

# Alteradores endocrinos: aspectos generales, estrategia comunitaria. Agencias

*Disrupteurs endocriniens: Généralités, stratégie communautaire. Agences*  
*Hormone disrupters: General aspects, community strategy. Agencies*

## Redactores:

Jorge Obiols Quinto

*Ldo. en Ciencias Biológicas y en Farmacia*

CENTRO NACIONAL DE  
CONDICIONES DE TRABAJO

*Se describen aspectos relativos a los efectos que determinados agentes químicos pueden ejercer sobre los organismos animales, afectando funciones normalmente reguladas por hormonas: son los llamados alteradores endocrinos. Sus formas de actuación se apartan del común de los restantes agentes químicos, y de los efectos habitualmente considerados, por lo que su conocimiento, estudio y evaluación exigen métodos especiales.*

Las NTP son guías de buenas prácticas. Sus indicaciones no son obligatorias salvo que estén recogidas en una disposición normativa vigente. A efectos de valorar la pertinencia de las recomendaciones contenidas en una NTP concreta es conveniente tener en cuenta su fecha de edición.

## 1. INTRODUCCIÓN

El control y coordinación de las actividades de las células, tejidos y órganos corporales, se basa en la transmisión de información entre las distintas células, disponiendo de múltiples sistemas de comunicación encargados de esa transmisión. Hay sistemas de comunicación directa entre células contiguas consistentes en ciertos componentes que son vertidos por determinadas células al fluido intersticial (el líquido que rodea las células de los tejidos) y, tras difundir un breve trayecto, actúan sobre otras células próximas regulando su actividad: es la llamada señalización paracrina. La comunicación más compleja y efectiva la llevan a cabo las especies animales altamente organizadas, entre las que se encuentra la especie humana, mediante dos sistemas: el nervioso y el endocrino.

El sistema nervioso constituye una forma rápida, y frecuentemente altamente dirigida a través de vías específicas, de comunicación entre distintas partes del organismo. La transmisión de la información de un lugar a otro se produce en cuestión de milésimas de segundo, de una sola vez, por lo que la respuesta es muy rápida. No obstante, los mensajes pueden prolongarse durante horas, o generarse impulsos de manera repetitiva a lo largo de toda la vida (centros cardiorrespiratorios, por ejemplo); básicamente, la transmisión es por impulsos nerviosos a lo largo de los nervios y mediante la liberación de neurotransmisores.

En el sistema endocrino la transmisión de la información tiene lugar de manera no dirigida a través de mensajeros químicos específicos, las hormonas, que en general se distribuyen a todos los tejidos a través de la sangre; pero sólo aquellas células que presentan receptores específicos para una hormona determinada manifestarán una respuesta efectiva a su presencia. Por todo ello, el tiempo de respuesta es mucho más largo que en la transmisión nerviosa. En los casos de mayor rapidez, puede tardar algunos segundos en producirse (la adrenalina, por

ejemplo, aumenta rápidamente la frecuencia cardíaca), aunque lo habitual es que la respuesta tenga lugar en un periodo de minutos, horas o días (ciclo menstrual, por ejemplo), o incluso años hasta completarse totalmente, como el crecimiento del esqueleto, que suele terminar antes de los 20 años.

En el organismo, en condiciones fisiológicas, la regulación endocrina se desarrolla según estados sucesivos de equilibrio dinámico, de acuerdo con unos patrones genéticamente establecidos, aunque sometidos a la influencia de ciertos factores ambientales. En determinadas circunstancias estos patrones pueden experimentar cambios que perjudican a los individuos que los sufren. Por "alteración endocrina" se entiende un mecanismo que afecta al funcionamiento del sistema endocrino, es decir, al desarrollo, crecimiento, reproducción y comportamiento humanos y animales. Los alteradores endocrinos serían agentes químicos susceptibles de producir desajustes en dicho funcionamiento alterando, por distintos mecanismos, los efectos que fisiológicamente deberían producir las hormonas en los organismos animales y en el hombre. Conviene señalar que el sistema nervioso y el sistema endocrino, aunque separados, presentan interconexiones y cierta superposición funcional. En este solapamiento estriba el hecho de que ciertas sustancias que actúan sobre el sistema nervioso puedan hacerlo indirectamente también sobre el sistema endocrino.

El objetivo de esta nota técnica de prevención son los peligros y riesgos derivados de o relacionados con los alteradores endocrinos y sus efectos. La gestión del riesgo relacionado derivado de las exposiciones a estas sustancias no se trata en esta nota.

## 2. DEFINICIÓN Y ORIGEN DEL PROBLEMA

Se entiende por *alterador endocrino* "una sustancia exógena o mezcla de ellas que altera la función/es del

sistema endocrino y en consecuencia ocasiona efectos adversos para la salud en un organismo intacto, o su progenie, o (sub)poblaciones". En otra definición, se especifica que son agentes químicos (naturales, sintéticos, de tipo industrial o subproductos) que pueden causar tales efectos alterando la función de dicho sistema (Endocrine Modulators Steering Group /CEFIC, 19 febrero 1998).

Otras definiciones de trabajo en el ámbito de los alteradores endocrinos, auspiciadas por la OMS, PNUMA y OIT, con la colaboración de Japón, EEUU, Canadá, OCDE y la Unión Europea, son:

**Alteradores endocrinos potenciales:** sustancias exógenas o combinaciones de ellas con propiedades susceptibles de producir alteraciones endocrinas en organismos intactos, su progenie o partes de su población.

**Alteradores endocrinos:** sustancias exógenas o combinaciones de ellas que alteran las funciones del sistema endocrino y, por lo tanto, tienen efectos perjudiciales para la salud de organismos intactos, su progenie o partes de su población.

Las alteraciones de la función endocrina (de tipo hormonal) producidas por tales agentes, son múltiples, variadas en cuanto los mecanismos por los que se producen, y ocasionalmente de gravedad por sus consecuencias. La primera descripción del fenómeno se debe a Rachel Carson, quien en 1962 en su libro *Silent Spring* describía los efectos de un insecticida, el DDT, que desde su producción para uso civil a partir de 1945, había sido ampliamente empleado para la protección de cultivos. Carson había observado la mortalidad de aves de la zona de Cape Cod, en Maryland, USA, como consecuencia de aplicaciones abusivas. En el libro describía como este producto se acumulaba en el tejido graso de los animales, entraba en la cadena alimentaria, y alcanzaba también al hombre, señalando los efectos ya observados en la naturaleza y advertía de los peligros potenciales de un empleo continuado e indiscriminado. Las aportaciones científicas se han ido sucediendo, demostrando los efectos de los alteradores endocrinos, fundamentalmente en el medio natural. En 1996, Theo Colborn publicó el libro *Our Stolen Future*, que incidió de una ma-

nera más contundente en la magnitud y alcance del problema, especialmente en lo concerniente a la salud humana.

### 3. ESTRATEGIA COMUNITARIA Y ASPECTOS RELACIONADOS

Se han descrito y se siguen describiendo múltiples efectos que se relacionan con la alteración endocrina en toda la escala animal: invertebrados (moluscos, crustáceos), y de manera más preocupante aún por su proximidad al hombre, en los vertebrados (peces, aves, reptiles) y especialmente mamíferos.

Estos aspectos, junto con los crecientes índices de cáncer de testículo, el descenso de recuento espermático en el varón en ciertos países, posiblemente relacionados todos ellos con la presencia a niveles elevados de ciertas sustancias, así como la considerable escasez o ausencia de datos fiables a todo ese respecto, han sido motivo de creciente preocupación y del inicio de actuaciones decididas durante el decenio de los 90, especialmente en los países industrializados. A todo ello obedecía la Comunicación de la Comisión al Consejo y al Parlamento Europeo [COM(1999)706] "Estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos (*sustancias de las que se sospecha interfieren en los sistemas hormonales de seres humanos y animales*)". El objetivo del documento era doble: definir el problema y establecer una política apropiada para enfrentarse a él. En él se menciona el dictamen del Comité Científico de la Toxicidad, la Ecotoxicidad y el Medio Ambiente (Scientific Committee for Toxicity Ecotoxicity and Environment, SCTEE) de la Comisión, de 4 de marzo de 1999, "Efectos sobre la salud humana y animal de las sustancias químicas alteradoras de los procesos endocrinos, con especial énfasis en la fauna y en los métodos de realización de pruebas sobre ecotoxicidad" en el que se afirmaba que *se han documentado alteraciones en la reproducción debidas a sustancias químicas alteradoras de los procesos endocrinos en una serie de especies animales*. Algunas de ellas se resumen en la tabla 1.

Organismo y alteración	Agentes o circunstancias con el que se relaciona
Hembras de moluscos marinos que sufren masculinización, con descenso de la población (Europa y mar del Norte)	Tributilestaño, componente de pinturas antiincrustantes de barcos
Adelgazamiento de la cáscara de los huevos de las aves, especialmente de las rapaces, dificultando su reproducción, con descenso de la población (Europa y América del Norte)	Diclorodifeniletileno y DDT, contaminación ambiental
Peces de aguas dulces, estuarios y zonas costeras, con efectos de feminización en machos: cambios en los órganos reproductores, en distintos países	Contaminantes en zonas de vertidos. Concentraciones muy elevadas de estrógenos en aguas procedentes del metabolismo de anticonceptivos
Foca gris y anillada (mar Báltico) y foca común con alteraciones en la reproducción y función inmunitaria. Descenso de la población por doble impacto: sobre reproducción y aumento de susceptibilidad a ciertos virus y la consiguiente mortalidad	Policlorodifenilos acumulados en la cadena alimentaria
Aligátors con alteraciones en el desarrollo de los órganos sexuales y sus funciones, en Florida (EEUU)	Plaguicidas vertidos en el medio acuático. Se han detectado efectos antiandrogénicos y estrogénicos en reptiles cuyos huevos han estado expuestos a DDT
En la especie humana, en general, los efectos son inciertos, pero debe considerarse que son equivalentes a los de otros mamíferos y según el alterador hormonal, en cada caso	Exposición directa alteradores en el lugar de trabajo. Exposición directa a través de productos de consumo: alimentos, ciertos plásticos, pinturas, detergentes y cosméticos. Exposición indirecta a través del medio ambiente: aire, agua y suelo

Tabla 1. Alteraciones de la reproducción y desarrollo en distintos organismos y agentes alteradores o circunstancias con los que se relacionan

El planteamiento adoptado, tal como se señala en la Comunicación, se basaba en un enfoque en tres etapas: la identificación del peligro, evaluación del riesgo y gestión del riesgo, con unas actuaciones a realizar a corto plazo (1-2 años), a medio plazo (2-4 años), y a largo plazo (4 o más años). Las dos primeras etapas de carácter técnico, en cuanto a listas de probables sustancias, la exposición, efectos, intercambio de información, consulta con los interesados (stakeholders), identificación y evaluación de los alteradores endocrinos, e investigación y desarrollo de los mecanismos de la alteración endocrina para una comprensión más profunda. Las actuaciones a largo plazo están encaminadas a introducir los cambios legislativos encaminados a proteger al consumidor, la salud y el medio ambiente frente a los alteradores endocrinos.

En cuanto a la identificación del peligro, el estudio de la acción de los distintos agentes químicos sobre el equilibrio hormonal y su consiguiente catalogación como alteradores endocrinos, implica graves dificultades, pues no en vano se trata de un tipo de acción prácticamente desconocido hasta hace cincuenta años. Dadas las limitaciones de los métodos experimentales de estudio, se señalaba como "adaptación al progreso técnico" de la Directiva 67/548/CEE: (1) El desarrollo y validación de métodos de ensayo para la determinación de propiedades de alteraciones endocrinas; (2) El desarrollo de criterios generales para la interpretación de los datos de las pruebas sobre la salud humana y medio ambiente; y (3) La ampliación de las exigencias actuales sobre sometimiento a pruebas de las sustancias nuevas (Anexos VII y VIII de la Directiva).

Por lo que respecta a la peligrosidad de los alteradores endocrinos, cabe destacar que, aunque las alteraciones relacionadas con la reproducción son las más frecuentes e importantes, o quizás las más estudiadas y conocidas, no son las únicas que se pueden producir. En cada situación concreta la identificación de peligros debe estar específicamente orientada a los organismos a proteger, la especie humana (el embrión, el feto, el niño o el adulto) o el medio natural, y los mecanismos, extremadamente sutiles y variados (directos e indirectos), a través de los cuales algunos alteradores ejercen sus efectos sobre el organismo humano, sobre todo en la fase de desarrollo embrionario y fetal. Se ha demostrado en ratas cómo la exposición a determinados alteradores endocrinos en periodo fetal o perinatal puede alterar en los adultos los comportamientos propios de los machos o hacer que no se diferencie el comportamiento de machos y hembras. Como ya se ha apuntado, hay una serie de tejidos endocrinos y hormonas menos conocidas, distintos de los productores de las hormonas sexuales, que pueden resultar también afectados: el hipotálamo y la pituitaria, el tiroides y paratiroides, o las cápsulas suprarrenales y el páncreas endocrino. Para mayor complejidad, a diferencia de lo que ocurría hace unas décadas, los agentes contaminantes que constituyen los nuevos problemas, se encuentran en márgenes de concentración de ultratrazas, a veces del orden de subnanogramos por litro, para los que se requiere el desarrollo de nuevos métodos analíticos.

La evaluación del riesgo se refiere (Reglamento CEE nº 793/93 sobre evaluación de riesgos y control del riesgo de las sustancias existentes) al establecimiento de una lista prioritaria y a la evaluación exhaustiva de los riesgos de las sustancias incluidas en ella, o la inclusión de solicitud de pruebas adicionales en los casos especiales en que haya razones válidas para creer que una sustancia existente (incluida en el EINECS) pueda representar un grave riesgo para la salud humana o el medio ambiente. Debe recordarse, así mismo, que la Directiva 91/

414/CEE relativa a la comercialización de productos fitosanitarios, establece la evaluación del riesgo para las sustancias activas de este tipo de productos; la Directiva 98/8/CE relativa a la comercialización de biocidas hace lo propio con respecto a los biocidas y la Directiva 89/109/CEE y Directivas específicas relativas a los materiales y objetos destinados a entrar en contacto con productos alimenticios establecen la evaluación del riesgo de las sustancias utilizadas en la fabricación de plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos.

En la posterior Comunicación de la Comisión al Consejo y al Parlamento Europeo [COM(2001)262] se estableció una lista de sustancias propuestas, en la que figuran 553 sustancias artificiales y 9 hormonas (sintéticas y naturales). Dicha lista, resultado de la primera fase para el establecimiento de una lista prioritaria, fue elaborada por BKH Consulting Engineers (Países Bajos) e incluida en su informe, en el marco de un contrato celebrado con la DG Medio Ambiente de la Comisión Europea, y se centra principalmente en sustancias utilizadas en la industria, agricultura y bienes de consumo, agrupadas en tres categorías, según la información disponible. El listado de sustancias se consideró como un simple punto de partida para un planteamiento escalonado de la selección de las sustancias prioritarias, con muchas lagunas científicas y con aspectos pendientes, como relaciones dosis-respuesta/potencia, hormonas sintéticas, cuantificación de la exposición, umbrales en cuanto a volumen de producción, y criterios de persistencia. 118 de las sustancias incluidas en la lista son de gran volumen de producción (High Production Volume, HPV) y/o de gran persistencia en el medio ambiente, disponiéndose de datos que confirman su capacidad (efectiva o potencial) para causar alteraciones endocrinas. En la tabla 2 se presentan estas sustancias (algunas de ellas agrupadas cuando se trata de especies químicas de idénticas características). Los resultados fueron remitidos al SCTEE. En concreto, se dio prioridad al estudio de doce de las sustancias propuestas (nueve sustancias químicas y tres hormonas naturales/sintéticas) que no estaban sometidas a ningún tipo de restricción por la normativa comunitaria, con un plazo de 18 meses a tal fin, cuyo informe final se emitió en noviembre de 2002. El resultado de la evaluación de estas doce sustancias se presenta en la tabla 3, con un brevísimo resumen, a partir de los datos disponibles, en cuanto a conclusiones sobre su capacidad de alteración hormonal en la especie humana.

Un segundo estudio se llevó a cabo sobre las 435 sustancias restantes, y se consideró que había indicios de alteración endocrina o potencial alteración endocrina de 147 de ellas. En el siguiente informe sobre la implementación de la Estrategia Comunitaria para los Alteradores Endocrinos [SEC(2004)1372] se hace referencia a todos estos resultados. De entre las 204 sustancias de HPV y/o gran persistencia o con riesgo significativo de exposición (de las 435 mencionadas), hay pruebas de que 147 son alteradores endocrinos o son potenciales alteradores endocrinos: 129 están prohibidas o sometidas a restricción por alguna norma comunitaria (tablas 2 y 3 del Anexo III del informe, no reproducidas aquí) y 18 que no son objeto de restricción ni están afectadas en su uso o producción por ninguna norma comunitaria específica (tabla 1 del Anexo III del informe, no reproducida aquí). De las 57 sustancias restantes no hay base científica para afirmar su potencial alterador o no hay suficientes datos (19 y 38 sustancias, respectivamente, de las tablas 5 y 4 del Anexo III del informe, no reproducidas aquí). Conviene hacer hincapié en la distinción entre sustancias de Categoría 1, aquellas de las que hay pruebas de que producen alteración endocrina, y las de Categoría 2, aquellas de las que sólo hay indicios de su

Nº CAS	Nombre	Tipo de sustancia	Directiva 91/414: Autorizada en la UE	Revisión Directiva 91/414. Situación directiva 76/769
12789-03-6	Clordano	Plaguicida	No	Obsoleta
57-74-9	Clordano (cis y trans)	Plaguicida	No	Obsoleta
143-50-0	Clordecón	Plaguicida	No	Obsoleta
2385-85-5	Mirex	Plaguicida	No	Obsoleta
8001-35-2	Toxafeno	Plaguicida	No	Obsoleta
50-29-3	DDT=clofenotano	Plaguicida	No	Obsoleta
50-29-3	P,p' -DDT=clorofenotano	Plaguicida		Obsoleta
3563-45-9	1,1,1,2-tetracloro-2,2-bis ( 4-clorofenil)etano(tetracloro DDT)	Plaguicida		Obsoleta
50471-44-8	Vinclozolin	Plaguicida	Determ. países U.E.	Revisión
12427-38-2	Maneb	Plaguicida	Determ. países U.E.	Revisión
137-42-8	Metam-sodio	Plaguicida	Determ. países U.E.	N.F
137-26-8	Tiram	Plaguicida	Determ. países U.E.	Revisión
12122-67-7	Zineb	Plaguicida	Determ. países U.E.	Revisión
58-59-9	Lindano	Plaguicida	Determ. países U.E.	Retirada
330-55-2	Linurón	Plaguicida	Determ. países U.E.	Revisión
61-82-5	Amitrol	Plaguicida	Determ. países U.E.	Revisión
1912-24-9	Atrazina	Plaguicida	Determ. países U.E.	Revisión
34256-82-1	Acetocloro	Plaguicida	Determ. países U.E.	N.F.
15972-60-8	Alacloro	Plaguicida	Determ. países U.E.	Revisión
1836-75-5	Nitrofené	Plaguicida	No	Obsoleta
100-42-5	Estireno	Industrial		
118-74-1	Hexaclorobenceno	Industrial	No	Obsoleta
25154-52-3	Nonilfenol	Industrial		Restricción propuesta
85-68-7	Ftalato de bencilo y butilo	Industrial		Restricción propuesta
117-81-7	Ftalato de bis(2-etilhexilo)	Industrial		Restricción propuesta
84-74-2	Ftalato de dibutilo	Industrial		Restricción propuesta
80-05-7	4,4'-isopropil dendifenol= bisfenol A	Industrial		
1336-36-3	PBCs ( 8 especies distintas incluidas)	Industrial		Sustancia prohibida
nº CAS 004	Ignifugos bromados=PBB (grupo mixto de 209 sustancias)	Industrial		Sustancia restringida
40321-76-4	1,2,3,7,8-pentaclorodibenzodioxina	Subproducto incineración residuos		
1746-01-6	2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (2,3,7,8-TCDD)	Subproducto. incineración residuos		
57117-31-4	2,3,4,7,8-pentaclorodibenzofurano (2,3,4,7,8-PeCDF)	Subproducto. incineración residuos		
nº CAS 050	Compuestos de tributilestaño	Metal		Sustancia restringida
688-73-3	Hidruro de tri-n-butilestaño	Metal		Sustancia restringida
56-35-9	Óxido de bis(tributilestaño)	Metal		Sustancia restringida
26354-18-7	2-ácido propenóico, 2-metil-,metil éster= estano	Metal		Sustancia restringida
nº CAS 100	Copolímero de metóxietyl- acrilato de estaño butilestaño	Metal		Sustancia restringida
4342-30-7	Fenol,2-[[tributilestannil]oxi]carbonil]	Metal		Sustancia restringida
4342-36-3	Benzoato de tributilestaño	Metal		Sustancia restringida
4782-29-0	Estannano, [1,2-fenilenbis(carboniloxi)]	Metal		Sustancia restringida
36631-23-9	Naftalato de tributilestaño	Metal		Sustancia restringida
85409-17-2	Estannano, tributil-, mono(naftenoiloxi)-	Metal		Sustancia restringida
24124-25-2	Linoleato de tributilestaño	Metal		Sustancia restringida
3090-35-5	Oleato de tributilestaño	Metal		Sustancia restringida
26239-64-5	Estannano, tributil[[[1,2,3,4,4a,4b,5,6,1]]]	Metal		Sustancia restringida
1983-10-4	Fluoruro de tributilestaño	Metal		Sustancia restringida
2155-70-6	Metacrilato de tributilestaño	Metal		Sustancia restringida
nº CAS 099	Carboxilato de tributilestaño	Metal		Sustancia restringida
26636-32-8	Naftalato de tributilestaño	Metal		Sustancia restringida
nº CAS 101	Poliétoxilato de tributilestaño	Metal		Sustancia restringida
2279-76-7	Tri-n-propilestaño (TPrT)	Metal		Sustancia restringida
1461-25-2	Tetrabutyl estaño	Metal		Sustancia restringida
nº CAS 051	Trifenilestaño	Metal		Sustancia restringida
900-95-8	Acetato de fentín= acetato de trifenilestaño	Metal	Determ. países U.E.	Revisión
95-76-1	3,4-dicloroanilina	Otras sustancias		
10605-21-7	Carbendazina	Plaguicida	Determ. países U.E.	
309-00-2	Aldrin	Plaguicida	No	Obsoleta
60-57-1	Dieldrina	Plaguicida	No	Obsoleta
115-29-7	Endosulfan	Plaguicida	Determ. países U.E.	

continúa en la página siguiente

959-98-8	Endosulfan (alfa)	Plaguicida	Véase endosulfan	Véase endosulfan
	Endosulfan (beta)	Plaguicida	Véase endosulfan	Véase endosulfan
72-20-8	Endrin	Plaguicida	No	Obsoleta
27304-13-8	Oxclordano	Plaguicida	Véase clordano	Véase clordano
39801-14-4	Fotomirex	Plaguicida	Véase mirex	Véase mirex
94-75-7	Ácido 2,4-diclorofenoxiacético(2,4-D)	Plaguicida		Revisión
67747-09-5	N-propil-N-[2-(2,4,6-triclorofenoxi)etil]-1H-imidazol-1-carboxamida	Plaguicida	Todos los Estados miembros	N.F
115-32-2	Dicofol	Plaguicida	Determ. países U.E.	N.F
36734-19-7	Iprodiona	Plaguicida	Todos los Estados miembros	Revisión
137-30-4	Ziram	Plaguicida	Determ. países U.E.	Revisión
330-54-1	Diuron	Plaguicida	Determ. países U.E.	Segunda lista sustancias prioritarias
333-41-5	Diazinon	Plaguicida	Todos los Estados miembros	Segunda lista sustancias prioritarias
60-51-5	Dimetoato	Plaguicida	Todos los Estados miembros	Segunda lista sustancias prioritarias
121-75-5	Malatión	Plaguicida	Determ. países U.E.	Segunda lista sustancias prioritarias
298-00-0	Paratión-metil	Plaguicida	Determ. países U.E.	Revisión
56-38-2	Paratión	Plaguicida	Determ. países U.E.	Revisión
122-34-9	Sumazina	Plaguicida	Determ. países U.E.	Revisión
43121-43-3	Triadimefón	Plaguicida	Determ. países U.E.	N.F
76-44-8	Heptacloro	Plaguicida	No	Obsoleta
74-83-9	Bromometano	Plaguicida	Determ. países U.E.	N.F
709-98-8	Propanil	Plaguicida	Determ. países U.E.	N.F
1570-64-5	4-cloro<ITA>o</ITA>-cresol	Industrial		
98-54-4	4-terc-butilfenol	Industrial		
26761-40-0	Ftalato de di->isodecilo»	Industrial		Restricción propuesta
28553-12-0	Ftalato de di->isononilo»	Industrial		Restricción propuesta
	PBC hexaclorobifenilo (2 especies)	Industrial		Sustancia prohibida
	PBC tetraclorobifenilio (3 especies)	Industrial		Sustancia prohibida
n° CAS 044	Decabromodifenilo (decaBDE)	Industrial		
n° CAS 043	Octabromodifenilo (octaBDE)	Industrial		
n° CAS 045	Pentabromodifenilo (pentaBDE)	Industrial		Prohibición propuesta
107555-93-1	1,2,3,7,8-pentabromodibenzofurano	Subproducto. incineración residuos		
57117-41-6	1,2,3,7,8-pentaclorodibenzofurano	Subproducto. incineración residuos		
83704-53-4	1,2,3,7,9-pentaclorodibenzofurano	Subproducto. incineración residuos		
58802-20-3	1,2,7,8-tetraclorodibenzofurano	Subproducto. incineración residuos		
71998-72-6	1,3,6,8-tetraclorodibenzofurano	Subproducto. incineración residuos		
67733-57-7	2,3,7,8-tetrabromodibenzofurano	Subproducto. incineración residuos		
51207-31-9	2,3,7,8-tetraclorodibenzofurano	Subproducto. incineración residuos		
106340-44-7	Tetrabromodibenzofurano (TeBDF)	Subproducto. incineración residuos		
127-18-4	Tetracloroetileno	Otras sustancias		
	17 beta estradiol *	Hormona natural o idéntica a natural		
	Progesterona *	Hormona natural o idéntica a natural		
	Testosterona *	Hormona natural o idéntica a natural		
	Acetato de melengestrol *	Hormona sintética		
	Trembolona *	Hormona sintética		
	Zeranol *	Hormona sintética		

#### NOTAS

Las sustancias sombreadas son las que son objeto de una evaluación de riesgos con arreglo a la legislación comunitaria vigente en el momento de redactar la presente NTP

N.F.: No figura como sustancia prioritaria en las listas 1ª o 2ª; notificada para la 3ª fase del programa de revisión.

\*Sustancias restringidas en virtud de la Directiva 96/22/CE por la que se prohíbe utilizar determinadas sustancias de efecto hormonal.

TABLA 2. Sustancias de las que se tienen pruebas que confirman su capacidad efectiva o potencial para causar alteraciones endocrinas

NºCAS	Nombre	Tipo de sustancia	Resultado en cuanto a alteración endocrina para la especie humana
1675-54-3	2,2-bis-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]propano	Industrial	No representa un riesgo para trabajadores o consumidores
75-15-0	Sulfuro de carbono	Otras sustancias	Estudios que demuestran efectos en la función pituitario-gonadal en trabajadores expuestos de ambos sexos
59-50-7	Clorocresol (=4-cloro-3-metilfenol)	Industrial	Escasos datos sobre exposición de trabajadores y consumidores. No representa un riesgo para los consumidores
120-83-2	2,4 -diclorofenol	Industrial	No se observan efectos adversos en la reproducción o desarrollo al nivel tóxico sistémico. Exposición laboral baja (sistemas cerrados). La exposición potencial de los consumidores no se considera preocupante
99-99-0	4-Nitrotolueno	Otras sustancias	Con los niveles de exposición actual no representa un riesgo para los trabajadores ni los consumidores (incluidos los niños)
90-43-7	O-fenilfenol (=bifenil-2-ol)	Industrial	Experimentalmente no se observan efectos reproductivos ni sobre el desarrollo (pocos datos sobre la exposición laboral)
108-46-3	Resorcinol	Otras sustancias	No es embriotoxico ni teratógeno. A los niveles actuales de exposición no constituye un riesgo para los trabajadores ni los consumidores
140-66-09	4-tert-octilfenol	Industria	No hay pruebas experimentales de efectos reproductivos en animales. La exposición a los niveles actuales no constituye riesgo para los trabajadores ni consumidores (incluidos los niños)
046	2,2',4,4'-tetrabromodifenileter	Subproducto industrial	No se ha considerado necesaria su revisión
53-16-7	Estrona	Hormona natural/sintética	No se ha considerado en el estudio
50-28-2	17-β-estradiol	Hormona natural/sintética	No se ha considerado en el estudio
50-63-6	17-β-etinilestradiol	Hormona sintética	No se ha considerado en el estudio

*Las tres hormonas incluidas no fueron objeto de evaluación para la especie humana dado que por su propio origen y/o actividad biológica actúan sobre el sistema endocrino humano. Las dos primeras las produce normalmente el organismo, y también son objeto de uso terapéutico en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer; el 17-α-etinilestradiol es de origen sintético y tiene uso médico en la preparación de anticonceptivos (en combinación con una progestina sintética), en el tratamiento de ciertos tipos de trastornos ginecológicos y en el de cáncer posmenopáusico*

TAB LA 3. Lista de doce sustancias evaluadas por la Comisión Europea, no sometidas a ningún tipo de restricción normativa

capacidad potencial como alteradores endocrinos, según el criterio adoptado por BKH (en sus informes de 2002-2003). Las restantes sustancias hasta el total de 435, no son HPV o persistentes o de las que se espera una exposición importante (172), o se trata de mezclas, polímeros o nombres duplicados (59) y no constituyen listas específicas en el citado informe. En la tabla 4 se resumen todos estos aspectos. Conviene destacar que en todo el documento se hace especial énfasis en los productos HPV (de elevada producción).

El CSTE hace unas recomendaciones específicas, respecto a los dos estudios mencionados; concretamente, en cuanto al estudio de las 435 sustancias con insuficiente información señala:

- Que el CSTE expresa su conformidad en cuanto a que la toxicidad reproductiva sea considerada como toxicidad sistémica y no como alteración endocrina a menos que fuesen alterados parámetros específicos tales como los niveles hormonales.

- Los agentes químicos de baja producción con alta liberación en el medio ambiente o con elevada potencia no han sido tratados de manera suficiente en el informe.
- Debe especificarse que los efectos de los potenciales son diferentes para la salud de los individuos de la especie humana, comparados con los de las poblaciones de la naturaleza.
- El tipo de liberación [de un agente al medio ambiente] no se tiene en cuenta en el informe: los productos químicos industriales se liberan de forma continua, el uso de pesticidas da origen a una liberación temporal.

Los cuatro puntos mencionados ponen de manifiesto la tremenda complejidad del estudio de los alteradores endocrinos y sus efectos o consecuencias. Parece un buen criterio el de que no siempre que se produzcan alteraciones en la reproducción, deban éstas ser consideradas como una alteración endocrina, a

Lista inicial de de 553 sustancias				
Sustancias de HPV y/o alta persistencia, con pruebas de AE (66) o potencial capacidad de AE (52) <b>118</b>		435 sustancias. De ellas son de HPV y/o de persistencia importante o exposición esperada significativa <b>204</b>		
Con pruebas de AE o potencial AE, sometidas a legislación vigente <b>109</b>	Con pruebas de AE o potencial AE, no sometidas a restricción o legislación vigente <b>9</b>	Pruebas de AE (Exposición: Alta: 84 Media: 5 Baja: 4) <b>94</b>	Pruebas de capacidad potencial de AE <b>53</b>	Sin pruebas científicas de AE (19) o insuficiente información (38) (Annex III tablas 5 y 4) <b>57</b>
		Consideradas en la legislación comunitaria (Annex III, tabla 2 y 3) <b>129</b>	No consideradas en la legislación comunitaria (Annex III, tabla 1) <b>18</b>	
Del grupo de 435 sustancias, 172 no son de HPV o persistentes o no se espera exposición importante (sin tabla específica en el documento), otras 59 son mezclas o polímeros o nombres duplicados (sin tabla específica en el documento)				
HPV= High Production Volume, son sustancias de gran producción AE= Alterador endocrino				

Tabla 4. Esquema de la agrupación de sustancias para su evaluación, con indicación de los criterios adoptados [SEC(2004) 1372-COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT]

menos que se disponga de valores de parámetros específicos como los niveles hormonales. Así mismo, los efectos potenciales de los alteradores hormonales no se debe esperar que sean los mismos en la especie humana que en los animales del medio natural. Así mismo, no sólo ha de tenerse en cuenta las propiedades de las sustancias, sino también la forma en que interactúan con el medio, en cuanto a concentraciones, y ritmo o ciclos de su liberación. Una consideración análoga debe hacerse al respecto de las posibles exposiciones de carácter laboral, por lo que respecta a niveles de exposición, periodicidad y continuidad de la misma.

Finalmente, hay que destacar que el Reglamento (CE) 1907/2006 REACH (Registro, Evaluación, y Autorización de Sustancias Químicas) establece una serie de exigencias a fabricantes e importadores, especialmente en materia de información de peligros y riesgos de las sustancias. Por lo que respecta a aquellas sustancias que son capaces de causar graves efectos en la salud de las personas o el medio ambiente, como son los alteradores endocrinos, se requiere, además, una autorización, caso por caso, para su uso y puesta en el mercado. Asimismo, para los alteradores endocrinos concretamente se establece un plazo hasta el 1 de junio de 2013 para la revisión de la información disponible de cara a que la Comisión tome o no medidas de protección específicas frente a ellas.

#### 4. ACTIVIDADES Y ORGANISMOS RELEVANTES

Dentro de la Estrategia se esbozan otros aspectos y actividades a considerar. Entre ellos, el intercambio de información y la cooperación internacional, a fin de evitar duplicidades y asegurar la actualización de la información reunida. A tal fin, la Comisión contribuyó económicamente a la publicación de un informe, con una sólida base científica pero de fácil comprensión, sobre la alteración endocrina: "Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors", publicado por el Internacional Programme on Chemical Safety (IPCS), en 2002, siendo el resultado de un amplia colaboración internacional preparado por un grupo de expertos en nombre de la OMS, la OIT y el Programa del Medio Ambiente

de Naciones Unidas. En cuanto a I+D, dentro del Cuarto Programa Marco de Investigación y Desarrollo Tecnológico (1995-1998), la alteración endocrina ya se había incluido como un tema de investigación prioritaria por la creciente preocupación generada entre el público. En programas posteriores se ha incrementado; los resultados se pueden hallar en la correspondiente página web. El CREDO cluster (Cluster Research into Endocrine Disruption in Europe, el grupo de investigación en alteradores endocrinos en Europa), iniciado formalmente en marzo de 2003 consiste en una serie de 4 proyectos, EDEN, FIRE, EURISKED Y COMPRENDO. De este último proyecto, cuyo nombre corresponde al acrónimo Comparative Research on Endocrine Disrupters - Phylogenetic Approach and Common Principles focussing on Androgenic/Antiandrogenic Compounds, sobre los efectos androgénicos o antiandrogénicos de ciertas sustancias, uno de los aspectos de la disrupción hormonal que se está convirtiendo en motivo de creciente preocupación de cara al futuro de las generaciones inmediatas, se publicó el informe final en marzo de 2006. La meta general del proyecto COMPRENDO es la mejora de la comprensión de los efectos de los agentes alteradores endocrinos en la vida acuática y la especie humana para mejorar los estándares de calidad ambiental y la salud pública en Europa.

CASCADE, Network of Excellence, está financiada por la UE en el marco del Sixth Framework Programme (FP6), integra 24 grupos de trabajo de 9 países de la UE (entre ellos España). Se dedica al estudio de las sustancias que actúan como alteradores endocrinos, centrado en los efectos sobre la salud humana por la presencia de residuos en los alimentos y en el agua de bebida. Sus objetivos principales son: el reforzamiento de la capacidad científica y la excelencia tecnológica, reconocimiento entre los científicos de la necesidad de utilizar plenamente la información científica, suministro de formación e información a los consumidores y autoridades para una toma de decisiones con plena información de los riesgos de exposición a estos agentes, suministro de información científica novedosa sobre los mecanismos de acción de los residuos químicos en alimentos y el logro de que esta información sea útil para desarrollar métodos de ensayo, la evaluación del riesgo y análisis del beneficio.

Son muchas las agencias y organismos públicos y privados que realizan actividades de investigación y/o difusión de información en el campo de los alteradores endocrinos. La Oficina de Investigación y Desarrollo (Office of Research and Development, ORD) de la Agencia de Protección de Medio Ambiente de EEUU (Environmental Protection Agency, EPA), estableció en 1996 el estudio de este tipo agentes como un de las seis materias de estudio prioritarias. Estableció un programa con tres objetivos: (1) Alcanzar un mayor conocimiento de los aspectos científicos subyacentes a los efectos, exposición, evaluación, y gestión del riesgo de los alteradores endocrino; (2) Determinar la magnitud del impacto de estos agentes en la especie humana, las poblaciones de la naturaleza y el medio ambiente; y (3) Apoyar un programa de detección y ensayo (*in vitro* e *in vivo*) de alteradores endocrinos. En 2001 la ORD presentó su nuevo Strategic Plan (sobre la base del de 1996, modificado en el 1997) en un documento final de 48 p. Entre otros aspectos, hace referencia a las tendencias estimadas en los próximos 10 ó 20 años y sus implicaciones, y las 5 metas propuestas cuya consecución ha de conformar el futuro de la protección ambiental; cada meta está integrada por unos objetivos y unas acciones concretas, y se describen los elementos de medida del grado de consecución específica de cada una. En la

correspondiente página de la EPA se pueden encontrar a través del buscador listados de los trabajos publicados y en curso de ejecución, relacionados con los proyectos de investigación de la agencia

El Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, en su publicación sobre valores límite de exposición profesional, señala con la notación “*ae*” aquellos agentes químicos que, de acuerdo con la estrategia comunitaria ampliamente comentada, se consideran “alteradores endocrinos”, y que se relacionan en la tabla 1 de la NTP 758. En este sentido, es muy importante tener presente, a la hora de aplicar tales valores límite, que no protegen necesariamente la salud del trabajador frente a los riesgos de disrupción hormonal que puedan ejercer tales agentes en el organismo. Dichos valores se han establecido para proteger la salud frente a un o unos determinados efectos sistémicos, específicos para cada agente, que no tienen relación con la alteración endocrina, independientes de ella, y por tal motivo la vigilancia de la salud se considera, en principio, del máximo valor. Así, por ejemplo, el valor límite adoptado para el lindano puede proteger frente a determinados efectos sobre el sistema nervioso, pero está demostrado que se producen efectos como consecuencia de la disrupción hormonal a niveles mucho más bajos.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Comisión de las Comunidades Europeas. COM(1999)706- COMUNICACIÓN DE LA COMISIÓN AL CONSEJO Y EL PARLAMENTO EUROPEO  
**Estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos (sustancias de las que se sospecha interfieren en los sistemas hormonales de seres humanos y animales).**  
*Bruselas, 17.12.1999.*
- (2) Comisión de las Comunidades Europeas. COM(2001)262 final- COMUNICACIÓN DE LA COMISIÓN AL CONSEJO Y EL PARLAMENTO EUROPEO  
**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(1999)706.**  
*Bruselas, 14.06.2001 final.*
- (3) Comisión of the European Communities. SEC(2004) 1372-  
**COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT on implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters –a range of substances suspected of interfering with hormone systems of human and wildlife (COM(1999) 706).**  
*Brussels, 28.10.2004.*
- (4) INSHT  
**Límites de exposición profesional para Agentes Químicos en España. 2007**  
*Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, Madrid, 2007.*
- (5) Schulte-Oehlmann, Ulrike *et al.* (2006)  
**COMPRENDO: Focus and Approach**  
*Environ Health Perspectives. 114 (Suppl. 1): 98-100.*
- (6) Web CASCADE, Network of Excellence  
[www.cascadenet.org](http://www.cascadenet.org)
- (7) Web  
CREDO cluster  
<http://www.credocluster.info/>
- (8) Web EPA  
<http://www.epa.gov/endocrine>  
<http://www.epa.gov/osp/stplan.htm>  
<http://www.epa.gov/ord/hm/researchstrategies.htm>  
[http://cfpub.epa.gov/si/si\\_publication.cfm?subject=ENDOCRINE+DISRUPTION&ref\\_site=ORD](http://cfpub.epa.gov/si/si_publication.cfm?subject=ENDOCRINE+DISRUPTION&ref_site=ORD)
- (9) Web Estrategia Comunitaria Alteradores Endocrinos  
[http://ec.europa.eu/environment/endocrine/strategy/substances\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/endocrine/strategy/substances_en.htm)
- (10) Web European Endocrine Research  
[http://ec.europa.eu/research/endocrine/index\\_en.html](http://ec.europa.eu/research/endocrine/index_en.html)  
[http://ec.europa.eu/research/endocrine/background\\_links\\_en.html](http://ec.europa.eu/research/endocrine/background_links_en.html)  
[http://ec.europa.eu/research/endocrine/projects\\_completed\\_en.html](http://ec.europa.eu/research/endocrine/projects_completed_en.html)
- (11) Web Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors  
<http://ehp.niehs.nih.gov/who>