

Perspectivas en disrupción endocrina

N. Olea / M.F. Fernández / P. Araque / F. Olea-Serrano

Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Clínico. Universidad de Granada.

Correspondencia: Dr. Nicolás Olea. Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Clínico. Universidad de Granada. 18071 Granada
Correo electrónico: nolea@ugr.es

Recibido: 2 de enero de 2002.
Aceptado: 24 de enero de 2002.

(Perspectives in endocrine disruption)

Resumen

La descripción de alteraciones en la función reproductora de algunas especies de animales salvajes, junto a la demostración de la exposición humana y animal a sustancias químicas con actividad hormonal –agonista y antagonista– generó, hace dos décadas, lo que se conoce hoy día como hipótesis de disrupción endocrina. Se trata de un problema emergente de salud medioambiental que ha cuestionado algunos de los paradigmas en que se fundamenta el control y la regulación de uso de los compuestos químicos. La necesidad de incluir en los tests toxicológicos habituales nuevos objetivos de investigación, que se refieren específicamente al desarrollo y crecimiento de las especies y a la homeostasis y funcionalidad de los sistemas hormonales, ha venido a complicar tanto la evaluación de los nuevos compuestos químicos como la reevaluación de los existentes. Sus repercusiones sobre la reglamentación y el comercio internacional no se han hecho esperar y a ambos lados del Atlántico se han diseñado y establecido sistemas de cribado de disruptores endocrinos y se han desarrollado programas de investigación con objeto de cualificar y cuantificar los efectos adversos sobre la salud humana y animal y poder actuar con medidas de prevención.

Palabras clave: Disruptores endocrinos. Exposición medioambiental. Evaluación del riesgo.

Abstract

Two decades ago, reports of alterations in the reproductive function of some wild animal species and clear evidence of human and animal exposure to chemical substances with hormonal activity –agonist and antagonist– generated what is known now as the hypothesis of endocrine disruption. This is an emerging environmental health problem that has challenged some of the paradigms on which the control and regulation of the use of chemical compounds is based. The need to include in routine toxicology tests new research objectives that specifically refer to the development and growth of species and to the homeostasis and functionality of hormonal systems, has served to complicate both the evaluation of new compounds and the re-evaluation of existing ones. The repercussions on regulation and international trade have not taken long to be felt. On both sides of the Atlantic, screening systems for endocrine disruptors have been designed and established, and research programmes have been launched to characterise and quantify adverse effects on human and animal health and to develop preventive measures.

Key words: Endocrine disruptors. Environmental exposure. Risk assessment.

Introducción

Se ha sugerido como hipótesis que algunos efectos adversos sobre la salud humana y de poblaciones animales, como el incremento de determinados tipos de neoplasias, las malformaciones y disfunciones del aparato reproductor, algunas formas de neurotoxicidad o el fracaso en la respuesta inmune, podrían deberse a la exposición a sustancias químicas con capacidad de alterar el equilibrio hormonal. La evidencia de esta asociación, demostrada en la vida salvaje, ha generado el contexto doctrinal en el que se basa la hipótesis de la disrupción endocrina¹.

Es cierto que en humanos la exposición a disruptores endocrinos (DE) es un hecho bien demostrado,

sobre todo para aquellos compuestos químicos mimetizadores hormonales que han sido motivo de atención de investigadores por sus características particulares de lipofilidad y bioacumulación², pero las evidencias de una asociación entre exposición y enfermedad están siendo más reticentes. Miller y Sharpe³ enunciaron con gran acierto algunas de las razones que dificultan el establecimiento de una relación de causalidad: a) la baja potencia hormonal de los compuestos químicos señalados como DE, sobre todo cuando se compara con la potencia de las hormonas naturales; b) el desconocimiento absoluto del efecto combinado de estas sustancias químicas; c) las lagunas en el conocimiento de los mecanismos de acción de los DE sobre los distintos órganos diana, y d) el intento, con frecuencia asociado al fracaso, de asociar exposición a DE con en-

fermedades de causa multifactorial, de presentación transgeneracional, manifestadas, en muchos casos, en forma de fallo funcional de alguna actividad orgánica y de presentación tardía.

Los DE son sustancias químicas, exógenas al organismo animal o humano que tienen actividad hormonal o antihormonal y que, actuando como agonistas o antagonistas hormonales, pueden alterar la homeostasis del sistema endocrino. Debido a que los valores de hormonas circulantes varían en función de la edad, sexo o momento preciso de la medida, cualquier intento de estimación realista de las consecuencias de exposición a los DE debe tener presente el patrón hormonal de cada individuo y cómo pequeñas variaciones de la normalidad pueden afectar a la funcionalidad del sistema en su totalidad. De hecho, se ha hecho hincapié en la distinción entre disruptores endocrinos y disruptores endocrinos potenciales, reservándose esta segunda acepción para aquellos compuestos químicos en que se carece de información sobre los efectos en el animal intacto, a pesar de que la evidencia indique su actividad hormonal en ensayos *in vitro*⁴. Más recientemente, para hacerse eco de la dificultad en la definición de DE, el Comité de Expertos para Toxicología y Ecotoxicología y Medioambiente de la Unión Europea afirmaba que la disrupción endocrina no es un efecto toxicológico *per se* como pueda ser el cáncer o la alergia, sino una alteración del equilibrio hormonal que puede o no conducir a una alteración patológica⁵.

Parece evidente que, en este momento en que la disrupción endocrina se ha convertido en un problema emergente, el marco más apropiado para dar respuesta a los interrogantes planteados, e identificar cuáles son los elementos que contribuyen al riesgo de carcinogénesis y problemas reproductivos, neurotóxicos e inmunológicos asociados a la exposición a DE, debe seguir el paradigma clásico de la estimación del riesgo⁶. Éste, aplicado bajo condiciones específicas, puede ser empleado en disrupción endocrina para esclarecer los aspectos más importantes pendientes de solución: a) la disponibilidad de tests validados para identificar DE; b) el conocimiento de los mecanismos a través de los cuales actúan los DE; c) la posibilidad de medir la exposición integrada de diferentes DE agrupados con una acción hormonal común; d) el establecimiento de relaciones dosis-respuesta; e) la identificación de la dosis a la cual no es presumible un efecto adverso; f) la cuantificación y la cualificación de los efectos adversos, y g) la identificación concreta de aquellos DE que afectan a la salud humana.

Cada uno de estos aspectos ha sido discutido en el seno de la Unión Europea (UE), desde que en 1996 tuvo lugar la Conferencia de Weybridge⁴ en la que se sentaron las bases conceptuales de disrupción endocrina y que ha tenido su continuidad, seis años más tarde, en la recientemente celebrada Conferencia de

Aronsborg (Suecia). Las conclusiones de esta reunión⁷ bien merecen un comentario, ya que cubren muchas de las expectativas de la comunidad científica, la industria y los organismos reguladores interesados en dar una respuesta coherente al problema. Cuatro son los grandes epígrafes del documento, tratando sobre: a) la necesidad de intercambio de información y de cooperación internacional; b) la definición de las líneas prioritarias de investigación y desarrollo; c) la implementación de una estrategia de criba y métodos de ensayo, y d) el establecimiento de programas de monitorización.

Identificación de disruptores endocrinos

Diferentes organismos internacionales han propuesto baterías de tests toxicológicos y bioensayos *in vitro* e *in vivo*, de muy diversa índole para la identificación de DE⁸. Se pretende con ello sentar las bases para la estimación de la exposición a estos compuestos químicos, y tienen como objetivo adicional el que puedan ser utilizados como instrumentos de regulación con vistas al comercio internacional de productos químicos y de sus derivados. A pesar del esfuerzo realizado en los últimos años en la evaluación toxicológica de los compuestos químicos, se ha constatado que los efectos deletéreos sobre el sistema hormonal atribuidos a algunas de estas sustancias de interés no podrán ser objetivados con los tests toxicológicos actualmente en uso⁹. Varias son las razones que explican este fracaso. En primer lugar, un compuesto químico puede tener efectos relacionados con disrupción endocrina a dosis inferiores a las actualmente aceptadas como Nivel de Efecto No Observado (NOAEL). Por otra parte, muchos de los tests de toxicidad no están diseñados para detectar los efectos que ocurren tras la exposición en los primeros momentos del desarrollo. Asimismo, son muy pocos los tests que evalúan el efecto combinado de varios compuestos químicos. Por último, si los DE actúan durante el desarrollo y afectan en períodos críticos a la homeostasis hormonal, las alteraciones de la función endocrina pueden manifestarse en cualquier órgano y en cualquier momento de la vida del individuo.

La complejidad de la caracterización toxicológica de las sustancias químicas que actúan como DE se recudece ante la necesidad de predecir efectos que vayan más allá de la simple demostración de acción hormonal y que se implican en la patogenia de las enfermedades de base endocrina¹⁰. En principio, se debería desarrollar un sistema de cribado y de ensayos biológicos apropiados, que permitan clasificar los compuestos químicos por su capacidad para mimetizar o antagonizar a las hormonas naturales. A continuación, se deberían establecer tests toxicológicos que incluyeran períodos de observación prolongados en las distintas fases

del desarrollo animal y con vigilancia expresa de los efectos transgeneracionales.

Algunos de los estados miembro de la Organización para el Desarrollo Económico y la Cooperación (OCDE), bajo la presión de sus parlamentos, han decidido comenzar de forma unilateral el estudio de los DE. El programa, no obstante, está resultando más complicado de lo que se suponía¹¹: se han encontrado grandes dificultades para decidir qué batería de tests se adoptaría, tan sólo se han desarrollado bioensayos para unas pocas actividades hormonales (estrogenicidad, androgenicidad) dentro del universo de funciones hormonales, y el número de sustancias químicas que deben ser testadas se sitúa entre 60.000 y 100.000, y continúa creciendo día a día.

Se ha discutido, también en el seno de la UE^{12,13}, si el establecimiento de un censo de sustancias químicas bajo sospecha de ser DE tendría consecuencias positivas sobre la investigación al respecto. Mientras se llega a un acuerdo sobre este extremo, organizaciones no gubernamentales y gobiernos nacionales han elaborado su propia lista de potenciales DE. El borrador del censo europeo de DE contiene 564 compuestos químicos para los que se ha establecido, en publicaciones de carácter científico, su interferencia con algún sistema hormonal en particular. No cabe duda de que este número, aunque importante, es inexacto ya que habría que añadir nuevos disruptores endocrinos de muy reciente aparición, así como sacar del censo aquellos en los que no ha sido posible reproducir las observaciones que motivaron su inclusión. Entre los nuevos DE se encuentran, por ejemplo, compuestos tan diversos como los ftalatos y los retardadores de la llama, cuya presencia en el medioambiente es cuantitativamente importante¹⁴. A pesar de su actualización, el censo no contiene información sobre otras sustancias como es el caso de bisfenoles clorados¹⁵, los parabenes¹⁶ y otros compuestos químicos presentes en la formulación de filtros ultravioleta¹⁷ (3-benzofenona, homosalato HMS, 4-metilbenciliden canfor, octilmetoxicinamato y ácido dimetil-*p*-aminobenzoico), recientemente descritos como mimetizadores estrogénicos. La exposición humana a estos nuevos DE es un hecho preocupante debido a la universalidad de su uso y al lugar que ocupa la cosmética en la sociedad actual.

Las tablas 1 y 2 recogen de forma resumida los compuestos listados en el censo europeo de DE, en los que concurren, además de su presunción como DE (en las categorías 1 a 3), una producción industrial significativa (> 1.000 Tm/año) o una importante persistencia medioambiental. Estos tres aspectos han servido para clasificar los DE en los grupos I a III, que servirán para establecer prioridades a la hora de diseñar medidas preventivas de la exposición.

Las predicciones sobre la expansión de la lista de DE parecen estar fundadas. De hecho, el número

Tabla 1. Compuestos plaguicidas listados en el censo europeo de disruptores endocrinos

	Producción	Persistencia	Categoría ^a	Grupo ^b
Pesticidas				
Carbendazima	*		2	II
Aldrín		*	2	II
Clordano		*	1	I
Dieldrín		*	2	II
Endosulfán	*	*	2	II
Endrín		*	2	II
Kepona		*	1	I
Mirex		*	1	I
Toxafeno		*	1	I
Nonaclor		*	3	III
2,4 D	*		2	II
Procloraz	*		2	II
DDT		*	1	I
Dicofol	*		2	II
Iprodiona	*		2	II
Vinclozolina	*		1	I
Maneb	*		1	I
Metam sódico	*		1	I
Tiram	*		1	I
Zineb	*		1	I
Ziram	*		2	II
Lindano	*		1	I
Diuron	*		2	II
Linurón	*		1	I
Diazinón	*		2	II
Dimetoato	*		2	II
Fentión	*		3	III
Malatión	*		2	II
Paratión	*		2	II
Aminotriazol	*		1	II
Atrazina	*		1	I
Simazina	*		2	II
Triadimefón	*		2	II
Alacloro	*		1	I
Dibromoetano	*		3	III
Heptacloro		*	2	II
Bromometano	*		2	II
Nitrofeno	*		1	II
Paracuat	*		3	III
Propanil	*		2	II

HPV: volumen de producción superior a 1.000 Tm/año.

*St.

^aCategoría 1: evidencia de disrupción endocrina; categoría 2: sospecha de disrupción endocrina; categoría 3: ausencia de datos sobre su disrupción endocrina.

^bGrupo I: evidencia de disrupción endocrina (categoría 1) y alto nivel de exposición en humanos o animales; grupo II: evidencia de disrupción endocrina (categoría 1) con niveles medios de exposición o sospecha de disrupción endocrina (categoría 2); grupo III: evidencia de disrupción endocrina (categoría 1) con bajos niveles de exposición, o ausencia de datos sobre su disrupción endocrina (categoría 3).

de sustancias químicas investigadas en cuanto a su toxicidad hormonal es mínimo, si se tiene en cuenta el número de nuevos compuestos químicos sintetizados

Tabla 2. Compuestos industriales listados en el censo europeo de disruptores endocrinos

	Producción ^a	Persistencia	Categoría ^b	Grupo ^c
Compuestos industriales				
Estireno	*		1	I
Octaclorostireno		*	3	III
Clorofenoles	*		2	II
Hexaclorobenceno	*		1	I
Alquilfenoles	*		1	II
Bis-2-etilhexiladipato	*		3	III
Fltalatos	*		1,2,3	I,II
Bisfenol A	*		1	I
Epiclorohidrin	*		3	III
Difenil	*		3	III
o-fenilfenol	*		2	II
PCB		*	1,2,3	I,II
PBB		*	1,2	I,II
Naftol	*	*	3	III
Dioxinas		*	1	I
Furanos		*	1,2	I,II
TBT	*		1	I,III
3,4-dicloroanilina	*		1	I
4-Nitrotolueno	*		1	III
Benzofenona	*		3	III
Disulfuro de carbono	*		2	II
Dimetilformamida	*		3	III
Etilenglicol	*		3	III
Percloroetileno	*		2	II
Fenol	*		3	III
Resorcinol	*		1	I
Acetato de vinilo	*		3	III
Metales			3	III

^a Volumen de producción superior a 1.000 Tm/año.

*Sí.

^b Categoría 1: evidencia de disrupción endocrina; categoría 2: sospecha de disrupción endocrina; categoría 3: ausencia de datos sobre su disrupción endocrina.

^c Grupo I: evidencia de disrupción endocrina (categoría 1) y alto nivel de exposición en humanos o animales; grupo II: evidencia de disrupción endocrina (categoría 1) con niveles medios de exposición o sospecha de disrupción endocrina (categoría 2); grupo III: evidencia de disrupción endocrina (categoría 1) con bajos niveles de exposición, o ausencia de datos sobre su disrupción endocrina (categoría 3).

por la industria cada año, y las actividades hormonales investigadas se limitan a la estrogenicidad y androgenicidad, y no se ha incluido aún la investigación sistemática de efectos sobre sistemas hormonales como las glándulas tiroideas o las suprarrenales, entre otros.

En resumen, sea cual sea el sistema adoptado para el cribado sistemático de DE, éste debe ser lo suficientemente robusto como para considerar entre sus variables aquellas propias del modelo, los diferentes valores de sensibilidad para los distintos objetivos de observación relativos a efectos hormonales, el efecto de base atribuible a las propias hormonas endógenas en cualquiera de los modelos *in vivo*, las diferencias en susceptibilidad de subpoblaciones y la variabilidad inter-

especie, y la posibilidad de que se den fenómenos de aditividad, sinergismo y antagonismo.

Exposición a disruptores endocrinos

Parece evidente que los problemas de la exposición humana a DE y las consecuencias sobre la salud deben ser abordados desde muy diferentes perspectivas y con propósitos muy distintos que deben ir más allá de los estudios de cribado e identificación de nuevos DE. El conocimiento, tan sólo parcial, del funcionamiento del sistema endocrino, dificulta, por otra parte, la interpretación de los resultados experimentales. La Comisión Europea, consciente de este hecho, ha creído conveniente incluir entre sus recomendaciones⁷ la realización de estudios que contribuyan al conocimiento de los mecanismos de actuación de las hormonas y de los mimetizadores hormonales y, sabiamente, aconseja que los estudios sobre DE cuenten con el soporte de los endocrinólogos clínicos, hasta el momento demasiado ajenos a este problema de salud pública.

Entre las diferentes aproximaciones al desarrollo de programas de evaluación de la exposición, destacan los estudios clinicoepidemiológicos que tratan de establecer relaciones entre la exposición a DE y la frecuencia de presentación de una determinada enfermedad. Este proceso, aparentemente sencillo, requiere sin embargo la definición de instrumentos para la medida de la exposición y de las variables, que una vez cuantificadas, permitan clasificar a los pacientes de acuerdo con su grado de impregnación. La mayoría de los ciudadanos europeos tienen niveles detectables de algunos de los compuestos químicos clasificados como DE, ya sea en sangre, tejido adiposo u otros órganos¹⁸ corporales diversos, pero lo cierto es que estos estudios hacen referencia a uno o unos pocos compuestos químicos, considerados la mayor parte de las veces de forma individualizada. Además, son escasos los estudios en humanos con una base poblacional, por lo que carecemos de indicadores fiables sobre las concentraciones internas de DE según zonas geográficas, grupos de edad y género, hábitos alimentarios, ocupación, educación y clase social, entre otros factores^{19,20}.

Sería conveniente prestar especial atención a la exposición en grupos de individuos de mayor riesgo²¹ como son la etapa de desarrollo embrión-feto, la infancia y el embarazo, especialmente a partir del hecho de que la experiencia en modelos animales experimentales y en la fauna salvaje es lo suficientemente concluyente como para sugerir que el efecto disruptor es mucho más marcado si la exposición ha ocurrido en alguna de estas fases del desarrollo.

Lo cierto es que la medida de exposición crea grandes problemas de clasificación en los diseños epide-

miológicos cuando se intenta categorizar los factores de riesgo relevantes. Una clasificación incorrecta limita la posibilidad de establecer una relación causa-efecto entre la exposición a compuestos químicos con actividad disruptora endocrina y las alteraciones, objetivo que parece en algunas ocasiones inalcanzable, al menos, con los instrumentos disponibles actualmente. La universalidad de la exposición, la complejidad de los mecanismos de patogenia y la separación temporal entre exposición y presentación de la enfermedad acentúan las dificultades.

Con objeto de dar una solución al problema de la estimación de la exposición conjunta a varios DE se ha sugerido cuantificar en muestras biológicas y medioambientales el mayor número de compuestos químicos, estudiar las interacciones existentes entre diversos compuestos químicos, evaluando el efecto resultante de la exposición conjunta de agonistas y antagonistas hormonales, y desarrollar biomarcadores de exposición y efecto para los compuestos hormonalmente activos.

En particular se han propuesto tres tipos diferentes de biomarcadores en relación con la disrupción endocrina. Los biomarcadores de exposición hacen referencia a la cuantificación de DE, o sus metabolitos, y a la interacción de cualquiera de ellos con células o moléculas diana, que puedan ser identificados y cuantificados en un compartimiento corporal determinado. Por otra parte, los biomarcadores de susceptibilidad definen la capacidad del organismo, inherente o adquirida, para adaptarse a las consecuencias derivadas de la exposición a DE. Y por último, los biomarcadores de efecto, se definen en términos de la alteración hormonal, bioquímica, fisiológica o de cualquier otro tipo que pueda ser medida y cuantificada y que, dependiendo de su magnitud, pueda ser reconocida como una desviación del patrón normal, un efecto adverso o un signo de enfermedad.

En lo que concierne al empleo de biomarcadores de exposición a DE con actividad estrogénica, la estrategia a seguir debería considerar aspectos metodológicos de diferente orden. Sería necesario el establecimiento de un test biológico con el que verificar la actividad hormonal responsable del efecto, así como la selección de la muestra biológica –sangre, suero, tejido, entre otros– en términos de accesibilidad, posibilidad de limpieza, separación de hormonas endógenas de xenobióticos, y preparación óptima para poder ser utilizada en el test elegido.

Nuestro grupo de trabajo utiliza el ensayo biológico de estrogénicidad E-Screen para la medida de la carga estrogénica total efectiva (TEXB), que asigna un valor de estrogénicidad a las muestras biológicas (tejido adiposo, sangre, leche materna, placenta, etc.) y convierte un biomarcador de exposición, tipo dosis interna, en un marcador de equivalencia biológica y por

ende de efecto biológico²². Este marcador está siendo aplicado con éxito en estudios epidemiológicos de muy diferente índole en los que la exposición a DE estrogénicos se cuantifica mediante la medida individual de residuos químicos y, al mismo tiempo, a través de la estimación de la actividad estrogénica del extracto tisular. La aplicación del concepto de biomarcador de exposición a TEXB, y a otros ensayos de características similares, puede ser excesivamente restrictivo, puesto que con su expresión no nos limitamos a indicar exposición sino que establecemos un vínculo con el efecto biológico producido. Por eso creemos que la medida de la carga estrogénica total efectiva (TEXB) en muestras biológicas es, al mismo tiempo, un marcador de exposición y un marcador subrogado de efecto.

Recomendaciones de la Unión Europea

En febrero de 2001 la Comisión Europea asumió una nueva estrategia sobre compuestos químicos para la futura política en materia de sustancias y preparados químicos, recogida en el denominado Libro Blanco²³. Uno de los elementos clave de este documento es la regulación estricta de la producción y uso de sustancias químicas identificadas como carcinogénicas, mutagénicas o tóxicas para el sistema reproductivo. Dentro de este contexto, se menciona con énfasis que los DE podrían estar en el conjunto de compuestos reprotóxicos y carcinogénicos, y por tanto, deberían estar sometidos a un control estricto. Se recomienda que la política comunitaria en materia de sustancias químicas debe procurar un nivel adecuado de protección de la salud humana y el medio ambiente. Para conseguirlo resulta fundamental aplicar el principio de precaución, según el cual la toma de decisiones ante la incertidumbre debe regirse por la cautela y se debe prestar especial atención a los proponentes de nuevas actividades, nuevos compuestos o nuevas utilidades²⁴.

Parece evidente que la complejidad del tema de la disrupción endocrina obligará a programar de forma conjunta investigación científica y política reguladora. En lo que respecta a los programas de investigación se hace hincapié en el abordaje multidisciplinar en el que químicos, biólogos, toxicólogos, ambientalistas y clínicos integren equipos con objetivos comunes. Éstos deberán desarrollar y utilizar modelos que respondan no sólo a cuestiones simples, pertenecientes a su ámbito particular del saber, sino a problemas complejos que escapan a la pericia de cada experto. Tradicionalmente se han estudiado de forma independiente y en distintos niveles de complejidad –molecular, celular, tisular, orgánico, individual y poblacional– cada uno de los aspectos que atañen a la toxicología de los compuestos químicos, entre ellos los DE. La nueva estrategia debe

cubrir el espectro gen-célula-individuo-población. Esta perspectiva debe permitir responder adecuadamente a las siguientes preguntas clave:

– *¿Qué constituye un efecto adverso en disrupción endocrina?* La disrupción endocrina, *per se*, no es necesariamente un efecto adverso, sino que se trata de una modificación de la homeostasis hormonal que puede conducir a enfermedad. No obstante, pequeños cambios en el balance hormonal podrían comprometer la función fisiológica normal.

– *¿Cuáles son los indicadores tempranos de efecto adverso?* Los cambios en el funcionamiento endocrino a nivel genético, molecular o celular podrían servir como indicadores de posible impacto a un nivel de complejidad superior. Se ha sugerido que una mayor comprensión de estos efectos a nivel molecular podría ayudar a la identificación de marcadores y éstos podrían incorporarse a la estimación del riesgo.

– *¿Cuál es el alcance de la exposición humana?* En la actualidad se desconoce la naturaleza exacta de

la exposición humana a los DE. Se sabe que muchos DE persisten y se bioacumulan, otros parecen tener una metabolización inmediata. Entender los patrones temporales y geográficos de exposición es un gran desafío, ya que pueden existir poblaciones y momentos de vulnerabilidad y de especial susceptibilidad.

Para concluir, se entiende que no es productivo en ciencia comenzar con la premisa de que el problema es demasiado complejo. La disrupción endocrina, sin duda, es un problema medioambiental complejo, pero su solución bien pudiera ser más simple que lo esperado.

Agradecimiento

Actividad financiada por los proyectos de investigación FIS 00/0543 y Unión Europea, 5º Programa Marco QLRT –1999-01422.

Bibliografía

- Colborn T, Clement C. Chemically induced alteration in sexual and functional development: the wildlife/human connection. *Advances in Modern Environmental Toxicology* 11. Princeton: Princetown Scientific Publishers, 1992.
- Longnecker MP, Rogan WJ, Lucier G. The human effects of DDT (dichloro diphenyl trichloroethane) and PCBs (polychlorinated bisphenyls) and an overview of organochlorines in public health. *Annu Rev Public Health* 1997;18:211-44.
- Miller WR, Sharpe RM. Environmental estrogens and human reproductive cancers. *Endocrine Related Cancers* 1998;5:69-96.
- European Workshop on Impact of endocrine disruptors on human health and wildlife. Weybridge: European Commission, 1996.
- Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (SCTEE). Report on an opinion on human and wildlife health effects of endocrine disrupting chemicals; with emphasis on wildlife and on eco-toxicology test methods. Bruselas: Directorate General for Consumer Policy and Consumer Health Protection, 1999.
- Hens L. Risk assessment of endocrine disrupters. In: Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Howard CV, editors. *Endocrine disrupters: environmental health and policies*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001; p. 171-207.
- European Workshops on Endocrine Disrupters; 2001, junio 18-20; Aronsborg, Sweden. European Commission, 2001.
- OECD-Organization for Economic Cooperation and Development. *Appraisal of test methods for sex-hormone-disrupting chemicals*. Paris: OECD Environmental Health and Safety Publications, Environment Directorate, 1997.
- Olea N, Fernández MF, Rivas. Evaluación de la disrupción endocrina. En: De la Peña E, Gómez E, editores. *Evaluación toxicológica de los plaguicidas y la sanidad ambiental*. Murcia: Monografía SESA/AET, 2000; p. 89-97.
- Ashford NA, Miller CS. Low level chemical exposures: a challenge for science and policy. *Environ Sci Tech* 1998;32: 508-9.
- Environmental Protection Agency. *Endocrine Disruptor Screening Program, 2001* [consultado 07/02/2002]. Disponible en: <http://oaspub.epa.gov/oscpmont/oscpendo>
- European Parliament. *Endocrine disrupting chemicals: a challenge for the EU?* Strasburg: European Parliament, Public Health and Consumer Protection Series, SACO 100EN, 1998; p. 39.
- European Commission communication on a Community strategy for endocrine disrupter- A range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife. Bruselles: European Commission, COM 706, 1999.
- Hooper K, McDonal TA. The PBDEs: an emerging environmental challenge and another reason for breast-milk monitoring programs. *Environ Health Perspect*, 2000;108:387-92.
- Zafra A, González-Casado A, Del Olmo M, Fernández MF, Olea N, Vilchez JL. Identification of bisphenol-A chloroderivatives in chlorinated drinking water. *Estrogenic properties*. *Environ Sci Tech* 2002 [en prensa].
- Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998;153:12-9.
- Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV Screens. *Environ Health Perspect* 2001;109:239-44.
- Schepens PJC, Covaci A, Jorens PG, Hens L, Scharpé S, Van Larebeke N. Surprising findings following a Belgian food contamination with polychlorobiphenyls and dioxins. *Environ Health Perspect*, 2001;109:101-3.
- Porta M. Role of organochlorine compounds in the etiology of pancreatic cancer: a proposal to develop methodological standards. *Epidemiology* 2001;12:272-6.
- Porta M, Kogevinas M, Zumeta E, Sunyer J, Ribas-Fitó N, y el Grupo de Trabajo sobre Compuestos Tóxicos Persistentes

- tes y Salud del IMIM. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gac Sanit* 2002;16:268-77.
21. Olea N, Barba A, Lardelli P, Rivas A, Olea-Serrano MF. Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. *Toxicol Industrial Health* 1999;15:151-8.
 22. Rivas A, Fernández MF, Cerrillo I, Ibarluzea J, Olea-Serrano MF, Pedraza V, et al. Human exposure to endocrine disruptors: standardization of a marker of estrogenic exposure in adipose tissue. *APMIS* 2001;103:189-201.
 23. Commission of the European Communities. Strategy for a Chemicals Policy (White paper, 2001) [consultado 07/02/2002]. Disponible en: http://europa.eu.int/comm/environment/chemicals/0188_en.pdf
 24. Kriebel D, Tickner J, Epstein P, Lemons J, Levins R, Loechler EL, et al. The precautionary principle in environmental science. *Environ Health Perspect* 2001;109:871-6.
-