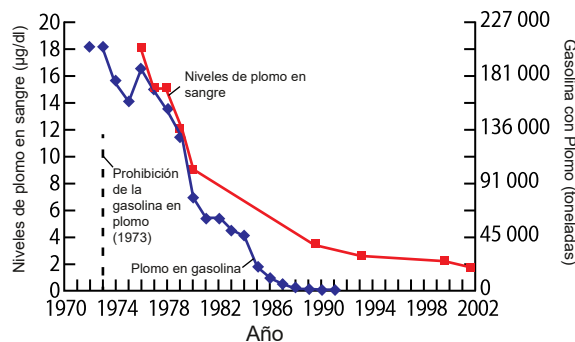


Figura 23. Prohibición de plomo en la gasolina y el impacto de esta decisión sobre los niveles de plomo en la sangre de los niños (basado en datos de la Encuesta Nacional sobre Examen en Salud y Nutrición en los EE.UU.).

13. Principales conclusiones y avances en el conocimiento desde 2002

Aspectos generales sobre alteraciones

endócrinas: Algunos disruptores endócrinos pueden actuar directamente sobre los receptores de hormonas como imitadores de la hormona o bloqueadores. Otros pueden actuar directamente sobre cualquier cantidad de proteínas que controlan la entrega normal de una hormona a su célula o tejido blanco. Además, la afinidad de un disruptor endócrino a un receptor hormonal no es equivalente a su potencia, y el potencial químico en un sistema hormonal depende de muchos factores. Por otro lado, las alteraciones endócrinas representa una forma especial de toxicidad, y esto debe ser tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados de los estudios de los DE o en el diseño de los estudios para clarificar los efectos de los DE y cuantificar los riesgos para la salud humana y la vida silvestre.

Los compuestos químicos que se encuentran en el ambiente pueden ejercer su actividad de disrupción endócrina más allá de sólo una acción estrógena, andrógena o sobre el sistema tiroideo. Algunos son conocidos para interactuar con múltiples receptores de hormonas simultáneamente. La sensibilidad a la alteración endócrina es más alta durante el desarrollo de tejidos; dichos efectos serán producidos a dosis más bajas que las requeridas para los adultos. Por lo tanto, los estudios sobre disrupción endócrina deben abarcar el período de desarrollo del individuo y continuar durante toda la vida, de forma de dar seguimiento para evaluar efectos latentes.

Durante los últimos 10 años, se ha establecido que los disruptores endócrinos pueden actuar juntos para producir efectos aditivos, incluso cuando se combinan a dosis bajas en las que individualmente no producen efectos observables. También se ha hecho evidente que los disruptores endócrinos pueden, por una variedad de mecanismos, producir curvas de dosis-respuesta no lineales, tanto in vitro como in vivo.

La salud reproductiva de la mujer: Estudios en animales han demostrado que la exposición temprana durante el desarrollo a DE puede causar alteraciones en las glándulas mamarias y el desarrollo uterino, pubertad acelerada o retardada, alteración en los ciclos de fertilidad, fibromas y síntomas similares a la endometriosis. Estos efectos son parecidos a los observados en poblaciones humanas, y es razonable sospechar que los DE estén afectando negativamente a la salud reproductiva femenina humana. Pocos estudios han explorado el papel de los DE y los potenciales DE en causar trastornos de la salud reproductiva femenina. La mayor parte de la evidencia disponible proviene de estudios en adultos en lugar de bebés o niños y con frecuencia de la exposición a los COP. La comprensión de la contribución de los químicos más

modernos se ha ampliado recientemente.

Hay mucha evidencia epidemiológica en conflicto con respecto a la participación de los DE en la pubertad prematura y desarrollo de los senos, los ciclos menstruales y los resultados adversos en el embarazo (incluyendo parto prematuro) en mujeres. Esto no es sorprendente, teniendo en cuenta la complejidad de relacionar las medidas de exposición a los resultados de salud en relación con el tiempo y la duración de la exposición, que incluye factores de confusión como la edad de la madre, el peso y la calidad de los cuidados prenatales. Han habido estudios insuficientes de la relación entre la exposición de los DE y el síndrome del ovario poliquístico o fibromas en las mujeres. Datos limitados vinculan exposiciones a ftalatos con una mayor prevalencia de fibromas. Cierta cantidad de estudios han examinado las asociaciones entre la exposición a los químicos y la endometriosis, aunque la mayoría han medido la exposición durante la vida adulta. PCB, dioxinas y ftalatos están implicados, aunque los estudios son a veces contradictorios.

Históricamente una alta incidencia de fibromas también se han producido en poblaciones de focas en el mar Báltico y se han asociado con la exposición a contaminantes (en particular, a PCB y plaguicidas organoclorados). La recuperación de estas poblaciones está ocurriendo ahora, después de una disminución de las concentraciones de estos químicos. Actualmente existe mayor evidencia de que la reducción de un proceso reproductivo favorable en aves hembra, peces y gasterópodos se relaciona con la exposición a los PCB y las dioxinas. Como la exposición a estos DE ha disminuido, los efectos reproductivos adversos en poblaciones silvestres también disminuyeron.

La salud reproductiva del hombre: La exposición ocupacional o accidental de las mujeres embarazadas a los estrógenos (DES) o mezclas de DE que interfieren con la acción de la hormona masculina (por ejemplo, plaguicidas anti-androgénicos) aumenta el riesgo de testículos no descendidos (criptorquidismo) en sus hijos, provocando reducción de la calidad del semen, mayor riesgo de subfertilidad y cáncer testicular en la vida adulta. No se han encontrado asociaciones con químicos individuales, lo que subraya la importancia de incluir la evaluación de mezclas en las investigaciones epidemiológicas y de laboratorio.

El criptorquidismo se encuentra a veces junto con malformaciones del pene (hipospadias). Evidencia limitada sugiere un ligero aumento del riesgo de hipospadias o de la reducción de la calidad del semen asociado con la exposición a mezclas de plaguicidas con alteración endócrina. Poca evidencia sugiere también vínculos entre la exposición materna

a los ftalatos y la reducción de la distancia anogenital (indicador de reducción de la calidad del semen) en los bebés varones. Para la mayoría de los químicos, no se han estudiado las asociaciones entre la exposición fetal y la infancia o la salud reproductiva masculina adulta. Pocos conjuntos de datos contienen medidas de exposición a químicos de mujeres embarazadas y de la calidad del semen en sus hijos adultos 20-40 años después.

Experimentos de laboratorio con ratas y estudios epidemiológicos sugieren fuertemente que la co-ocurrencia de criptorquidismo, hipospadias, células germinales cancerosas en testículos y deterioro de la calidad del semen, es el resultado de la reducción de la acción de andrógenos durante el desarrollo fetal, causando el síndrome de disgenesia testicular. Usando el modelo en ratas, un grupo grande y convincente de la literatura muestra que una amplia gama de DE anti-androgénicos y estrogénicos pueden causar el síndrome de disgenesia testicular en ratas de laboratorio. Pruebas de químicos positivas en este modelo incluyen plastificantes de ftalato y una gama de fungicidas y plaguicidas anti-androgénicos. Evidencia limitada también existe para el analgésico paracetamol. Efectos de ftalatos en ratas no se ven en el ratón o en el testículo humano ex vivo, y para bisfenol A (BPA), el modelo testicular humano es más sensible a los efectos tóxicos que el modelo en ratas. Se necesitan mejores modelos en el testículo humano para su uso en pruebas químicas.

Con la excepción de los cánceres testiculares de células germinales, que son logísticamente difíciles de detectar, síntomas de deficiencia de andrógenos y exposición a estrógenos también ocurre en una variedad de especies de fauna silvestre, tanto en entornos urbanos como rurales, y han sido asociados con la exposición a compuestos químicos en un número limitado de especies en algunas áreas. Los efectos feminizantes en peces machos de químicos estrogénicos en efluentes cloacales fue reportado por primera vez en la década de 1990 y ahora se han visto en muchos países y en varias especies de peces, lo que indica que este es un fenómeno generalizado. Peces macho feminizados (intersexuales) han reducido la producción de esperma y por lo tanto el éxito reproductivo. La serie de efectos observados en la vida silvestre puede ser representada en estudios de laboratorio en el que los animales de experimentación son expuestos a DE estrogénicas y anti-androgénicos.

La proporción de sexos: Desequilibrios de proporción sexual relacionados con DE, resultan en menos descendencia masculina en humanos, ello se ha demostrado para el 2,3,7,8-tetraclorodibenzo p-dioxina y 1,2-dibromo-3-cloropropano, aunque los mecanismos subyacentes son desconocidos. Además, desbalances de proporción sexual relacionadas con DE se han visto en peces y moluscos de vida silvestre, y los efectos de los DE sobre la proporción de sexos en algunas de estas especies también han sido apoyados por pruebas de laboratorio.

Tasas de fecundidad en humanos: Las tasas de fecundidad están disminuyendo en todo el mundo, particularmente en los países industrializados. Aunque hoy en día las poblaciones humanas en Japón y Europa se ven estables, pero envejecidas, pronto veremos reducciones significativas, ya que sus tasas de fertilidad han estado por debajo de los niveles de renovación durante 20-40 años. Anticoncepción y cambios en las estructuras sociales familiares ayudan a explicar estas variaciones, aunque el aumento de problemas de salud reproductiva entre hombres y mujeres también pueden ser factores importantes.

Descenso de población en la vida silvestre: Especies de vida silvestre y sus poblaciones continúan disminuyendo en todo el mundo debido a una serie de factores, como la sobreexplotación, la pérdida de hábitat, el cambio climático y la contaminación química. Dada nuestra comprensión de los DE y sus efectos en el sistema reproductivo, es muy probable que la disminución en el número de algunas poblaciones de vida silvestre (aves rapaces, focas y caracoles) hayan ocurrido debido a los efectos de compuestos químicos (DDT, PCB y tributilestano, respectivamente) en estas especies. La evidencia de los COP como una de las causas de estos descensos de población se ha actualmente incrementado con respecto a 2002, debido al aumento de estas poblaciones a raíz de las restricciones sobre el uso de estos compuestos químicos. Los DE existentes en el comercio moderno con mecanismos de acción similares a los de los COP son sospechosos de ser también un factor que contribuye a la disminución observada en especies de vida silvestre en la actualidad. Demostrar una clara relación entre los efectos endócrinos en la disminución de individuos y poblaciones u otros efectos siempre será un reto, debido principalmente a la dificultad de aislar los efectos de los químicos de aquellos provocados por otros agentes de estrés y factores ecológicos. Un mecanismo endócrino relacionado con los descensos actuales de vida silvestre, si bien es probable aún no ha sido probado.

La salud de la tiroides: La evidencia epidemiológica sugiere que varios grupos de contaminantes comunes, como los PCB, retardantes de llama bromados, ftalatos, BPA y los compuestos químicos perfluorados, se asocian con niveles reducidos de la hormona tiroidea en suero en los seres humanos. Por otra parte, una lista de químicos mucho más larga ha provocado una reducción de los niveles de hormonas tiroideas circulantes o interfiriendo directamente con la acción de la hormona tiroidea en animales de experimentación. La deficiencia severa de hormona tiroidea causa daño cerebral grave, por ello los niveles de hormona tiroidea en suero se analizan en todo el mundo. Insuficiencia de hormonas tiroideas, moderada (25%) o incluso transitoria durante el embarazo se asocia también con IQ reducido, TDAH e incluso autismo en niños y a trastornos hipotiroideos en adultos. Por otra parte, la reducción de los niveles de hormonas tiroideas en suero,

aunque todavía dentro de los rangos de población clasificada como clínicamente "normal", han sido identificados como factores de riesgo para el aumento del colesterol sérico, presión arterial elevada y la reducción de la densidad ósea en las mujeres posmenopáusicas y serán medidas útiles para investigar el relación entre la exposición a compuestos químicos y enfermedades.

No todos los estudios encontrarán exactamente las mismas relaciones entre los resultados de la exposición y la enfermedad, debido a las dificultades en la estandarización de las medidas de exposición y los niveles de hormonas en relación con el momento y la duración de la exposición. Para las hormonas tiroideas, los niveles son tan variables entre individuos que serían necesarias varias medidas en el mismo individuo para estimar un "punto de ajuste" con una precisión de 5%. Esta variabilidad conocida debe ser incorporada en los diseños de evaluación. La cuestión es si las correlaciones entre la exposición a contaminantes y varias medidas de la función endócrina son consistentes con los efectos sobre la salud de la población que están mediados por los efectos sobre la acción de la hormona. La complejidad subyacente de los datos es interpretada por algunos para indicar que no hay pruebas convincentes de que los compuestos químicos pueden interferir con la acción de la hormona tiroidea en los seres humanos. Considerando que existe una fuerte evidencia que vincula los niveles de hormonas tiroideas con resultados adversos, sobre todo en niños, enfoques precautorios son necesarios.

Hay una fuerte evidencia para concluir que las hormonas tiroideas juegan el mismo papel en el desarrollo del cerebro en animales y en seres humanos. Por lo tanto, los roedores son modelos útiles para ensayos de compuestos químicos con el fin de proteger a las poblaciones humanas de exposiciones adicionales. El conjunto actual de métodos de ensayo validados y medidas clínicas en humanos, sin embargo, considera solamente variaciones en los niveles de hormonas tiroideas y necesita ser mejorado para incluir cambios en la acción propia de la hormona. Esto significa que pueden haber relaciones no conocidas entre la exposición a disruptores tiroideos químicos y las medidas de la función tiroidea en humanos, pero en animales existe evidencia muy fuerte que indican que los químicos pueden interferir con la acción de la hormona tiroidea. Esto es especialmente cierto para los PCB.

Evidencias de la relación entre la exposición a los químicos y la disrupción de la hormona tiroidea en especies de vida silvestre han mejorado en la última década, especialmente en relación con la exposición a los retardantes de llama PBDE y a los PCB, pero otros compuestos químicos han sido estudiados de forma inadecuada. La fuerte evidencia que apoya el rol de los DE en la interrupción de la función tiroidea en la vida silvestre añade credibilidad a la hipótesis de que ésto podría ocurrir en los seres humanos.

La disrupción tiroidea ha sido reconocida en un marco conceptual por estar mal estudiada mediante los análisis químicos que figuran actualmente en la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE). Líneas genéticas de ratones están ahora ampliamente disponibles y podrían ayudar a aclarar los mecanismos por los que las exposiciones químicas pueden interferir con la acción de la hormona tiroidea.

Neurodesarrollo: No es muy apreciado que las hormonas juegan muchos papeles críticos en el desarrollo neurológico, incluyendo los circuitos neuroendócrinos que controlan el comportamiento y la fisiología sexo-específicas, y por lo tanto que los DE podrían causar una serie de condiciones de comportamiento y trastornos psiquiátricos que son evidentes en las sociedades. Suficientes datos indican que la exposición intrauterina a los DE afecta la cognición en estudios realizados en animales y datos limitados indican que las conductas de dimorfismo sexual también se ven afectadas. Aunque se han desarrollado algunas directrices de ensayo de neurotoxicidad durante el desarrollo, no hay actualmente estrategias de ensayo en químicos que requieran una evaluación de la capacidad de éstos de producir tales efectos.

Hay datos suficientes en población humana para concluir que altas exposiciones al disruptor tiroideo PCB durante el desarrollo fetal (por ejemplo, niños cuyas madres comieron pescado contaminado del lago Michigan o en el Yu-Cheng, o "enfermedad del aceite", niños nacidos de madres expuestas a PCB) o a DE potenciales, como plomo y mercurio, están vinculados a problemas cognitivos generales y alteraciones en el comportamiento sexual. Incluso exposiciones relativamente bajas, están asociados con función cognitiva reducida. Las observaciones más consistentes son con el deterioro del funcionamiento ejecutivo, seguido por la velocidad de procesamiento, la capacidad verbal, reconocimiento visual y la memoria. El TDAH se encuentra sobrerrepresentado en los niños cuyas madres tuvieron niveles bajos de tiroxina en el primer trimestre del embarazo y en poblaciones con elevada exposición a plaguicidas organofosforados, todavía encontrado en algunas poblaciones. Casi no hay información sobre los efectos de las mezclas de disruptores neuroendócrinos, aunque sabemos que coexisten en los tejidos humanos. Los datos disponibles sugieren efectos aditivos de diferentes compuestos químicos.

Los estudios de la fauna expuesta proporcionan información importante sobre los niveles de exposición, efectos tempranos subclínicos y neurotoxicidad clínica de los DE, ya que los mecanismos, efectos subyacentes y los resultados de la exposición suelen ser similares a los de los humanos. Existen datos que muestran efectos sobre el crecimiento, el desarrollo y el comportamiento de la fauna para algunos PCB y mercurio, pero son escasos o no existen para otros DE.

Cánceres relacionados con hormonas: A pesar de una gran cantidad de investigaciones, las causas de la mayoría de los cánceres hormonales son un misterio. Es claro que se requieren hormonas para el crecimiento de los tejidos cancerosos, pero su participación en las primeras etapas de la carcinogénesis, quizás a través de efectos epigenéticos, no está clara. Los estudios con animales muestran ahora que la exposición a hormonas (sintéticas o naturales) o DE (por ejemplo PCB, PBDE, dioxinas, algunos plaguicidas organoclorados, BPA) durante el desarrollo temprano de algunas glándulas endócrinas (por ejemplo, mama, endometrio, próstata) pueden alterar su desarrollo, quizás a través de efectos sobre células madre, con posibles consecuencias para la susceptibilidad al cáncer. En algunos casos, el cáncer ha sido comprobado en estos animales. En la glándula tiroidea, la existencia de células madre ha sido planteada bajo hipótesis, pero no demostrada. Aunque se ha probado que diversos químicos causan cáncer de tiroides en animales, la comprensión actual de cáncer de tiroides no se vincula a un mecanismo endócrino.

Estudios mal diseñados y contradictorios han surgido, hasta hace muy poco, por falta de conocimiento de que las exposiciones deben considerar mezclas y deben ser medidos antes de que el cáncer se manifieste, de ser posible durante el desarrollo fetal, en muchos casos. Esto significa que, a pesar de la creciente evidencia de que las hormonas son factores de riesgo de varios tipos de cáncer endócrino, pocos estudios epidemiológicos han demostrado vínculos con los DE. Para el cáncer de mama, la evidencia más convincente parece venir de las asociaciones con los DE carentes de actividad estrogénica, como las dioxinas y furanos, para los que existen pruebas suficientes. Para el cáncer de endometrio y de ovario, muy pocos estudios se han llevado a cabo, y los que existen son contradictorios. Para el cáncer de próstata, existe suficiente evidencia de una asociación con la exposición a mezclas de plaguicidas en prácticas agrícolas y durante la fabricación de plaguicidas, así como la exposición al cadmio y al arsénico, mientras que la evidencia es conflictiva para una asociación con la exposición a PCB y organoclorados. Muchos de los plaguicidas son inhibidores de la acetilcolinesterasa, que también interfieren con la conversión metabólica de las hormonas. Una gran variedad de compuestos químicos no han sido investigados en absoluto. Para el cáncer de tiroides, estudios limitados indican tasas más altas en los aplicadores de plaguicidas, aunque algunos de ellos también se derivan de la carencia de yodo en dichas personas.

El mismo tipo de cáncer de órganos endócrinos, en particular los órganos reproductores, también se encuentra en especies silvestres (varias especies de mamíferos marinos e invertebrados) y en animales domésticos. En la vida silvestre, los tumores endócrinos tienden a ser más comunes en los animales que viven en las regiones contaminadas que en aquellos que habitan en ambientes más

prístinos.

Hay muchas deficiencias en las metodologías de ensayos regulatorios para los DE. Cepas de roedores creados para pruebas carcinogénicas no se desarrollaron como modelos para la demostración del cáncer de mama; un carcinógeno mamario animal puede ser un carcinógeno humano, pero no necesariamente siendo la mama humana el órgano objetivo. Otras cepas de ratas que no se usan rutinariamente en ensayos de laboratorio serían más adecuadas para las pruebas, pero hasta ahora se han utilizado solamente para muy pocos compuestos químicos.

Trastornos suprarrenales: Numerosos químicos, principalmente los COP, que pueden afectar la estructura y la función suprarrenal se han descrito mediante ensayos in vitro, pero no hay estudios que hayan investigado asociaciones entre DE con la secreción de la hormona suprarrenal en humanos. Pocos estudios se han llevado a cabo en animales de laboratorio. La gran mayoría de los compuestos químicos existentes en el comercio no han sido testeados.

Trastornos óseos: Está bien establecido que el hueso es un tejido objetivo para los estrógenos, los cuales afectan la mineralización ósea y maduración. Sin embargo, existe muy poca evidencia para efectos de los DE sobre estos procesos, salvo en casos accidentales con alta exposición a hexaclorobenceno, PCB y dibenzofuranos policlorados y en personas que han comido pescado contaminado del Mar Báltico.

Trastornos metabólicos: El control del metabolismo involucra muchos componentes del sistema endócrino, incluidos los tejidos adiposos, cerebro, músculo esquelético, hígado, páncreas, la glándula tiroidea y tracto gastrointestinal. En la actualidad hay datos en animales que muestran que la exposición embrionaria a DE per se o potenciales (por ejemplo tributilestano, BPA, algunos plaguicidas organoclorados y organofosforados, plomo, ácido perfluorooctanoico, ftalatos) conduce a la alteración del metabolismo del colesterol, posible aumento de peso y a la diabetes tipo 2 en la edad adulta. No hay datos convincentes en animales que vinculen la exposición a químicos con la diabetes tipo 1, aunque algunos químicos pueden afectar la función de las células beta productoras de insulina en el páncreas, incluyendo BPA, PCB, dioxinas, arsénico y algunos ftalatos. Muchos de estos químicos son también inmunotóxicos en modelos animales, por lo que es plausible que puedan actuar a través de ambos mecanismos inmunes y endócrinos para causar la diabetes tipo 1. El síndrome metabólico también puede resultar de la exposición a químicos, aunque han habido pocos estudios de éste.

Existen datos epidemiológicos limitados para apoyar la idea de que la exposición a DE durante el embarazo pueda afectar el aumento de peso en los recién nacidos y los niños. Además, datos

epidemiológicos escasos muestran que la exposición de adultos a determinados DE (principalmente los COP, arsénico y BPA) están asociados con la diabetes tipo 2, pero no existen datos para la diabetes tipo 1, no hay pruebas suficientes de los mecanismos endócrinos y tampoco existen estudios suficientes de esta área en general.

Trastornos inmunitarios: Cada vez es más claro que los DE probablemente juegan un papel en el aumento de los trastornos inmunológicos en los humanos y la vida silvestre. Muchos desórdenes inmunológicos se encuentran vinculados con el sistema endócrino, la interrupción de vías endócrinas específicas puede perturbar la respuesta inmunológica adecuada, pudiendo causar alergias, endometriosis, trastornos óseos, enfermedad tiroidea autoinmune y cánceres inmunes. Ello es porque los sistemas inmunes y endócrinos están conectados íntimamente a través de la diafonía entre ciertos receptores hormonales y vías de señalización del sistema inmune. Actualmente datos suficientes apoyan el papel de receptor de lípidos X (LXR) y el receptor de esteroides y xenobióticos (SXR) en la regulación de la proliferación de glóbulos blancos, y hay información que vincula la inflamación, la disfunción inmune y cánceres inmunes con DE.

Varios estudios con animales han demostrado la activación o represión de las vías de señalización de los receptores implicados en las interacciones immuno- endócrinas por plaguicidas organoclorados, PCB, compuestos orgánicos de estaño, alquiflenoles, ftalatos, atrazina y BPA. Evidencia experimental y epidemiológica limitada sugiere que algunos PCB, estrógenos, atrazina y ftalatos son inmunotóxicos durante el desarrollo, causando un mayor riesgo de trastornos inflamatorios y autoinmunes. Hay vínculos fuertes, apoyados por estudios en animales, entre exposición a los ftalatos y la creciente incidencia de asma. Mecanismos endócrinos son muy plausible, pero no siempre son probados o investigados. En conjunto, estas nuevas perspectivas subrayan la necesidad crítica para entender mejor cómo los DE afectan la función normal inmune y los trastornos inmunitarios y cómo las ventanas de exposición pueden afectar la incidencia de enfermedades (sobre todo para enfermedades respiratorias infantiles).

Exposición a DE de humanos y vida silvestre:

Actualmente existe mucho más conocimiento sobre la exposición a los DE que hace 10 años. Esto se aplica a la diversidad de los químicos implicados como DE, las vías de exposición y los niveles en los seres humanos y la vida silvestre. Como ejemplos, los retardantes de llama bromados fueron mencionados brevemente y los compuestos perfluorados no aparecieron en absoluto cuando el documento sobre DE fue elaborado hace 10 años (IPCS, 2002). Además de esto, hay ahora muchos más DE encontrados en los seres humanos y la vida silvestre. Los mensajes más relevantes en relación con la exposición a los DE se resumen a continuación.

A diferencia de hace 10 años, ahora se entiende

mejor que los seres humanos y la vida silvestre están expuestos a muchos más DE que sólo los COP. Los DE son químicamente muy diversos, principalmente hechos por el hombre y se utilizan en una amplia gama de materiales y mercancías. Los DE están presentes en los alimentos, naturaleza (fauna) y los seres humanos. También pueden formarse como productos de degradación de otros compuestos químicos antropogénicos en el medio ambiente, en los seres humanos, la vida silvestre y las plantas. Los seres humanos y la vida silvestre están expuestos a múltiples DE al mismo tiempo, y hay preocupación justificada de que diferentes DE pueden actuar juntos y dar lugar a un aumento del riesgo de efectos adversos sobre la salud humana y la vida silvestre. La exposición a los DE se produce durante períodos vulnerables del desarrollo humano y la vida silvestre, desde la fertilización y a través del desarrollo del feto, así como a través de la lactancia, lo cual plantea especial preocupación. Los niños pueden tener exposiciones más altas debido a sus actividades de mano a la boca y una mayor tasa metabólica.

En este momento, solamente un estrecho espectro de químicos y algunas clases de DE son analizados, lo que representa la "punta del iceberg". Se necesitan evaluaciones más completas de la exposición humana y la vida silvestre a diversas mezclas de DE. Debe ser una prioridad mundial desarrollar las capacidades para medir cualquier DE potencial. Idealmente, un "exposoma", o un mapa muy detallado de las exposiciones ambientales que pueden ocurrir a lo largo de toda la vida, debe ser creado. Nuevas fuentes de exposición a DE, además de los alimentos, han sido identificadas e incluye los ambientes interiores, reciclaje de productos electrónicos y basureros (estos últimos de especial interés para los países en desarrollo y países con economías en transición). No todas las fuentes de exposición a DE son conocidas debido a la falta de la obligación de declarar los constituyentes químicos en los materiales y bienes de consumo.

Hay un transporte global de DE a través de procesos naturales (corrientes oceánicas y aire), así como a través del comercio, lo que lleva a la exposición de los humanos y la vida silvestre a los DE en todo el mundo. Monitoreo espacial y temporal es fundamental para la comprensión de las tendencias y los niveles de exposición. Este seguimiento debe incluir los tejidos de seres humanos y la vida silvestre (representando un rango de especies), así como el agua u otros compartimentos ambientales para capturar los DE menos persistentes. Los niveles en los seres humanos y la vida silvestre están relacionados con la cantidad del químico que se utiliza. La prohibición de varios contaminantes orgánicos persistentes ha dado lugar a la disminución de los niveles ambientales y en el cuerpo humano. Por el contrario, cada vez hay más niveles de DE nuevos, tales como compuestos de perfluoro alquilo y reemplazos para compuestos prohibidos como los retardantes de llama bromados.

14. Observaciones finales

Los DE tienen la capacidad de interferir con el desarrollo y la función de tejidos y órganos, y por lo tanto pueden alterar la susceptibilidad a diferentes tipos de enfermedades durante toda la vida. Esta es una amenaza global que necesita ser resuelta.

Progreso

Estamos empezando a comprender que un gran número de enfermedades no transmisibles tienen su origen durante el desarrollo y que los factores ambientales interactúan con nuestro bagaje genético para aumentar la susceptibilidad a una variedad de enfermedades y trastornos. También está claro que uno de los factores de riesgo ambientales importantes para la enfermedad endócrina es la exposición a los DE durante el desarrollo. Asimismo, se desprende de los estudios en humanos, que estamos expuestos a tal vez cientos de compuestos químicos ambientales en un momento dado. Actualmente, a nivel mundial, es prácticamente imposible poder examinar una población no expuesta. Las tendencias globales indican una creciente imposición de ciertas enfermedades endócrinas en el que los DE estén probablemente jugando un papel importante, y las futuras generaciones también podrían verse afectadas.

Los avances en nuestra comprensión de los DE se han basado principalmente en la información derivada de estudios en las regiones desarrolladas. Al igual que en 2002, todavía existe una importante falta de datos de grandes partes del mundo, en particular de África, Asia y América Central y del Sur.

Necesidades futuras

Una mejor información sobre cómo y cuándo actúan los DE se necesita para reducir las exposiciones durante el desarrollo y prevenir la ocurrencia de enfermedades. Un claro ejemplo del éxito de la prevención primaria a través del control de la exposición es el plomo. Hemos identificado las siguientes necesidades para aprovechar los conocimientos actuales de forma de mejorar la salud humana y de la vida silvestre mediante la prevención de las enfermedades inducidas por factores ambientales.

A. Fortalecimiento del conocimiento sobre los DE: Es fundamental ir más allá de la sistemática existente, un compuesto químico a la vez, una enfermedad a la vez, el enfoque de dosis única utilizado actualmente por los científicos en estudio de modelos en animales, seres humanos o vida silvestre. La comprensión de los efectos de las mezclas de compuestos químicos a las que los seres humanos y la vida silvestre están expuestos es cada vez más importante. La evaluación de la acción de

los DE por los científicos necesita tener en consideración las características del sistema endócrino que están siendo interrumpidas, incluyendo la especificidad tisular y las ventanas sensibles a la exposición a lo largo de toda la vida. Si bien existen diferentes perspectivas sobre la importancia de los efectos de dosis bajas y curvas de dosis-respuesta no monótonas para los DE, su resolución es primordial para determinar si los protocolos de prueba actuales son suficientes para identificar los DE. Se necesitan esfuerzos interdisciplinarios que combinen el conocimiento de la fauna, animales de experimentación y estudios en humanos para proporcionar un enfoque más holístico para la identificación de los compuestos químicos que son responsables de la mayor incidencia de enfermedades relacionadas con el sistema endócrino y su disfunción. Los DE conocidos pueden no ser representativos de la gama de estructuras y propiedades moleculares pertinentes, debido principalmente a un enfoque demasiado estrecho sobre los químicos halogenados particularmente en muchas evaluaciones de exposición y pruebas de los efectos de alteración endócrina. Por lo tanto, se necesita investigación para identificar otros posibles DE. La alteración endócrina ya no se limita a las vías estrogénica, androgénica y de tiroideas. Los químicos también interfieren con el metabolismo, el almacenamiento de grasa, desarrollo de los huesos y el sistema inmunológico, y esto sugiere que todos los sistemas endócrinos pueden y serán afectados por DE. En conjunto, estas nuevas perspectivas subrayan la necesidad crítica para adquirir una mejor comprensión del sistema endócrino, para determinar cómo afectan los DE a la función endócrina normal, cómo las ventanas de exposición pueden afectar la incidencia de enfermedades (especialmente las enfermedades respiratorias en la infancia) y cómo estos efectos pueden ser transmitidos a las generaciones venideras.

Además, se necesitan nuevos enfoques para examinar los efectos de las mezclas de disruptores endócrinos en la susceptibilidad y etiología de la enfermedad, ya que el examen de un disruptor endócrino a la vez es probable que subestime el riesgo combinado de la exposición simultánea a varios disruptores endócrinos. La evaluación de los efectos en la salud humana debido a los DE tiene que incluir los hallazgos por exposición a mezclas de químicos en una misma enfermedad, así como los efectos de la exposición a un solo compuesto químico en múltiples enfermedades. Ya que los estudios en humanos, si bien son importantes, no pueden demostrar causa y efecto, es fundamental el desarrollo de datos causa y efecto en modelos animales para apoyar los estudios en seres humanos.

B. Mejora en los ensayos de los DE: Sistemas de

ensayos validados y de testeo han sido desarrollados por varios gobiernos, y requiere mucho tiempo y esfuerzo para asegurar que estos sistemas funcionan correctamente. Dichos análisis incluyen resultados tanto in vitro como in vivo en varias especies, entre las que se encuentran peces, anfibios y mamíferos. También se están explorando nuevos enfoques mediante el cual baterías de análisis de alto rendimiento in vitro están siendo investigadas por su capacidad para predecir toxicidad, los resultados podrían ser utilizados en la identificación de peligros y evaluación de riesgos potenciales. Estos nuevos enfoques son importantes teniendo en cuenta el número de compuestos químicos para los que no existe información, y dichos ensayos de alto rendimiento pueden proporcionar importante información, aunque quizás incompleta. Un desafío adicional para avanzar es que la investigación de los DE durante la última década ha puesto de manifiesto las complejas interacciones de algunos compuestos químicos con los sistemas endócrinos, que pueden escapar a la detección en los sistemas de ensayo validados actuales. Por último, será importante desarrollar evidencias científicas de peso que permitan la consideración efectiva de la investigación en todos los niveles, desde los datos mecanicistas in vitro, a los datos epidemiológicos humanos.

C. Reducción de las exposiciones y con ello la vulnerabilidad a las enfermedades: Es imperativo conocer la naturaleza de los DE a los que los seres humanos y la vida silvestre están expuestos, junto con información sobre sus concentraciones en sangre, placenta, líquido amniótico y otros tejidos, a lo largo de la vida, de sexos, etnias (o especies de la vida silvestre) y regiones. Actualmente existen muchos vacíos de información con respecto a lo que se encuentra en los tejidos humanos y la vida silvestre, más aún para los países en desarrollo y con economías en transición, y de los químicos que son menos bioacumulativos en el cuerpo. Registros a largo plazo que ayuden a entender cambios en la exposición existen sólo para los COP y sólo para unos pocos países.

Además, existe la necesidad de seguir ampliando la lista de químicos examinados actualmente de forma de incluir aquellos contenidos en materiales y mercancías, así como subproductos químicos; es imposible evaluar la exposición sin conocer los químicos objetivo. Se necesitan mediciones integrales de todos los eventos de exposición a lo largo de la vida, en lugar de biomonitorio en puntos específicos de tiempo, y ello requiere de muestreo longitudinal, en particular durante las etapas críticas de la vida, tales como el desarrollo fetal, primera infancia y los años reproductivos.

La vida silvestre y los seres humanos están expuestos a una amplia variedad de DE que difieren mucho en sus propiedades físicas y químicas. Además, estos compuestos están generalmente presentes en concentraciones traza en matrices complejas y requieren métodos analíticos altamente selectivos y sensibles para su medición. La amplia

gama de diferentes clases de compuestos requiere una variedad de enfoques y técnicas de análisis, por lo que es un reto el comprender los diferentes compuestos químicos en el medio ambiente y en los tejidos humanos y la vida silvestre. Hay una creciente necesidad de desarrollar nuevas técnicas analíticas y enfoques para priorizar la evaluación de los DE. Existe un transporte global de DE a través de procesos naturales (corrientes oceánicas y aire), así como el comercio, lo que lleva a exposiciones en todo el mundo. Nuevas fuentes de exposición a los DE, además de los alimentos, han sido identificadas e incluye los ambientes interiores, el reciclaje de productos electrónicos y vertederos (especialmente preocupante en los países en desarrollo y con economías en transición). Las fuentes y vías de exposición a los DE necesitan de mayor investigación.

D. Identificación de químicos activos a nivel endócrino: La identificación de compuestos químicos con acción potencial de alteración del sistema endócrino entre todos los químicos utilizados y liberados en el mundo es un gran reto, y es probable que estemos evaluando actualmente sólo la "punta del iceberg". Es posible rastrear los compuestos químicos de alto volumen de producción, pero que no es el caso de los numerosos aditivos y químicos de proceso. Añadiendo en gran medida a la complejidad y al número de químicos en el ambiente, se encuentran los compuestos desconocidos o de producción no intencional que se forman durante la fabricación de productos químicos, los procesos de combustión y por medio de transformaciones ambientales. Mientras que los ingredientes activos en productos farmacéuticos y plaguicidas tienen que ser documentados en la formulación final, ello no es el caso en químicos contenidos en artículos, materiales y bienes. Productos de higiene personal y cosméticos requieren declaraciones de sus ingredientes, y el número de compuestos químicos aplicados en este ámbito se encuentra en los miles. Muchas fuentes de DE no se conocen debido a la falta de declaraciones de constituyentes químicos en productos, materiales y bienes. Tenemos que saber de dónde están viniendo las exposiciones.

E. Creación de ambientes propicios para los avances científicos, la innovación y la prevención de enfermedades: La exposición a los DE y sus efectos sobre la salud humana y la vida silvestre son un problema global que requiere soluciones globales. Se necesitan más programas que fomenten la colaboración y el intercambio de datos entre los científicos y entre los organismos gubernamentales y países. Para proteger la salud humana de los efectos combinados de la exposición a los DE, la mala nutrición y las malas condiciones de vida, existe la necesidad de desarrollar programas y colaboraciones entre los países desarrollados y aquellos en desarrollo o con economías en transición. También se necesita estimular nuevos enfoques de adaptación que rompan las barreras institucionales y científicas tradicionales y estimulen el trabajo científico en equipos interdisciplinarios y multidisciplinarios.

F. Métodos para evaluar la evidencia: Actualmente no hay un sistema ampliamente acordado para evaluar la solidez de las pruebas de las asociaciones entre la exposición a compuestos químicos (incluyendo los DE) y los resultados adversos en la salud. También se carece de una metodología transparente. La necesidad de desarrollar mejores enfoques para evaluar la solidez de las pruebas, junto con la mejora de los métodos de evaluación de riesgos, es ampliamente reconocida. Los métodos para sistematizar la ciencia en evidencia para la toma

de decisiones, ha sido desarrollada y validada en escenarios clínicos. Sin embargo, debido a las diferencias entre las ciencias ambientales y de salud clínica, el contexto entre la evidencia y la toma de decisión de estos métodos no son aplicables a la exposición a contaminantes ambientales, entre ellos los DE. Para hacer frente a este desafío, será necesario explotar nuevos enfoques metodológicos. Es esencial evaluar las asociaciones entre las exposiciones a DE y los resultados encontrados en la salud por métodos en los cuales el concepto de prueba se encuentra aún en desarrollo.

15. Referencias

- Chen D, Hale RC (2010). A global review of polybrominated diphenyl ether flame retardant contamination in birds. *Environment International*, 36:800–811.
- Diamanti-Kandarakis E et al. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 30(4):293–342.
- European Environment Agency (2012). The impacts of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments—The Weybridge+15 (1996–2011) report. Copenhagen, Denmark, European Environment Agency, 112 pp. (Technical Report No. 2/2012).
- Helm D (2007). Correlation between production amounts of DEHP and daily intake. *Science of the Total Environment*, 388:389–391.
- Henny CJ et al. (2010). North American osprey populations and contaminants: historic and contemporary perspectives. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*, 13(7–8):579–603.
- Houde M et al. (2011). Biological assessment and biomagnification of polyfluoroalkyl acids (PFAAs) in aquatic ecosystems: an updated review. *Environmental Science and Technology*, 45(19):7962–7973.
- IPCS (2002). Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva, Switzerland, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety.
- Kortenkamp A et al. (2011). State of the art assessment of endocrine disruptors. Final report. European Commission, Directorate-General for the Environment (Project Contract No. 070307/2009/550687/SER/D3).
- Krahn MM et al. (2007). Persistent organic pollutants and stable isotopes in biopsy samples (2004/2006) from Southern Resident killer whales. *Marine Pollution Bulletin*, 54(12):1903–1911.
- Prüss-Üstün A, Corvalán C (2006). Analysis of estimates of the environmentally attributable fraction, by disease. Chap. 5 in: Preventing disease through healthy environments: towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva, Switzerland, World Health Organization (http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease/en/, accessed 10 November 2011).
- Rayne S et al. (2004). PBDEs, PBBs, and PCNs in three communities of free-ranging killer whales (*Orcinus orca*) from the northeastern Pacific Ocean. *Environmental Science and Technology*, 38(16):4293–4299.
- Richiardi L et al. (2004). Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 13(12):2157–2166.
- Rolland et al. (2012). Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26 609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Journal of human reproduction*. Dec 4. [Epub ahead of print].
- Ross PS et al. (2000). High PCB concentrations in free-ranging Pacific killer whales, *Orcinus orca*: effects of age, sex and dietary preference. *Marine Pollution Bulletin*, 40(6):504–515.
- Ross PS et al. (2012). Declining concentrations of PCBs, PBDEs, PCDEs and PCNs in harbor seals from the Salish Sea. *Progress in Oceanography*, in press.
- Skakkebaek NE et al. (2011). The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(10):3056–3058.
- UNEP/WHO (2012). State of the science of endocrine disrupting chemicals—2012. Geneva, Switzerland, United Nations Environment Programme/World Health Organization.
- Zhang P et al. (2010). Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(3):293–301.



Los Disruptores Endócrinos
tienen muchas fuentes

