

Compuestos químicos alteradores endocrinos

Luis Lagoma Lorén

Centro Nacional de Nuevas Tecnologías, INSHT

Este artículo se centra en las consecuencias que tienen algunos productos químicos utilizados por el hombre en el medioambiente, en los animales y en su propia salud. Consecuencias que en la mayoría de los casos son irreversibles, y que, incluso años después de la actuación de dichos compuestos, no se ha podido concretar el alcance final que tendrá su utilización.

Introducción

Se han realizado diversos estudios que han permitido relacionar diversas patologías, tanto en animales como en los seres humanos, con la exposición a contaminantes medioambientales que podría afectar a su sistema endocrino.

Estos contaminantes, capaces de actuar sobre el sistema endocrino, reciben el nombre de **alteradores endocrinos**.

El Programa Internacional de Protección a los Productos Químicos, con la participación de la OMS, PNUMA y DIT, ha acordado una serie de definiciones:

- **Alteradores endocrinos:** Sustancias exógenas, o combinaciones de ellas, que alteran las funciones del sistema endocrino y, por tanto, tienen efectos perjudiciales para la salud de organismos intactos, su prole o partes de su población.
- **Alteradores endocrinos potenciales:** Sustancias exógenas o combinaciones de ellas con propiedades susceptibles de producir alteraciones endocrinas en organismos intactos, su prole o partes de su población.

Los alteradores endocrinos están presentes en todos los ámbitos de nuestra

vida, así los podemos encontrar en muchos productos de uso común: resinas, plásticos, pesticidas, detergentes, cosméticos, fragancias..., y también en la actividad laboral.

Exposición a alteradores endocrinos

La exposición a compuestos químicos, con actividad hormonal, no afecta por igual a todos los individuos expuestos. Se cree que la exposición uterina tiene consecuencias de una gran magnitud que no son fáciles de sospechar en individuos adultos.

Una característica común en muchos alteradores endocrinos es su carácter lipofílico. Se ha observado presencia de estas sustancias en tejido adiposo, suero, leche, quistes mamarios, cordón umbilical, hígado y pulmón.

Los alteradores endocrinos, que no son persistentes, actúan durante cortos períodos de tiempo, en momentos críticos del desarrollo, desapareciendo del organismo con facilidad.

Los alteradores endocrinos persistentes se acumulan en el organismo de las personas expuestas pudiendo actuar posteriormente al momento crítico de la exposición.

Para establecer la relación entre exposición a alteradores endocrinos y fre-

cuencia de presentación de alteraciones de la salud humana se precisan estudios clínico-epidemiológicos.

El desarrollo de esta metodología plantea una serie de problemas en el sentido de que la **medida de la exposición a alteradores endocrinos** es, cuanto menos, compleja debido a una serie de factores:

- a. La información sobre la producción, uso y aplicaciones de los compuestos incluidos bajo esta denominación es muy escasa.
- b. No se dispone de pruebas adecuadas para su identificación y categorización, ya que se han desarrollado para actividades hormonales estrogénicas y androgénicas.
- c. La medida de compuestos químicos, de forma aislada, puede que no dé la información deseada sobre el efecto biológico a investigar.
- d. El listado de alteradores endocrinos se actualiza periódicamente, de tal manera que no puede decirse que sea definitiva.

A la hora de estudiar la relación existente entre exposición a alteradores endocrinos con **dosis-respuesta**, conviene previamente hacer una serie de reflexiones:

1ª. Los alteradores endocrinos pueden no presentar una única relación dosis - respuesta a una misma exposición y puede ocurrir tras períodos de latencia prolongados (varios años).

2ª. La exposición de las personas no es a una única sustancia sino, en la mayoría de las ocasiones, a un conjunto de las mismas, pudiendo interactuar entre ellas ya sea inhibiendo sus efectos, ya potenciándolos, ya sumándolos.

3ª. La acción hormonal, derivada de la exposición, dependerá de la cantidad adecuada y concreta de la hormona y de su momento preciso. Hay que tener presente, además, que los efectos variarán dependiendo de la edad y sexo de las personas expuestas.

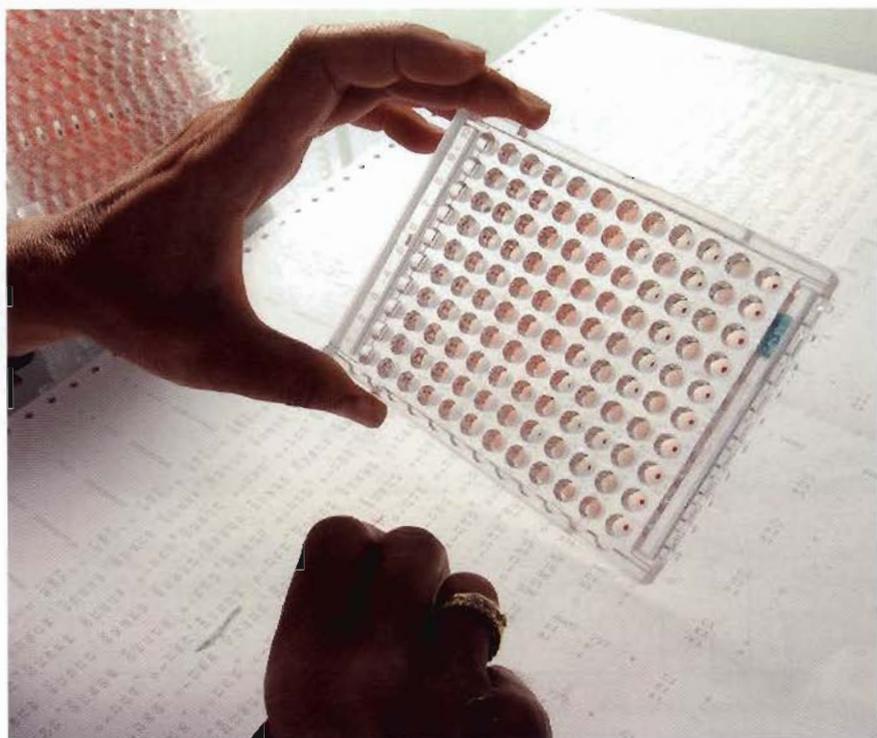
4ª. Existe un problema añadido, en este caso de exposición global, relativo a la capacidad que presentan los contaminantes para ser transportados por diversos medios (aire, agua, alimentos), así como la capacidad de depositarse en zonas localizadas a muchos kilómetros de distancia del lugar en donde se originaron.

5ª. La determinación del periodo de exposición para los alteradores endocrinos se ve dificultada por la capacidad de muchos de ellos de bioacumularse (Gráfico 1).

Género y alteración endocrina

Las mujeres no son las únicas afectadas por la exposición a los alteradores endocrinos, también los hombres presentan riesgos, pero en el caso de las mujeres se dan una serie de características propias o específicas, tanto en los daños potenciales como en los factores biológicos o sociales de su exposición (vinculados respectivamente al sexo y al género):

- Se sospecha que distintos **daños a la salud de las mujeres** pueden estar



■ Gráfico 1 ■

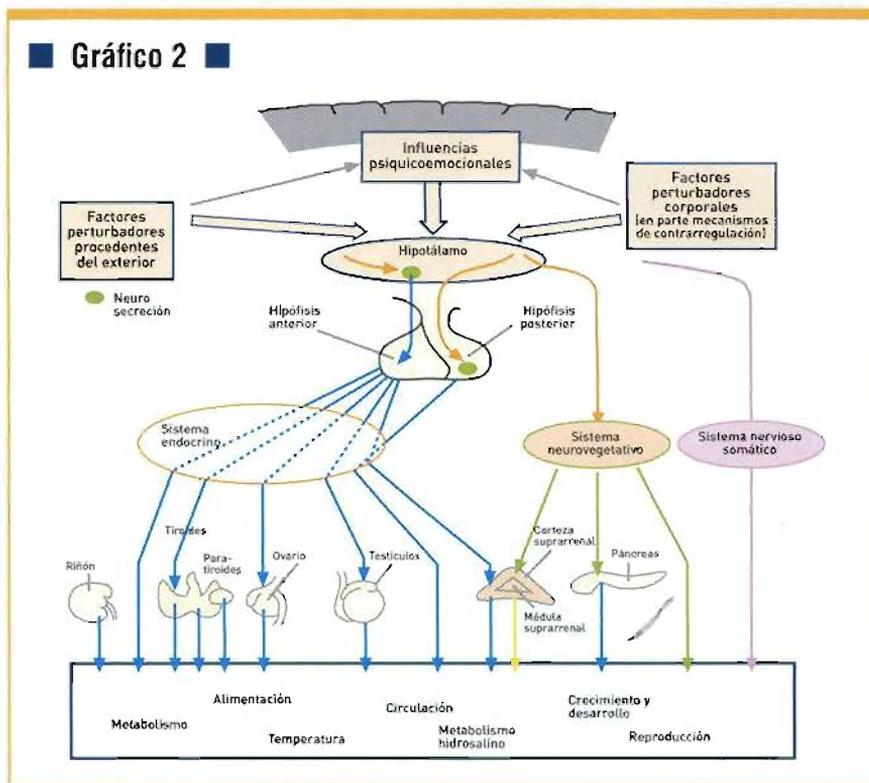


relacionados con los alteradores endocrinos, entre otros se ha correlacionado la exposición de trabajadoras a disolventes con la reducción de la fertilidad, el riesgo de cáncer de mama y la exposición a pesticidas organoclorados, y varios estudios proporcionan evidencias de una relación entre la exposición a dioxinas y la endometriosis. También ciertas alteraciones del ciclo menstrual y la edad de menarquía y menopausia podrían verse influenciadas por la exposición, laboral y extralaboral, a sustancias alteradoras del sistema hormonal. La especificidad en los daños a la salud conlleva la necesidad de estudios diferenciales, también en la vigilancia de la salud y el desarrollo

de indicadores adecuados (entre otros, los biomarcadores de efecto, para la capacidad reproductora masculina -producción y calidad de espermatozoides- están mucho más desarrollados que para la femenina).

- La **especificidad vinculada al sexo** viene referida a los factores biológicos diferenciales, como son el diferente contenido graso (la mayoría de los alteradores endocrinos son liposolubles), el diferente y complejo equilibrio hormonal de las mujeres, quienes pasan por distintas etapas (embarazo, lactancia, menopausia, ciclos menstruales) a lo largo de su vida, e incluso la diferencia en los procesos de detoxificación. Las diferencias biológicas relacio-

■ Gráfico 2 ■



nadas con el sexo apoyan fuertemente una distinta susceptibilidad a la acción tóxica de estos agentes. Así lo han demostrado estudios en animales de experimentación e investigaciones epidemiológicas.

Exposición dérmica y alteradores endocrinos

La piel es una de las vías de penetración más importantes para numerosos alteradores endocrinos.

El comportamiento de la piel como barrera es diferente en función de cada agente químico. Los diversos alteradores endocrinos tienen características físico-químicas diferentes y han de ser valoradas. Su peso molecular, liposolubilidad son factores muy importantes (Gráfico 2).

El flujo sanguíneo dérmico aumenta debido a la temperatura de la piel y este hecho favorece la penetración dérmica. Si la temperatura ambiente o corporal aumenta, la difusión del agua a través de la piel también aumenta.

El aumento de la temperatura ambiente permite que sea mayor el número de moléculas capaces de alcanzar la energía necesaria para atravesar el estrato córneo.

Una misma sustancia en diferentes condiciones de trabajo no va a constituir el mismo riesgo.

Los alteradores endocrinos pueden actuar en concentraciones bajísimas, por lo que debemos plantear conseguir la nula exposición de los trabajadores a estas sustancias.

Trabajo y alteradores endocrinos

Plaguicidas

Los plaguicidas pueden absorberse por vía dérmica, respiratoria y oral.

La piel es el órgano más expuesto. La vía dérmica se considera la más importante durante la mayoría de las situaciones de aplicación en el campo y probablemente representan un papel considerable

en la exposición de los trabajadores en plantas de formulación y otras situaciones laborales donde pueda existir una carga de plaguicidas en aire. Las diferentes partes de la piel son penetradas a distinta velocidad según el disolvente o material activo de que se trate. La penetración es más fácil si la piel está caliente o dañada, así como con las formulaciones líquidas o concentradas. Generalmente, los plaguicidas son absorbidos sin quemar la piel, sin irritación local, sin dolor y sin ninguna otra indicación de su penetración.

Dentro de los plaguicidas hay que hacer especial mención del **endosulfán** por ser uno de los plaguicidas más ampliamente utilizado en la agricultura española a pesar de estar prohibido en numerosos países.

Su presencia medioambiental es muy importante.

Dioxinas

Su denominación química es dibenzo-p-dioxinas. Se incluyen en este grupo, por la similitud de sus propiedades y efectos, siete dibenzodioxinas policloradas (PCDDs) y diez dibenzofuranos policlorados (PCDFs).

Las dioxinas no son productos fabricados a propósito por el hombre con fines prácticos. Estas sustancias se generan involuntariamente, como subproductos no deseados durante la fabricación de herbicidas, conservantes de madera, antisépticos, pesticidas, productos de papel, etc., o durante reacciones químicas fuera de control.

Puede haber exposición laboral a estos compuestos en el caso de accidentes industriales o tecnológicos (incendios, derrames, etc.), o por contacto.

Las fuentes principales de generación de dioxinas son la incineración de resi-

duos, las fábricas de pasta de papel que usan cloro o dióxido de cloro como agente blanqueante y la fabricación de PVC.

La exposición a dioxinas se relaciona con la aparición de cloracné hiperpigmentación, alteración de la función hepática y metabolismo lipídico, inmunosupresión, pérdida de peso, mayor incidencia de sarcomas y l. Hodgking. La causa del cloracné es posiblemente la interferencia de estos agentes químicos con la síntesis de la vitamina A en la piel. El cloracné es un síntoma constante cuando hay niveles altos de dioxinas en suero.

PCB (bifenilos policlorinados)

Son considerados productos peligrosos debido a su persistencia en el medio ambiente, por su capacidad de bioacumularse en las cadenas alimenticias, no degradar en el medio ambiente y causar efectos adversos en los organismos expuestos a estas sustancias, como es la alteración endocrina.

La exposición en el lugar de trabajo puede ocurrir durante la reparación y el mantenimiento de equipos que contienen PCB (principalmente los transformadores), accidentes, derrames, transporte de material o del equipo, o incendios.

Las principales rutas de ingreso al organismo son por vía respiratoria, con aire contaminado, y por vía dérmica, mediante el contacto directo con materiales contaminados con PCB.

Uno de los aspectos más preocupantes de estas sustancias es que, si se someten a temperaturas elevadas, como son incendios o recalentamiento de transformadores eléctricos, pueden convertirse en dioxinas y furanos.

Los PCB están presentes en todo medio ambiente y se piensa que pueden



tener efectos negativos sobre la salud humana en una magnitud mayor de lo que se pensaba, afectando a funciones hormonales del tiroides. Se sospecha que las consecuencias sobre la salud humana, derivadas de ser alteradores endocrinos, pueden ser importantes.

En el año 1996, la Comisión Europea requirió a los Estados miembros que estimasen las cantidades de PCB aún existentes y que elaborasen planes de actuación para conseguir su erradicación estableciéndose el año 2010 como fecha límite para que desaparezcan totalmente del mercado todos los PCB.

Hexaclorobenceno (HCB)

El hexaclorobenceno es un sólido blanco cristalino que no se encuentra de forma natural en el medio ambiente. Se forma como producto secundario durante la fabricación de otras sustancias químicas. También pueden generarse pequeñas cantidades durante la incineración de basura municipal.

Puede permanecer en el ambiente durante mucho tiempo ya que se degrada muy lentamente. No se disuelve fácilmente en el agua y puede acumularse en peces y en otros organismos acuáticos.

Podemos estar expuestos a hexaclorobenceno mediante alimentos contaminados, respirando niveles bajos en aire contaminado y trabajando en una fábrica

que lo usa o lo obtiene como subproducto. Los estudios en animales han demostrado que produce efectos adversos sobre la salud como daños en el hígado, el tiroides, el sistema nervioso, los huesos, los riñones, la sangre y los sistemas inmunitario y endocrino. También nos muestra que posiblemente cause efectos tóxicos en la reproducción humana.

Ftalatos

Los ftalatos son sustancias químicas usadas principalmente como plastificantes, para aportar flexibilidad a los plásticos. Algunas aplicaciones típicas son: envasado de alimentos, dispositivos médicos, juguetes y artículos de puericultura. Otros usos de los ésteres de ftalatos son: cables, film, laminados, tubos y perfiles, productos revestidos, revestimiento de nitrocelulosa, tintas, barnices, aditivos para caucho, látex, cementos y selladores, aditivos de aceites lubricantes, cosmética, etc.

Los ftalatos principalmente usados como plastificantes son: DEHP (dietilhexil ftalato), DINP (diisononil ftalato), DBP (dibutil ftalato), DIDP (diidodecil ftalato) y BBP (butilbenzil ftalato).

Varios ftalatos son alteradores endocrinos. Algunos causan daños en el hígado, los riñones y los testículos.

En pruebas realizadas en los laboratorios, se han relacionado anomalías del útero y reducción en la cantidad y calidad

■ **Tabla 2** ■ **Indicadores potenciales**

Edad de menarquía y menopausia
Parámetros del ciclo menstrual: longitud, alteraciones, etc.
Tiempo necesario para embarazos-infertilidad y subfertilidad
Disminución de la libido
Problemas durante embarazo y/o parto
Anomalías/malformaciones en hijos
Niveles hormonales

del esperma. Además, podrían dañar órganos como hígado, riñones y testículos.

Alquilfenoles

Estas sustancias se utilizan como detergentes industriales y en algunas pinturas y varios plásticos. Están presentes en el poliestireno modificado y en el cloruro de polivinilo (PVC). También se encuentran en textiles y cuero.

Experimentos en laboratorio confirmaron la actividad estrogénica de los alquilfenoles en especies animales y en humanos.

Son alteradores endocrinos y pueden dañar el sistema inmunológico.

Bisfenol A

El bisfenol A es un compuesto químico que lleva años empleándose de forma regular en la fabricación de numerosos productos plásticos gracias a su capacidad como estabilizante. Entre otros muchos, el bisfenol A se emplea en la fabricación de resinas epoxi, alquilfenoles, poliéster-estirenos y algunas resinas de poliéster.

Estos plásticos son habituales en envases para alimentos, botellas destinadas a bebés, envases plásticos retornables de zumos, leche y agua e incluso contenedores para microondas y utensilios de cocina.

Distintos estudios publicados en los últimos años han evidenciado la relación de

este compuesto con alteraciones del ciclo hormonal. Otros estudios han puesto de manifiesto la presencia de altas dosis de bisfenol A en sangre y cordón umbilical de mujeres embarazadas y han correlacionado su presencia con la aparición de anomalías en fetos y recién nacidos. También se ha correlacionado el compuesto con un incremento de cáncer de próstata y de mama y malformaciones reproductivas.

Actuaciones preventivas

- La primera de las actuaciones preventivas, tal como recoge la Estrategia Comunitaria en Alteradores Endocrinos [COM (1999) 706 final], es la aplicación del **principio de precaución**; en tanto en cuanto no se cubran las lagunas de conocimiento actuales relativas a la identificación y efectos de la exposición a alteradores endocrinos, el principio de cautela debe guiar la adopción de medidas preventivas reduciendo la exposición a los niveles más bajos posible.

- Ya que la perspectiva de género debe ser integrada en todas las acciones y políticas, más que una legislación específica en género y prevención, lo que se necesita es una revisión crítica del acervo existente y de su aplicación. Por ejemplo, la Directiva 92/85/CEE para la protección de mujeres embarazadas, que han dado a luz recientemente o en período de lactancia no cubre todos los riesgos ya que el daño puede haberse producido antes de que la mujer conozca su estado. Este punto es especialmente importante en el caso de

la exposición a alteradores endocrinos, donde diversos estudios demuestran que la etapa más peligrosa para el feto son las primeras semanas de desarrollo. Por ello, y en aplicación del artículo 25.2 de la Ley de Prevención de Riesgos Laborales [Ley 31/1995 de 8 de noviembre (BOE nº 269, de 10 de noviembre)] deben **evaluarse** los puestos de trabajo prestando atención específica a los **factores que puedan influir en la función reproductora**. Es, por tanto, un proceso que debe llevarse a cabo de manera previa al embarazo.

- El primer paso en la evaluación del riesgo potencial es la **identificación de las sustancias** con capacidad de actuar como alterador endocrino a las que pueda estar expuesta la trabajadora. Para esta identificación se puede acudir a los listados publicados en las sucesivas aplicaciones de la estrategia comunitaria.

- **Vigilancia salud.** Es difícil establecer la relación causa-efecto de los daños a la salud producidos por la exposición laboral a alteradores endocrinos. Esto es debido a varias causas, una de ellas es la dificultad en acceder a biomarcadores, accesibles y contrastados. Ya que uno de los efectos potenciales de los alteradores endocrinos son las alteraciones en el ciclo ovulatorio, uno de los indicadores de utilidad son los parámetros asociados a la menstruación y sus alteraciones: longitud del ciclo, duración, desaparición de la menstruación, etc... Asimismo, el control de determinadas hormonas relacionadas con las alteraciones de la fertilidad y del sistema endocrino puede resultar necesario, por ejemplo se ha descrito la asociación entre niveles bajos de hormona luteinizante (LH) y exposición laboral a hidrocarburos.

La tabla 2 muestra posibles indicadores:

- A otra escala se hace necesario que los estudios y **encuestas de las**

condiciones de trabajo incluidas en las políticas preventivas nacionales o regionales incluyan indicadores específicos relacionados con la salud reproductiva o daños específicos a la salud femenina.

La vigilancia de la salud de los trabajadores expuestos, sobre todo en los trabajadores sensibles, deberá ser cuidadosa, se deberá aplicar el principio de precaución y realizar una correcta y pormenorizada prevención de la exposición cutánea a estos agentes

Se deberán valorar todos los factores que puedan aumentar la absorción a través de la piel. Se evitará la exposición cuando exista algún tipo de dermatitis.

Es preciso realizar una **cuidadosa exploración cutánea** evitando todo tipo de dermatitis.

La medicina del trabajo, los dermatólogos y la sanidad en general deben estar alerta para la detección y observación de cualquier alteración de la salud en este campo.

Legislación europea sobre alteradores endocrinos

Se basa en la Directiva 67/548/CEE relativa a la clasificación, embalaje y etiquetado de sustancias peligrosas, siendo ésta la principal directiva de clasificación de sustancias basada en sus propiedades intrínsecas.

Directiva 88/739/CEE sobre clasificación, embalaje y etiquetado de preparados peligrosos.

Directiva 99/45/CEE, que amplía el ámbito de aplicación de la anterior a productos y preparados fitosanitarios considerados como peligrosos para el medio ambiente.

Se basa en tres etapas.

a) El punto básico de **identificación del peligro**. En este punto se determina la capacidad inherente de una sustancia, para causar efectos nocivos para la salud humana y el medio ambiente a partir de las propiedades intrínsecas de la sustancia.

b) Una segunda etapa, **evaluación del riesgo**, se basa en la identificación del peligro y la determinación de la exposición a la sustancia química.

c) Por último, la **gestión del riesgo** implicaría el desarrollo de la estrategia a seguir para reducir o eliminar el riesgo.

En el año 2001 la Comisión de las Comunidades Europeas promulgó la *"aplicación de la estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos - sustancias de las que se sospecha interfieren en los sistemas hormonales de seres humanos y animales"* COM [2001] 262 final.

Esto implica la adaptación o, en su caso, la modificación de los instrumentos legislativos de que actualmente dis-

pone la Unión Europea, sobre sustancias químicas y protección del consumidor, la salud y el medio ambiente, teniendo en cuenta las alteraciones endocrinas.

En el caso de España, aparecen reflejados estos compuestos en el **Documento de Límites de Exposición Profesional en España**, en el cual se especifica que existen una serie de sustancias utilizadas en la industria, la agricultura y los bienes de consumo de las que se sospecha que interfieren con los sistemas endocrinos de los seres humanos y de los animales y que son causantes de perjuicios para la salud como el cáncer, alteraciones del comportamiento y anomalías en la reproducción.

En el caso del ser humano, algunas vías posibles de exposición a alteradores endocrinos son la exposición directa en el lugar de trabajo o a través de productos de consumo como alimentos, ciertos plásticos, pinturas, detergentes y cosméticos, o indirecta a través del medio ambiente (aire, agua y suelo). [Estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos (sustancias de las que se sospecha interfieren en los sistemas hormonales de seres humanos y animales). Comisión de las Comunidades Europeas, COM [1999] 706 final, Bruselas 17.12.1999].

Los valores límites asignados a estos agentes no se han establecido para prevenir los posibles efectos de alteración endocrina, lo que debería considerarse a efectos de la vigilancia de la salud de los trabajadores. ●

■ Bibliografía ■

- Estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos. Comisión de las Comunidades Europeas, COM (1999) 706 final, Bruselas 17.12.1999.
- Aplicación de la estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos. Comisión de las Comunidades Europeas, COM (2001) 262 final, Bruselas 14.06.2001.

- Aplicación de la estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos. Comisión de las Comunidades Europeas, SEC (2004) 1372, Bruselas 28.10.2004.
- Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. The International Programme on chemical Safety (IPCS)
- Recursos en Internet de la Comisión Europea: http://ec.europa.eu/environment/endocrine/index_en.htm http://ec.europa.eu/research/endocrine/index_en.html