PLASTIVIDA®
ARGENTINA

EL PLASTICO A FAVOR DE LA VIDA

INFORMA - ASESORA - ASISTE
EN EDUCACION Y GESTION AMBIENTAL

Boletín Técnico Informativo N° 6

La relación entre los Plásticos y los Moduladores Endócrinos

CIT - Centro de Información Técnica
Gerencia Técnica

ÍNDICE

Página

PRIMERA PARTE 3

1 – GLOSARIO 4

2 - INTRODUCCIÓN 8

3 – ANTECEDENTES 10

4 - DISRUPTORES ENDÓCRINOS: ¿QUÉ SON Y CÓMO ACTÚAN? 12

5 – CONCLUSIONES 17

6 - SITUACIÓN INTERNACIONAL 20

SEGUNDA PARTE 45

7 - CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA ENDÓCRINO HUMANO 46

8 - LA SALUD HUMANA. CONCLUSIONES ACERCA DE LOS EFECTOS 53

9 - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 58

PRIMERA PARTE

1

GLOSARIO

Andrógeno

Hormona sexual masculina: Está presente en hom-bres y en mujeres aunque en éstas en menor proporción.

Apical

Relativo o perteneciente al ápice. Dícese de los so-nidos en cuya pronunciación interviene, como órgano activo, la punta de la lengua o ápice, actuando como órganos pasivos los dientes, los alvéolos o el paladar.

Disruptor endócrino

"Es una substancia exógena que induce cambios en el sistema endócrino, los cuales resultan en efectos adversos para la salud de los organismos expuestos o su progenie". Definición establecida a fines de 1996 por la Comisión Europea (DG XII), la Agencia Europea de Medio Ambiente, y el Centro Europeo para la Salud y Medio Ambiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Inglaterra en un Workshop Internacional sobre el impacto de los disruptores endócrinos sobre la Salud Humana y el Medio Ambiente. A partir de esta definición, hasta la fecha son muy pocas las sustancias que se han identificado como tales.

Dosis

Cantidad, porción (de sustancia, de droga, etc.).

Efecto adverso Efecto nocivo para la salud.

Equivalente estrogénico Unidad por la cual se mide la acción tipo estrógeno de una sustancia.

Estrógeno

Hormona sexual femenina. Está presente en mujeres y en hombres, aunque en estos últimos en menor proporción. Existen los siguientes tipos de estrógenos:

- Estrógenos **naturales** (los sintetizados en ovarios y testículos).
- Estrógenos **sintéticos**: Substancias fabricadas por el hombre que producen el mismo efecto que los estrógenos naturales; incluye tanto productos industriales como farmacéuticos.
- Estrógenos **ambientales**: Sustancia que produce los mismos efectos en el cuerpo que los estrógenos naturales y se la encuentra en alimentos y agua; incluye tanto los productos industriales como las substancias que se encuentran en algunas plantas.

Exposición

Es la cantidad de substancias químicas que toman contacto con el cuerpo. Por ejemplo, la cantidad de fitoestrógenos que ingerimos al comer granos, frutas o vegetales es miles o incluso millones de veces superior que en la exposición a estrógenos sintéticos.

Ftalato

Aditivo presente en ciertos plásticos para conferirles blandura y flexibilidad.

Glándula

Es un órgano que secreta una sustancia.

Glándula endócrina

Órgano que segrega a la sangre una sustancia llamada hormona.

Hormona

Es una sustancia segregada por una glándula que viaja a través de la sangre hasta los diferentes órganos del cuerpo.

Incidencia

Número de casos en una población. Modulador endócrino Los moduladores endócrinos son sustancias químicas sintéticas y componentes naturales de las plantas que pueden imitar a los estrógenos naturales, y por ende afectar el sistema endócrino. Aún no se ha demostrado de qué forma concreta podrían afectarlo, es decir no hay estudios científicos concluyentes sobre los efectos de los moduladores endócrinos sobre la salud humana. No es difícil demostrar que una sustancia posee cualidades tipo estrógeno, pero la tarea

es mucho más complicada cuando se trata de demostrar en qué grado o forma específica esto afecta a la salud humana. Hay una sutil pero concreta diferencia entre modulador y disruptor. Mientras que modulador se refiere a la acción de modular, de regular, sin ninguna connotación a priori de efecto adverso sobre la salud, disruptor, como su nombre lo indica, disrumpe, es decir rompe o interfiere un determinado equilibrio, lo cual implica ya desde la definición un efecto negativo o adverso en su acción. Términos como Disruptores endócrinos, Estrógenos ambientales, Moduladores endócrinos, Ecoestrógenos, Hormonas ambientales, Xenoestrógenos, Tóxicos relacionados con las hormonas, Fitoestrógenos, se usan casi indistintamente para referirse a los moduladores endócrinos.

Peligro (en inglés "hazard")

Los norteamericanos usan este término para referirse a las propiedades tóxicas intrínsecas. A nivel internacional este término es definido como la probabilidad de que ocurra un resultado adverso[40].

Polutante

Sustancia que produce polución, es decir, que contamina.

Potencia

La potencia mide cuál es la mínima cantidad de sustancia para producir un determinado efecto. El veneno para ratas es mucho más tóxico que el alcohol. Ambos pueden ser fatales, pero basta con una pequeña cantidad de veneno para ratas, mientras que en el caso del alcohol se necesita mucha más cantidad. La mayoría de los estrógenos vegetales y estrógenos sintéticos han sido identificados como mucho menos potentes que los propios estrógenos del cuerpo.

Riesgo

Es la suma de tres factores: peligro, potencia y exposición. Es importante hacer una distinción entre peligro y riesgo. El peligro es solo una parte del proceso de riesgo. Una sustancia química puede ser peligrosa pero no riesgosa, porque hay muy poca o nula exposición o porque es de baja potencia. Por ejemplo, el consumo excesivo de alcohol puede alterar el funcionamiento endócrino, pero para hombres y mujeres no embarazadas el consumo moderado no es considerado riesgoso.

Sistema endócrino

Es uno de los sistemas de comunicación del cuerpo. Las hormonas son los mensajeros que llevan señales a los distintos órganos. En cada órgano la hormona se une a un receptor (igual que una llave entra en su cerradura) y de esta forma transmite su mensaje. Es el gran regulador del metabolismo y de funciones vitales como la frecuencia cardiaca, la reproducción, las características sexuales femeninas y masculinas.

Toxicidad

Capacidad de una sustancia de ocasionar efectos tóxicos. Debemos tener en cuenta los "niveles de toxicidad". Por ejemplo, el alcohol en poca cantidad no es tóxico, pero en grandes cantidades puede producir una intoxicación.

2

INTRODUCCIÓN

Si hay algo que identifica a los años '90 es la importancia que ha cobrado el medio ambiente en el mundo entero. La protección del medio ambiente se ha incorporado en la cultura como una forma de proteger al ser humano.

Sin embargo, algunos grupos ambientalistas en boga le han dado un giro trágico al impacto del medio ambiente sobre nuestro diario vivir: es frecuente escuchar y leer en los medios de comunicación que los materiales más comúnmente usados contaminan el medio ambiente, y lo que es peor, que constituyen una seria amenaza a nuestra integridad física.

El libro Our Stolen Future, de Theo Colborn (científico senior de la World Wildlife Fund), John Peterson Myers (director de la Fundación W. Alton Jones) y Dianne Durnanoski (reportera del Boston Globe) atrajo la atención de la prensa.

El libro habla de ciertas sustancias presentes en el medio ambiente -llamadas "moduladores endócrinos"- y propone que éstas tienen efectos similares a los estrógenos naturales del cuerpo. Los autores sugieren que la exposición de los humanos a estas sustancias puede llevar a serios problemas de salud, desde cáncer de mama hasta infertilidad masculina, además de trastornos del desarrollo. Además sugieren que algunos plásticos pueden ser una de las fuentes de tal exposición[5].

Los que abogan por esta teoría, explican que esta liberación de polutantes (sustancias que contaminan) puede ocurrir en diferentes momentos de la vida de un material, como en su producción, su uso, y durante los múltiples procesos de disposición de los residuos que genere este material (incineración, etc.).

Esta postura sugiere que estos polutantes se introducen en nuestros cuerpos a través del agua que bebemos o los alimentos que ingerimos e interfieren con el sistema endócrino, causando serios problemas reproductivos, trastornos de conducta y de desarrollo.

Se trata de conjeturas más que de evidencia científica de investigaciones realizadas por especialistas en el tema ambiental. En muchos casos hay datos disponibles que contradicen las afirmaciones de este libro, y el presente documento los presenta.

Por todo ello, por la parte que nos toca en la Argentina, es que Plastivida Argentina contribuye con este documento base, para orientar en forma preliminar a industriales, investigadores, miembros de los poderes públicos y público en general en un tema tan complejo.

Plastivida Argentina ha hecho la labor de compilar la información disponible y presentarla a través del presente documento. La bibliografía está disponible, así como los contactos con entidades locales y del exterior vinculadas con el tema.

¿Qué sabemos?

Los humanos y animales expuestos a altas cantidades de químicos estrogénicos han experimentado efectos adversos. Por ejemplo, las mujeres cuyas madres tomaron DES (Dietilestilbestrol) durante el embarazo durante la década del '60, fueron más propensas a desarrollar cáncer. Las ovejas que consumieron grandes cantidades de ciertos químicos naturales en el trébol, o animales expuestos a una gran contaminación química -como los cocodrilos expuestos al derramamiento masivo de pesticida en el Lago Apopka, Floridahan experimentado efectos adversos reproductivos. El 14 de marzo de 1997, la EPA (Environment Protection Agency /Agencia de Protección al Medio Ambiente) dijo en un informe donde se revisaron 300 estudios: "Con pocas excepciones [...] aún no se ha establecido una relación causal entre la exposición a un agente específico ambiental y un efecto adverso en la salud en humanos que opere vía la disrupción endócrina[53]".

¿Qué desconocemos?

Un punto clave desconocido es si la exposición a pequeñas cantidades de esos químicos pueden interferir con los sistemas endócrinos y llevar a efectos nocivos para la salud de la fauna y de humanos. Los investigadores están estudiando cuáles son las cantidades umbral, y durante qué etapas del desarrollo humano, los moduladores endócrinos pueden tener efectos nocivos. Otra gran preocupación es si algunos tests de laboratorio, que han sido desarrollados para acelerar los estudios, son predictores exactos de los impactos para humanos, fauna o medio ambiente[53].

3

ANTECEDENTES

En verdad todo esto comenzó con el descubrimiento, en distintas partes del mundo, de que diversas especies animales estaban presentando anomalías en sus características sexuales (feminización en machos), así como trastornos reproductivos. Se estudiaron estos fenómenos y se llegó a la conclusión de que podrían ser compatibles con la acción de alguna sustancia que imitara a los estrógenos. Se analizaron los hábitats (por ejemplo el agua) de estos animales y se encontraron niveles elevados de sustancias químicas a las cuales se les atribuyó esta función. En algunos casos esto fue atribuido a los estrógenos naturales presentes en las aguas residuales vertidas a los ríos. A partir de estos hallazgos se prendió un alerta roja respecto de los polutantes ambientales que se comportaran como estrógenos, y que por lo tanto pudieran interferir con el sistema endócrino de los animales. A estos disruptores endócrinos también se los llamó estrógenos ambientales[36]. Un nombre muy concreto para un problema complejo, en etapa de investigación.

Partiendo de algunos fenómenos observados en algunos animales, se pretendió aplicar el modelo a los humanos. En efecto, la ciencia está investigando actualmente qué ocurre con los polutantes una vez que han ingresado al organismo humano. En el campo de la investigación existen etapas por las que debe pasar toda hipótesis científica, hasta su definitiva demostración o rectificación. Actualmente estamos en una etapa inicial en la que sería apresurado aventurar conclusiones.

En pocas palabras, se le ha dado difusión a un tema en una etapa de su investigación donde aún no hay resultados concretos. Se le ha dado a los interrogantes la categoría de afirmaciones. Este documento es una revisión de las publicaciones científicas relacionadas con los disruptores endócrinos y trata de diferenciar las noticias sensacionalistas de los estudios científicos.

Por ejemplo, el diario Wall Street publicó dos editoriales el 20 de agosto de 1997, sobre lo que se denominó "una de las mayores amenazas para la salud de los '90": los disruptores endócrinos. **Las editoriales aparecieron después que John Mc Laughlin, un investigador del Centro Tulane-Navier para Investigaciones Bioambientales, retiró públicamente sus hallazgos sobre disruptores endócrinos, diciendo que sus resultados no podían ser replicados y por lo tanto no podían ser vistos como creíbles. Es de notar que dicho estudio contribuyó al pánico de la salud pública, debido en parte a la publicidad hecha por grupos ambientales y los medios, quienes últimamente llevaron a la**

política pública decisiones basadas en los datos reportados. Ambas editoriales resaltaron el sensacionalismo creado alrededor de esos hallazgos, especialmente con miras hacia el ámbito político y los medios[2].

Como decíamos, el tema de los moduladores endócrinos no es nuevo. Ya en 1938, un estudio12 descubrió que algunas sustancias químicas sintéticas podían imitar a los estrógenos (las hormonas sexuales femeninas por excelencia, que están presentes tanto en mujeres como en varones, aunque en estos últimos en menor proporción). Hace más de 30 años se alertó al público sobre cómo algunos químicos sintéticos estaban contaminando las aguas, los suelos, la fauna y, a través de esa cadena o ecosistema, a los seres humanos.

En respuesta a esta investigación, se prohibieron en Estados Unidos y Europa sustancias químicas como el DDT (diclorodi pheniltricloroetano) y los PCBs (bifenilos policlorados). El problema de la acumulación en el medio ambiente de sustancias químicas fue tenido en cuenta por los fabricantes, quienes reemplazaron a los químicos más persistentes por otros de vida más corta que no se acumularan en el suelo, en la fauna o en nuestros cuerpos[20].

Con el descubrimiento de que algunas sustancias químicas podían comportarse como los estrógenos, la toxicidad se empezó a evaluar en términos estrogénicos, es decir en función de los trastornos reproductivos y del desarrollo que pudiera ocasionar[20]. (Hasta ese momento, se hablaba de **toxicidad de una sustancia cuando se demostraba que ésta era capaz de** producir cáncer en las células.)

El problema de los disruptores endócrinos abarca diferentes campos epistemológicos desde donde ser abordado:

1. Sustancias químicas (naturales o sintéticas)/ Industria química.
2. Medio ambiente / Organizaciones ambienta-listas.
3. Cadena alimentaria (es un intermediario entre el medio ambiente contaminado, la fauna y los seres humanos que se alimentan de productos animales (leche, carne, achuras, etc.), puesto que las especies más superiores comen animales contaminados y acumulan estos químicos).
4. Sistema endócrino / Acción de los estrógenos en animales.
5. Sistema endócrino / Acción de los estrógenos en humanos (en etapa de investigación) / Medicina.
6. Ámbito legislativo / Regulaciones sobre estas sustancias.
7. Ética de la investigación científica.
8. Ética de los medios de comunicación.

4

DISRUPTORES ENDÓCRINOS: ¿QUÉ SON Y CÓMO ACTÚAN?

Mecanismos de acción

Hay varias teorías sobre el mecanismo de acción de los disruptores endócrinos:

- Imitan total o parcialmente a las hormonas sexuales al ligarse a los receptores hormonales o influenciando las vías de acción específicas. Dentro de las hormonas sexuales están los estrógenos y los andrógenos.
- Bloquean, impiden o alteran la ligadura a los receptores o influencian las vías de acción de los estrógenos. En este caso se denominan antiestrógenos.
- Alteran la síntesis y catálisis de las hormonas.
- Modifican la síntesis y función de los receptores hormonales.

Algunas afecciones (tiroiditis autoinmunes, paperas, criptorquidia, orquitis) pueden alterar el normal funcionamiento del sistema endócrino. Lo mismo puede ocurrir con altas temperaturas, ciertos niveles de radiación que incidan en el cuerpo humano[39]. Para el caso de las sustancias ambientales habría que investigar y luego demostrar a partir de qué dosis o concentración actúan como disruptores endócrinos. Asimismo, habría que determinar el grado de exposición requerido para que esa sustancia se acumule en el cuerpo humano y produzca la alteración endócrina. Este último está dado por el tiempo o duración de la exposición y cantidad de exposición en términos de dosis recibida. También se debe tener en cuenta la edad y las diferencias individuales (*ver figura 1)*. Todos estos factores influyen sobre los tipos y grados de severidad de los problemas de la salud.

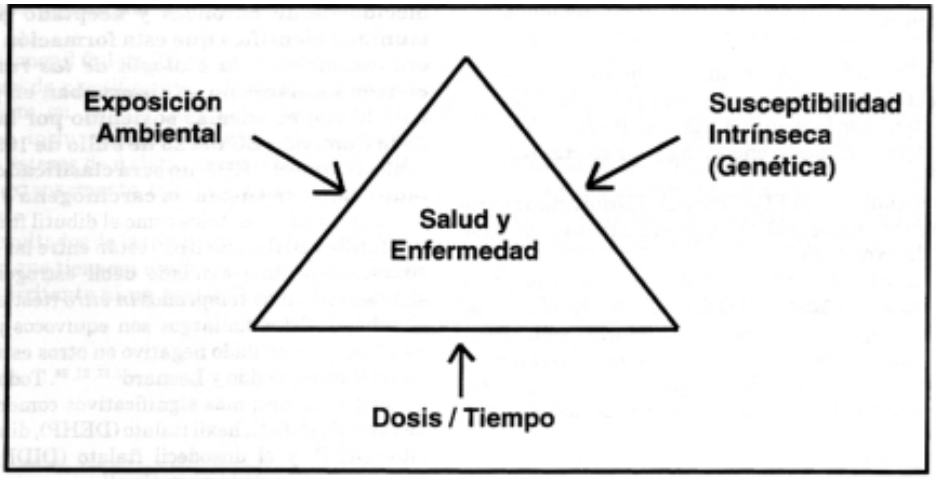


Figura 1. **Salud y Enfermedad**

Los plásticos y los moduladores endócrinos

Algunos Organismos No Gubernamentales (Greenpeace y World Wildlife Fund - Canadá) enumeran las substancias que ellos creen que son capaces de actuar como moduladores endócrinos[42]:

- Alimentos comunes de la dieta, como soja, arvejas, frijoles y brotes.
- Ciertos pesticidas.
- Sustancias Organocloradas Persistentes (PCBs - Bifenilos Policlorados), DDT, Dioxinas, Furanos, Pentaclorophenol (precursor de las dioxinas policloradas, por reacción de condensación), Hexaclorobenzeno y Octacloroestireno).
- Alkilphenol Etoxilatos.
- Metales Pesados.
- Sustancias relacionadas con los plásticos como el Bisfenol A (BPA) y los Ftalatos.

El tema de la disrupción hormonal ha sido recientemente el foco de interés de los medios. Sin embargo, es de vital importancia distinguir entre un mito popular y el conocimiento cada vez mayor sobre el tema. Es importante notar que los alegatos de disrupción hormonal se han hecho no sólo contra una amplia variedad de sustancias sintéticas, entre las cuales están los ftalatos, sino también contra sustancias naturales presentes en algunos alimentos como la soja, arveja, frijoles, brotes, etc. Algo de lo que han citado los medios, como por ejemplo las preocupaciones por las tendencias en la cantidad de esperma, está lejos de ser concreto, habiendo varios estudios que muestran diferentes tendencias, dependiendo de la ubicación geográfica y del momento en que empiezan los datos[14].

Bisfenol A

El Bisfenol A es un monómero usado en la síntesis de resinas epoxi o plástico policarbonato. Existen por lo menos 3 tipos de Bisfenol A implicados en la disrupción endócrina y los efectos sobre la reproducción.

Los estudios de la FDA (Food and Drug Administration) informan que el BPA es seguro a los niveles habituales de exposición[5].

Un estudio del Ministerio Japonés de Comercio e Industria Internacional (MITI)[40] monitoreó al Bisphenol A, nonilfenoles y ftalatos. El informe solicita hacer un análisis del ciclo de vida y un relevamiento de datos sobre estas substancias, ya que no hay disponible suficiente información sobre sus acciones tipo hormona.

Ftalatos

Los ftalatos se han usado como plastificantes por lo menos durante los últimos 50 años, período durante el cual se han generado una cantidad considerable de datos técnicos sobre su seguridad. Se ha aprobado su uso para una variedad de aplicaciones médicas, tales como bolsas de sangre y tubuladuras. El PVC plastificado con DEHP es el único material flexible aprobado por la Farmacopea Europea para ser utilizado en dispositivos de uso medicinal y en equipamientos para transfusiones de sangre y plasma. La toxicidad aguda de los ftalatos es extremadamente baja y no son sustancias irritantes. El DEHP, el más común de los ftalatos, ha sido aprobado para su uso en materiales para envases en contacto con alimentos por la US Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos), Code of Federal Regulations, título 21, capítulo 1, subcapítulo B, sección 175.105, 1996, y por el EU Scientific Committee For Foodstuffs (Comité Científico de Alimentos de la Unión Europea)[5].

Comparados con otros productos de uso común como los solventes, los ftalatos son de muy baja volatilidad y una vez en el ambiente son removidos por una degradación fotoquímica y biológica. Por lo tanto, los niveles de ftalatos en el medio ambiente son extremadamente bajos y se están reduciendo. Análisis recientes de los sedimentos en ríos del área industrial de Renania del Norte / Westphalia demostraron que los niveles de ftalatos presentes son sólo el 15% de lo que eran 20 años atrás, a pesar de los aumentos anuales en el uso total de plastificantes[5].

Carcinogenicidad. - **El DEHP es el único ftalato que ha sido sospechado de causar cáncer humano. Esto se debe a que en 1980 se encontró que la administración de grandes cantidades de ftalato a ratas de laboratorio llevaba al desarrollo de tumores. Sin embargo, ha sido establecido desde entonces y aceptado por la comunidad científica que esta formación de tumor era *específica a la biología de las ratas* y que efectos similares no se observaban en primates. Este hecho es además sostenido por la decisión de la Comisión EC del 25 de Julio de 1990, que estableció que el DEHP no**

será clasificado o etiquetado como una sustancia carcinógena o irritante.

Algunos ftalatos, tales como el dibutil ftalato (DBP) y el butilbenzil ftalato (BBP) están entre las sustancias químicas que han exhibido débil estrogenicidad en algunos tests más tempranos *in vitro* (test en tubo "en el vidrio"). Estos hallazgos son equívocos puesto que esos ftalatos han dado negativo en otros estudios como los de Barlow, Gaido y Leonard[6, 23, 31, 36]. Todos los ftalatos más comunes, más significativos comercialmente, incluyendo el dietil hexil ftalato (DEHP), diisononil ftalato (DINP) y el diisodecil ftalato (DIDP) han sido testeados y han dado **negativo**[23].

Los estudios más recientes *in vivo* ("en el organismo vivo") que intentan buscar específicamente efectos estrogénicos, consisten en una serie de ensayos de cornificación uterotrófica y vaginal3[1]. Éstos han mostrado que todos los ftalatos desde el DBP hasta el DIDP no producen ningún efecto estrogénico.

Además, se han realizado numerosos estudios de fertilidad de generación múltiple sobre varios ftalatos. Los más recientes son dos estudios de generación múltiple que demuestran que la exposición de ratas a DINP[23] y DIDP[32] en útero, durante la lactancia, pubertad y adultez no afecta el tamaño testicular, la cantidad de esperma, ni produce ningún efecto reproductivo de fertilidad. No se observó ningún resultado que pudiera anticiparse como un mecanismo de disrupción hormonal.

Hace unos años, la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de Dinamarca lanzó un informe pidiendo la reducción del uso y exposición de ftalatos acusándolos de causar disminución en la cantidad de esperma. Este estudio fue criticado porque se detectó que en el mismo había ftalatos que no se usan en productos comerciales, lo cual sugiere que las muestras pudieron haberse contaminado, y por lo tanto se cuestiona la relevancia de un estudio no replicado realizado sólo sobre 6 muestras.

Además David Cadogan, gerente del Consejo Europeo, con base en Bruselas, de Plastificantes e Intermediarios (ECPI), dijo: "La última investigación extensa realizada sobre los posibles efectos de 2 ftalatos específicos en el sistema endócrino de humanos y animales muestra claramente que ningún miembro de la familia de los ftalatos tiene un efecto adverso sobre la salud humana o sobre el medio ambiente". Los oficiales de la industria también cuestionaron ese informe.

La Asociación de Fabricantes Químicos (CMA) a través de su Panel de Expertos en Esteres de Ftalatos ha estudiado a fondo el DINP usado en los juguetes para niños. A continuación se resumen los principales puntos estudiados[11]:

El Diisononil ftalato (DINP) es uno de los miembros de la clase de plastificantes ésteres de ftalato. Es un componente en la fabricación de gran variedad de productos, incluyendo PVC flexible y juguetes. Como todos los ésteres de ftalatos de uso comercial, el DINP ha sido extensamente testeado para validar su continuo uso.

Los resultados de la investigación para el DINP han mostrado que tiene un nivel bajo de toxicidad aguda y no es un irritante ni un sensibilizante de la piel. Los resultados de estudios con dosis repetidas indican que el DINP no

presenta una preocupación sobre la reproducción o el desarrollo de humanos. Además, ninguna agencia del gobierno ha clasificado al DINP como un componente que tenga el potencial de causar cáncer; y los datos de toxicidad reproductiva así como otros estudios muestran que el DINP no tiene ningún efecto tóxico crónico ni reproductivo a los niveles reales de exposición.

El DINP ha sido testeado recientemente sobre su habilidad de imitar los estrógenos del cuerpo. Los tests han sido realizados de dos formas, *in vitro* (test en tubo) e *in vivo* (en animal vivo). Los resultados iniciales de la investigación de los tests *in vitro* para DINP no han sido concluyentes, mostrando resultados positivos en algunos estudios y negativos en otros. Por ejemplo, el estudio reciente realizado por la Universidad de Brunel y por la Fundación de Investigación sobre Cáncer (Reino Unido) utilizaron una muestra no comercial para realizar los tests iniciales *in vitro*. La muestra fue dividida en dos partes iguales antes de ser testeada. Hubo variaciones en los resultados dentro de la muestra, ya que una parte daba positivo *in vitro*, y la otra daba negativo *in vitro*. Los científicos de la Universidad Brunel entonces testearon una muestra comercial de DINP que mostró resultados negativos, resultado éste que es consistente con los estudios endócrinos de DINP realizados en los Estados Unidos. La variabilidad de esos resultados refuerza la importancia de los tests *in vivo* para determinar la estrogenicidad. El Panel de Ésteres de Ftalato de la CMA realizó tests sobre actividad estrogénica *in vivo* para varios ésteres de ftalato y han tenido resultados consistentemente negativos. La investigación *in vivo* indica que los ésteres de ftalato, incluyendo el DINP, no tienen ningún efecto estrogénico sobre el sistema endócrino a los niveles reales de exposición[12].

Los fabricantes de juguetes de vinilo investigaron profundamente las alternativas para los componentes que serán usados en sus productos. Los juguetes de vinilo deben usar plastificantes que son excelentes ablandadores, mientras que al mismo tiempo maximizan la vida y durabilidad del juguete. El DINP tiene una extensa base de datos sobre toxicidad que incluye resultados de estudios sobre cáncer y toxicidad reproductiva y del desarrollo, así como recientes investigaciones sobre la modulación endócrina. Según los datos disponibles, no hay evidencia validada científicamente que muestre que el uso de DINP en los juguetes para niños implique un riesgo para la salud.

5

CONCLUSIONES

5.1. Primer encuentro internacional sobre el tema

No es fácil sacar conclusiones generales sobre un tema tan controvertido y relativamente nuevo en el campo de la investigación. A continuación se citan las conclusiones surgidas del Workshop realizado en el Departamento de Medio Ambiente del Reino Unido en 1996. Este Workshop es de relevancia porque allí se plantearon las bases para futuras investigaciones sobre los disruptores endócrinos. Fue la primera vez que este tema se discutió a nivel internacional y con la participación de representantes del ámbito científico, industrial y NGOs (Organizaciones No Gubernamentales). De hecho, estuvo esponsoreado por autoridades nacio-nales, agencias y organizaciones industriales europeas: CEFIC (Consejo Europeo de la Industria Química), y la OECD (Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo). Participaron 11 países europeos, los Estados Unidos de Norteamérica, Japón y representantes de la Organización Mundial de la Salud, la EEB (Bureau Europeo de Medio Ambiente) entre otros organismos.

En este workshop se revisó la evidencia del riesgo potencial sobre los seres humanos y la fauna, y la posible relación con la exposición a los polutantes ambientales.

Las conclusiones de ese encuentro fueron:

1) Se acordó una definición de disruptor endócrino *(ver Glosario, pág. 4)*.
2) Los temas de salud que más preocupan en Europa van desde el aumento de la incidencia (número de casos) del cáncer de mama y de testículo hasta la disminución en la cantidad de esperma. La etiología, así como las causas de esta variación, que podrían ser la polución, la dieta, el estilo de vida, o genético, aún no se conoce a ciencia cierta.
3) Se han creado grupos de investigación para medir el riesgo potencial de una sustancia de actuar como disruptor endócrino *(ver Situación Internacional, pág. 20)*.
4) Los conocimientos actuales sobre los disruptores endócrinos son insuficientes y se requiere de un esfuerzo de investigación a nivel internacional para poder considerar el tema[26].

A similares conclusiones arribó el Workshop esponsoreado por la

Environmental Protection Agency de los Estados Unidos, que se presentan también en el presente documento, *página 23*.

5.2. Posición de la industria a nivel internacional

- La industria química reconoce la preocupación pública surgida por el tema de la "disrupción endócrina". Reconoce su responsabilidad para tratar cualquier cuestión relacionada con la fabricación segura, uso, distribución o disposición de sus productos como un principio fundamental del gerenciamiento de las sustancias químicas según el Cuidado Responsable®.
- El International Council of Chemical Associations (ICCA) acuerda con los científicos de todo el mundo que se necesita más investigación para resolver las incertezas científicas sobre los efectos en la salud humana y la fauna. Para avanzar en la investigación y los esfuerzos de los productos, se necesita un acuerdo internacional sobre la definición de "disruptores endócrinos". La industria química apoya los esfuerzos coordinados internacionales de investigación para asegurar que las cuestiones de relevancia científica sean tratadas. El International Council of Chemical Associations (ICCA) se compromete a trabajarcon otras partes interesadas para mejorar el diálogo y la colaboración a nivel internacional y apoya asociaciones entre el gobierno, investigadores académicos e industriales para acelerar el entendimiento científico de este tema.
- El ICCA (International Council of Chemical Associations) cree que debería desarrollarse una estrategia de evaluación del riesgo con base científica y armonizada internacionalmente.

5.3. Acciones de la industria química internacional

5.3.1. Estrategia de investigación

La industria química internacional está contribuyendo al esfuerzo de investigación con programas planeados o en marcha en Norteamérica, Europa y Japón. Estos programas de investigación incluyen trabajos en:

- **Metodología de testeo**, para evaluar y validar los métodos existentes y los nuevos en el marco de un acuerdo internacional sobre el enfoque escalonado de testeo para evaluar el potencial de ciertas sustancias de causar efectos adversos vía la disrupción endócrina.
- **Metodología de evaluación del riesgo**, para adaptar los marcos de la actual evaluación del riesgo para tener en cuenta la información desarrollada a través del enfoque escalonado de testeo y los datos disponibles validados, en particular los efectos adversos observados y los niveles de exposición y para incorporar información sobre mecanismos biológicos.

- **Mecanismos**, para mejorar el entendimiento científico de los mecanismos biológicos subyacentes y brindar las bases para mejorar la habilidad de interpretar los datos de los tests y estimaciones dadas por evaluaciones de riesgo.
- **Efectos sobre la salud humana**, en particular estudios epidemiológicos para identificar los efectos sobre la salud humana e investigar un amplio espectro de posibles causas, incluyendo factores del estilo de vida tales como la dieta.
- **Efectos en la fauna**, en particular, estudios que investiguen las causas de los efectos observados en la fauna para entender las desviaciones de la variabilidad natural en las poblaciones animales.

5.3.2. Evaluación del riesgo y gerenciamiento del riesgo

La industria química internacional está compro-metida a cooperar con autoridades de los Estados Unidos e internacionales para desarrollar y validar metodologías de testeo. Esto es parte de una acción mayor que pretende el desarrollo de metodologías para la evaluación del riesgo de base científica y confiables que puedan ser usadas para evaluar los riesgos relacionados con la fabricación, uso, distribución y disposición de las sustancias químicas que pueden ser caracterizadas como teniendo efectos adversos vía la disrupción endócrina. Tales evaluaciones del riesgo deben tener en cuenta los niveles de exposición para brindar bases sólidas para decisiones reguladoras o voluntarias para gerenciar el riesgo de esas sustancias químicas. El enfoque del ICCA del gerenciamiento del riesgo se describe en forma más completa en "Principios para tomar decisiones basadas en el riesgo" (Enero de 1996), que se refiere al principio de Precaución como se estableció en la Declaración Río del Principio 15.

Mientras esos programas de investigación científica se están realizando, la industria química internacional continuará cumpliendo su compromiso según el Cuidado Responsable® para las prácticas aplicadas a lo largo del ciclo de vida de un producto.

Veremos en la Segunda Parte de este documento cómo en algunas afecciones se ha relativizado el impacto que las substancias químicas puedan tener en el cuerpo humano. En el cáncer de mama no se ha establecido una correlación. Tampoco se ha comprobado que en la etiología (causa) del cáncer de testículo intervengan las substancias químicas hechas por el hombre. Lo que es seguro es que cuando hablamos de estrógenos ambientales estamos hablando de partes por millón comparados con los estrógenos naturales producidos en el mismo cuerpo humano o con aquellos estrógenos presentes en vegetales ***(ver página 36)*****. De todas formas, la industria química y petroquímica internacional tiene un fuerte compromiso con la calidad de los procesos industriales que realiza, de manera de garantizar la protección del medio ambiente y la salud humana. En virtud de este compromiso es que la industria participa activamente en investigaciones e iniciativas con el fin de determinar cuál es el impacto, si lo hay, de las sustancias químicas sobre el sistema endócrino humano.**

6

SITUACIÓN INTERNACIONAL

6.1. Estado actual de las investigaciones sobre disruptores endócrinos en los Estados Unidos de Norteamérica / US EPA (Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos)

Publicaciones 1996:

L**a Oficina de Investigación y Desarrollo de la EPA** publicó los resultados de dos workshops realizados en 1995, donde se trató específicamente el tema de los disruptores endócrinos ambientales:

1) "Research Needs for the Risk Assessment of Health and Environmental Effects of Endocrine Disruptors" ("Necesidades de Investigación para la Evaluación del Riesgo de los Efectos sobre la Salud y el Medio Ambiente de los Disruptores Endócrinos"), de Kavlock et al., 1996, se encuentra resumido en el próximo punto 6.2.
2) "Development of a Research Strategy for Asses-sing the Ecological Risk of Endocrine Disruptors" (Desarrollo de una Estrategia de Investigación para la Evaluación del Riesgo Ecológico de los Disruptores Endócrinos), de Ankley et al., 1996. (Ambos son el resultado de encuentros y workshops realizados en 1994 y 1995.)
3) "Plan de Investigación de la ORD para Disruptores Endócrinos"
4) Workshop sobre la hiperplasia de las células de Leydig (son células de los testículos) en 1995 (Clegg et al., 1996).
5) Revisión de las guías de tests sobre toxicidad reproductiva y desarrollo de dos generaciones (para mamíferos) de la Office of Prevention and Toxic Substances (Oficina de Prevención y sustancias tóxicas).
6) Guías de la EPA para la evaluación del riesgo de toxicidad reproductiva.
7) Documento de evaluación del riesgo de dioxinas.
8) Borrador propuesto para guías para la evaluación del riesgo ecológico.
9) Las nuevas guías propuestas de evaluación del riesgo de carcinogénesis.

Publicaciones 1997:

Special Report on Environmental Endocrine Disruption: An Effects Assessment and Analysis. ("Reporte Especial sobre Disrupción Endócrina Ambiental: Evaluación y Análisis de los efectos"). El propósito del documento es "brindar un panorama del estado actual de la ciencia en lo que respecta a la disrupción endócrina ambiental". El informe identifica los baches o lagunas de nuestro conocimiento sobre los mecanismos de acción de los agentes que disrumpen el sistema endócrino.

También "intenta servir de evaluación y análisis transitorios (de ínterin) de las hipótesis de disrupción endócrina hasta que se pueda completar una exploración más exhaustiva de la disrupción endócrina ambiental por parte de la National Academy of Sciences" (NAS / Academia Nacional de Ciencias).

Existe un **proyecto NAS** que consiste en una **exploración extensiva de la disrupción endócrina ambiental** apoyado por la EPA, The Centers for Disease Control and Prevention (Centros para la Prevención y Control de Enfermedades) y el Department of the Interior (Departamento del Interior) (NAS, 1995).

La ORD está preparando el borrador de una **estrategia de investigación** sobre disruptores endócrinos que estará disponible a fines de este año.

La EPA ha establecido un grupo de trabajo para desarrollar **métodos de screening (detección)** y testeo para usar en la evaluación de las sustancias químicas para los efectos endócrinos.

La EPA preside un grupo de trabajo convocado por la Oficina de Política en Ciencia y Tecnología que está documentando y coordinando la investigación sobre disrupción endócrina a lo largo del gobierno federal.

6.2. Herramientas de investigación: Estado actual y perspectivas[30]

Resumen del Informe del Workshop esponsoreado por la Environmental Protection Agency (U.S EPA - Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos) Research Needs for the Risk Assessment of Health and Environmental Effects of Endocrine Disruptors (Necesidades de Investigación para la Evaluación del Riesgo de los Efectos sobre la Salud y el Medio Ambiente de los Disruptores Endócrinos), Kavlock et al., 1996.

Una vez que se ha recopilado considerable información técnica y científica sobre el tema de los moduladores endócrinos y su relación con los plásticos, el paso siguiente es utilizar toda esa información como base para el planeamiento de futuras investigaciones. Para ello, primero hay que hacer un diagnóstico de situación, identificar los puntos o áreas claves que

requieren más investigación para luego plantear una hipótesis de trabajo y delinear las etapas específicas de dicha investigación.

A continuación se hará un conciso panorama del estado de investigación sobre cada uno de los efectos que se le adjudican a los disruptores endócrinos ambientales, y se plantearán las áreas que habría que investigar con mayor prioridad. Para ello, se tomará como referencia el mencionado informe del Workshop internacional esponsoreado por la U.S. EPA *Research Needs for the Risk Assessment of Health and Environmental Effects of Endocrine Disruptors (Necesidades de Investigación para la Evaluación del Riesgo de los Efectos sobre la Salud y el Medio Ambiente de los Disruptores Endócrinos)*.

La Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (U.S. EPA) esponsoreó un workshop en abril de 1995 donde se establecieron las prioridades para las futuras investigaciones sobre el tema de los disruptores endócrinos y su impacto sobre la salud y el medio ambiente.

Es de relevancia conocer los resultados de dicho workshop para estar en consonancia con los esfuerzos internacionales que se han hecho y se están haciendo en cuanto a la investigación sobre el tema de los moduladores endócrinos.

Integrantes del Workshop

Ver Tabla 1 en la página siguiente.

Premisa del Workshop

Dado que los disruptores endócrinos podrían causar una variedad de efectos adversos biológicos en fauna, en animales domésticos y en humanos, necesitamos identificar qué tipo de investigación debería realizarse para asistir a los gobiernos en la toma de decisiones sobre este tema, para que lo hagan estando debidamente informados.

Definición de disruptor endócrino ambiental

Se define ampliamente como *"un agente exógeno que interfiere con la producción, liberación, transporte, metabolismo, ligación, acción o eliminación de las hormonas naturales del cuerpo responsables del mantenimiento de la homeostasis y de la regulación de los procesos de desarrollo."*

Esta definición es lo suficientemente amplia como para incluir no sólo los estrógenos exógenos sino también antiandrógenos y agentes que actúan sobre otros componentes del sistema endócrino tales como la tiroides y la hipófisis.

Comentarios generales de los grupos de trabajo

- Deberá hacerse un enfoque **interdisciplinario** del tema en cuestión.
- **La información sólida y científica** será la base de decisiones a tomar.

- El uso de mediciones biológicas requiere un c**onocimiento de las buenas prácticas de laboratorio, reproducibilidad, exactitud, poder estadístico, y replicabilidad**.
- La interpretación de algunas mediciones como **predictivas de efectos adversos biológicos requiere estudios de validación**.
- Siempre hay que considerar el tema de **dosis-respuesta** cuando se evalúan resultados observados en un **rango limitado de dosis**.
- Entra en cuestión la validez de la asunción de riesgos cuando los datos de **altas dosis** en estudios experimentales se usan para estimar efectos a **dosis mucho más bajas en humanos**.

Tabla 1: Integrantes del Workshop y asignaciones por grupo

Participante[a]	Afiliación[b]	Grupo[c]
Mel Anderson	ICF Kaiser	C,DR
Gerald Ankley[a]	U.S. EPA	R,HD
Christopher J. Bayne	Oregon State University	I,DR
David Bellinger	Boston's Children's Hospital	N,DR
Howard A. Bern	University of California-Berkeley	R,HD
Linda Birnbaum	U.S. EPA	C,EX
Aaron Blair	NCI	C,HD
Joanna Burger	Rutgers University	N,HD
Cynthia Carey	University of Colorado	I,EX
Janice E. Chambers	Mississipi State University	N,HD
Robert E. Chapin	NIEHS	R,RC
James R. Clark[a]	Exxon Biomedical Sciences	R,RC
Theodora Colborn[a]	World Wildlife Fund	I,EX
Rory Conolly	Chemical Industry Institute of Toxicology	C,DR
Jon Cook	Dupont-Haskell Laboratory	C,HD
Ralph Cooper	U.S. EPA	N,HD
John Couch	U.S. EPA	C,HD
David Crews	University of Texas at Austin	N,RC
Sally Darney	U.S. EPA	R,RC
George Daston[a]	The Procter and Gamble Co.	R*,DR
William P. Davis	U.S. EPA	R,EX
Chris DeRosa[a]	ATSDR	C,EX**
Penelope Fenner-Crisp	U.S. EPA	C,RC**
Warren Foster	Environmental Health Canada	R,RC
Michel Fournier	Université du Québec á Montréal	I,DR
Glen Fox	CWS, Environmental Canada	I,EX
D. Michael Fry	University of California-Davis	R,HD
Michael A. Gallo	Robert Wood Johnson Medical School	RC
David Gaylor	NCTR	N,RC
Ellen Goldey	U.S. EPA	N,HD
Tom Goldsworthy	Chemical Industry Institute of Toxicology	C,DR
Jay Gooch	The Procter and Gamble Co.	R,HD
L. Earl Gray Jr[a]	U.S. EPA	R,HD*
Louis J. Guillette	University of Florida-Gainesville	R,HD
Maureen C. Hatch	Mt. Sinai School of Medicine	R,EX
Jerry D. Hendricks	Oregon State University	C,HD
Andrew G. Hendrickx	University of California-Davis	R,RC
Diane Henshel	Indiana University	N,DR
David E. Hinton	University of California-Davis	C,EX
Mike Holsapple	DOW Chemical Co.	I,RC
Claude L. Hughes Jr	Wake Forest University	R,DR
Lyndal Johnson	Northwest Fisheries Science Center	R,RC
Rod Johnson	U.S. EPA	C,RC
Steven L. Kaattari	VIMS, College of William and Mary	I*,RC
William Kelce	U.S. EPA	R,HD
Carole Kimmel	U.S. EPA	R,RC
Garet Lahivs	University of Maryland-Baltimore	I,DR
Coral A. Lamartiniere	University of Alabama-Birmingham	C,EX
John F. Leatherland	University of Guelph	N,EX
Jonathan J. Li	University of Kansas Medical Center	C,EX
George Lucier[a]	NIEHS	C,DR*
Mike Luster	NIEHS	I*,DR
Michael J. Mac[a]	National Biological Service	R,EX*
Neil J. MacLusky	The Toronto Hospital	N,RC
Carol Maczka	National Research Council	R,HD**
Peter Mathiessen	MAFF, United Kingdom	R,EX
Lynne F. McGrath	Hoechst-Celanese	I,DR
John McLachlan	Tulane University	C,RC
Sue McMaster[a]	U.S. EPA	N,RC
Mark S. Meyers	Northwest Fisheries Science Center	C,RC
Diane Miller	U.S. EPA	N,RC
Ron R. Miller[a]	DOW Chemical Co.	C**,DR
John A. Moore	IEHR	I,RC*
Larry L. Needham	CDC	C,EX
Reynaldo Patino	National Biological Service	R,EX
Richard E. Peterson	University of Wisconsin-Madison	R,RC
Warren P. Porter	University of Wisconsin-Madison	N,RC
Christopher J. Portier	NIEHS	I,DR
Walter Rogan	NIEHS	N,RC
Rosalind M. Rolland[a]	World Wildlife Fund	R*,HD
Louise M. Ryan	Harvard University	R,DR
Geoffrey I. Scott[a]	National Marine Fisheries Service	N*,DR
R. Woodrow Setzer	U.S. EPA	R,DR
Daniel M. Sheehan[a]	NCTR/FDA	R,DR*
Barbara B. Sherwin	McGill University	N,RC
Ellen K. Silbergeld	University of Maryland-Baltimore	N,EX
Thomas Sinks[a]	CDC	C*,EX
Ralph Smialowicz	U.S. EPA	I,HD
George Stancel	University of Texas Medical School	R,DR
John J. Stegemen	Woods Hole Oceanographic Institute	C,EX
Peter Thomas	University of Texas at Austin	R,DR
Donald Tillitt	National Biological Service	R,EX
Hugh Tilson	U.S. EPA	N*,HD
Jorma Toppari	University of Turku, Finland	R,ID
Kamala Tripathi[a]	USDA	I,EX
Daniel A. Valiero	U.S. EPA	N,EX
Frederick S. Vom Saal	University of Missouri-Columbia	R,DR
Chris Waller	U.S. EPA	C,HD
Patricia Whitten	Emory University	R,DR
Elizabeth Wilson	University of North Carolina-CH	R,HD
Judith T. Zelikoff	New York University Medical Center	I,EX

a) Miembros del Comité Organizador (Dick Hill, U.S. EPA y Jim Reisa, NRC no pudieron asistir). b) ATSDR, Agency for Toxic Substances and Drug Research (Agencia para la Investigación de Sustancias Tóxicas y Drogas); CDC; Centers for Disease Control (Centros para el Control de Enfermedades); CWS, Canadian Worldwide Service; FDA, Food and Drug Administration; ICF Kaiser; MAF, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentos (Reino Unido); NCI, National Center Institute; NCTR National Center for Toxicological Research (Centro Nacional de Investigación Toxicológica), NIEHS; National Institute of Environmental Health Sciences (Instituto Nacional de Ciencias de Salud y Medio Ambiente), U.S. EPA; US Agencia de Protección del Medio Ambiente. c) C, efectos Carcinógenos; R, efectos Reproductivos; N, efectos Neurológicos; I, efectos Inmunológicos; HD, métodos de detección del peligro; DR, Métodos Dosis-Respuesta; EX, métodos de Exposición; RC, Caracterización del Riesgo; *presidente; **informante.

Consideraciones a tener en cuenta en los estudios de investigación

1) **Hay diferentes sensibilidades a diferentes edades**.
2) Se ha redefinido la **evaluación del riesgo**, por el National Research Council (Consejo Nacional de Investigación) (en negrita la parte que se modificó): "el proceso de medición o estimación de la intensidad, frecuencia, duración, y el t**iempo (timing) de la exposición**, de los humanos y fauna a un agente actualmente presente en el medio ambiente (o de la estimación de las hipotéticas exposiciones que puedan surgir de la liberación de nuevas sustancias químicas)."

TEMAS DE DISCUSIÓN

Se discutió sobre dos grandes tópicos:

1) **Efectos biológicos**.-Necesidad de investigar sobre los principales efectos adversos que se le adjudican a los disruptores endócrinos sobre la salud:
   a. *Carcinogénesis.*
   b. *Toxicidad reproductiva (incluye desarrollo).*
   c. *Neurotoxicidad.*
   d. *Inmunotoxicidad.*

2) **Metodología del riesgo**.-Investigar para mejorar los componentes específicos del Paradigma de Evaluación del Riesgo (ver Cuadro 2):
   a. *Identificación del peligro.*
   b. *Evaluación Dosis-Respuesta.*
   c. *Evaluación de la exposición.*
   d. *Caracterización del riesgo.*

1) Efectos biológicos

a. Carcinogénesis

La mayoría de los estudios ecológicos de campo sobre la incidencia de cáncer se han realizado sobre peces de aguas polucionadas. Los peces han probado ser los animales más fáciles para estudiar.

Cáncer de Mama.-La relación entre la exposición a organoclorados y el riesgo de cáncer de mama no tardará mucho en resolverse gracias al **gran número de estudios epidemiológicos en marcha**.

Por lo tanto, habría que enfocar la investigación hacia otras sustancias, tales como:

- Pesticidas no clorados.
- Ftalatos.
- Otros químicos ambientales.

Otros cánceres.- Habría que investigar la relación entre la exposición a disruptores endócrinos y otros sitios de cáncer:

- Próstata.
- Testículo.
- Ovario.
- Endometrio (útero).
- Tiroides.

Cánceres asociados con exposición a peligros ambientales.- Aunque no hay evidencia de que los EDCs (químicos disruptores endócrinos) estén entre los principales factores de riesgo para esos tumores (hígado, cerebro, pulmón).

Puntos a investigar sobre cáncer.

a. Comparación sistemática de sustancias endógenas versus exógenas.
b. Evaluación de toxicidad, determinación de las relaciones dosis-respuesta en relación con el riesgo en humanos.
c. Vigilancia de datos en la ocurrencia de tumores en especies de la fauna.
d. Estudios de identificación y seguimiento en salud de fauna y poblaciones humanas altamente expuestas.
e. Validación y aplicación de marcadores biológicos para identificar exposición y aparición de efectos adversos.

b. Toxicidad reproductiva (incluye desarrollo).

Hasta el momento las evidencias de efectos adversos sobre la reproducción en humanos debidos a la acción estrogénica exógena son:

- El caso del uso del DES (Dietilestilbestrol). Éste provocó efectos adversos en las hijas e hijos de las madres que habían consumido esa droga durante el embarazo.
- Disminución del nivel en sangre de testosterona y aumento del nivel en sangre de la LH (Hormona Luteinizante) en trabajadores expuestos a dioxinas.

El desafío consiste en poder extrapolar los déficits sutiles funcionales hallados en algunos individuos a un nivel de poblaciones. Esto requerirá mejores observaciones de campo y estudios de laboratorio para simular con mayor precisión las exposiciones de campo.

El de la página siguiente es un cuadro que menciona los agentes que han demostrado alterar el desarrollo reproductivo en varias especies vía un mecanismo endócrino, y aquellos donde faltan evidencias y

requieren de mayor investigación.

Cuando se habla de peligro es fundamental mencionar que requiere cierto nivel de exposición para producir un efecto. Es decir, hay una relación dosis-respuesta para todas las sustancias químicas.

Agentes que alteran el sistema reproductivo (demostrado).	***Agentes que requieren mayor investigación* sobre sus efectos sobre el sistema reproductivo.**
Hormonas y drogas: DES, progestágenos, andrógenos, ecdysteroides y hormonas farnesyl.	**Alkylfenoles.**
Inhibidores metabólicos: inhibidores de la 5-a-reductasa.	**Ftalatos.**
Pesticidas (DDT y metabolitos), clordecone, vinclozin.	**Bisfenol A.**
Fitoestrógenos y micotoxinas.	
Dioxinas, algunos PCBs (bifenilos policlorados).	
Nota: Estos agentes no necesitan ser persistentes para tener efectos, sobre todo si la exposición ocurre en un período crítico del desarrollo.	*Nota:* Si bien han mostrado interferir con algunos procesos relacionados con el sistema endócrino, **falta evidencia *in vivo* sobre los efectos sobre el desarrollo reproductivo.**

P**untos todavía poco claros** y que requieren mayor investigación.

a. Extrapolación especie-especie

Endocrinología y epidemiología comparativas.

Toxicología comparativa:

Diferencias farmacocinéticas.

Diferencias farmacodinámicas.

Diferencias genéticas en las especies.

b. Disponibilidad y confiabilidad de datos históricos.

c. Efectos a bajos niveles de exposición.

d. Latencia.

e. Relevancia de la bioacumulación y la biomagnificación.

f. Comportamiento de las mezclas de ligandos.

g. Poblaciones sensibles.

Reproducción y desarrollo; puntos que requieren mayor investigación.

a. Tests de laboratorio para las hipótesis generadas en los estudios de campo.

b. Más estudios extensivos sobre fauna y poblaciones de humanos expuestos a altos niveles de tóxicos activos a nivel endócrino (por ejemplo, cohortes de DES (Dietilestilbestrol) y PCB (Bifenilos policlorados) para identificar los efectos

adversos más probables a partir de la disrupción endócrina durante el desarrollo.

c. Mejorar la definición de variabilidad normal en los parámetros de reproducción.

d. Caracterización de la interacción de mezclas de tóxicos activos a nivel endócrino.

e. Desarrollo de QSAR y screening (selección) de corto plazo para identificar los potenciales peligros endócrinos para la reproducción y el desarrollo.

c. Neurotoxicidad

El sistema nervioso interactúa y controla a los sistemas reproductivo e inmune y actúa como interfase entre el medio ambiente y el medio interno.

Puntos principales que requieren investigación prioritaria:

a. Identificar y documentar los efectos que posiblemente estén mediados por el sistema neuroendócrino.

b. Estudios de seguimiento para determinar los parámetros de exposición para químicos específicos y el tiempo de evaluación de los efectos sobre el sistema neuroendócrino.

c. Demostración de la plausibilidad biológica entre la exposición a químicos y los efectos observados en humanos y fauna.

d. Estudios sobre los posibles mecanismos de acción de los efectos observados.

d. Inmunotoxicidad

Al momento existen estudios que han demostrado que hay asociaciones entre sindromes autoinmunes y la exposición a DES. Está establecida la relación entre niveles fisiológicos de estrógenos y las enfermedades autoinmunes en mujeres.

Los puntos que requieren mayor prioridad de investigación son:

a. Estudios epidemiológicos tanto en humanos como en fauna para establecer la incidencia de enfermedades relacionadas con la inmunidad (inmunosupresión, hipersensibilidad, autoinmunidad asociada con exposición a agentes disruptores endócrinos).

b. Investigación básica para identificar los mecanismos y las sustancias individua les que alteran el sistema inmune (incluye determinación dosis-respuesta).

c. Desarrollo de marcadores biológicos.

d. Estudios para determinar si existen poblaciones sensibles.

2) Metodología del riesgo

a. *Identificación del peligro.*

La identificación del peligro incluye:

- Recolección de datos.
- Evaluación de los datos sobre toxicidad aportados por tests.
- Estudios epidemiológicos.
- Informes de casos.
- Observaciones de campo.

Los datos se usan para determinar si el agente en cuestión implica un peligro, y el contexto en el cual implica un peligro (es decir, si es específico de alguna especie, si es específico de alguna etapa de la vida, etc.).

A continuación se hará una breve reseña de las guías de tests existentes al momento, de sus principales características, y de las **áreas dentro de esas guías que requieren ser mejoradas para realizar una adecuada evaluación de los disruptores endócrinos**:

Tests ecológicos.

Dada la falta de evaluación de efectos transgeneracionales en estos tests, hay que hacer una serie de agregados a los mismos.

Tests de la salud humana y de mamíferos.

a) Evaluación de pesos, histología y producción hormonal de testículos, ovarios, tiroides, adrenal, hipófisis, etcétera, en tests a largo plazo:

in vivo con tests de prueba endócrina, o

in vitro después de la exposición in vivo.

b) Determinación de cantidad de esperma en testículo, epidídimo y eyaculación. c) Establecimiento de inicio de pubertad y envejecimiento reproductivo en ratas y otras especies.

c) Evaluación de comportamientos sexualmente dimórficos y de otras funciones del SNC (Sistema Nervioso Central).

d) Expansión de los estudios sobre toxicología del desarrollo para incluir exposición perinatal y una evaluación postnatal de las funciones re-productivas de la descendencia. (Existe un Protocolo de la U.S. EPA para el Test de Alternativas de Reproducción.)

e) Examinar la utilidad de tests de corto plazo para predecir

carcinogénesis en el desarrollo, incluyendo los métodos para químicos estrogénicos.

f) Determinar si las mezclas de tóxicos disruptores endócrinos actúan de forma aditiva o no aditiva a concentraciones de exposición ambientalmente bajas.

¿Qué existe o puede desarrollarse en cuanto a técnicas in vivo e in vitro para screening de tóxicos sobre su actividad de de tóxicos sobre su actividad de disruptor endócrino?

***por el momento existen*: estudios a largo plazo costosos que detectan muchos EDCs** (químicos disruptores endócrinos).	**Hoy se necesita: tests de corto plazo para screening (selección) más eficiente del gran número de agentes ambientales.**

Ventajas y desventajas de tests *in vitro* e *in vivo*:

in vitro	**in vivo**
Se necesita mayor cantidad de tests debido a la plétora de mecanismos por los que actúan los EDCs. No es claro cómo se usarían los datos en el proceso de evaluación del riesgo. La potencia in vitro puede no correlacionarse bien con la toxicidad in vivo debido a factores de mecanismo y de farmacocinética. Pueden ser más específicos.	**Tienen gran apoyo por parte de los investigadores.** **Son más útiles si se acompañan de dosimetría de la actividad biológica de los órganos target o de las células.** **En general son apicables.**

Se necesitan marcadores biológicos de exposición y de efectos.

b. Evaluación dosis-respuesta

La existencia de varios mecanismos (aparte de la ligación al receptor) complica la evaluación dosis-respuesta, pero es posible predecir efectos a bajas do- sis para diferentes tipos de mecanismos de disrupción endócrina.

c. Evaluación de la exposición

De mayor prioridad para investigar son los siguientes puntos.

a. **Monitoreo**: Programas de monitoreo de químicos y mediciones en la población (como conteo del esperma, éxito de reproducción de la fauna, etc.). El objetivo de estos programas es identificar poblaciones de riesgo.

b. **Marcadores biológicos**: Que sean sensibles a las concentraciones ambientales y que sean mecanismo-específicos.

c. J**erarquías de exposición**: Se necesita desarrollar Indicadores de Jerarquías de exposición. El abanico va desde tests de screening hasta los indicadores más predictivos. El objetivo es evitar los falsos negativos.

d. Caracterización del riesgo

El siguiente cuadro muestra el **Paradigma de la evaluación del riesgo**.

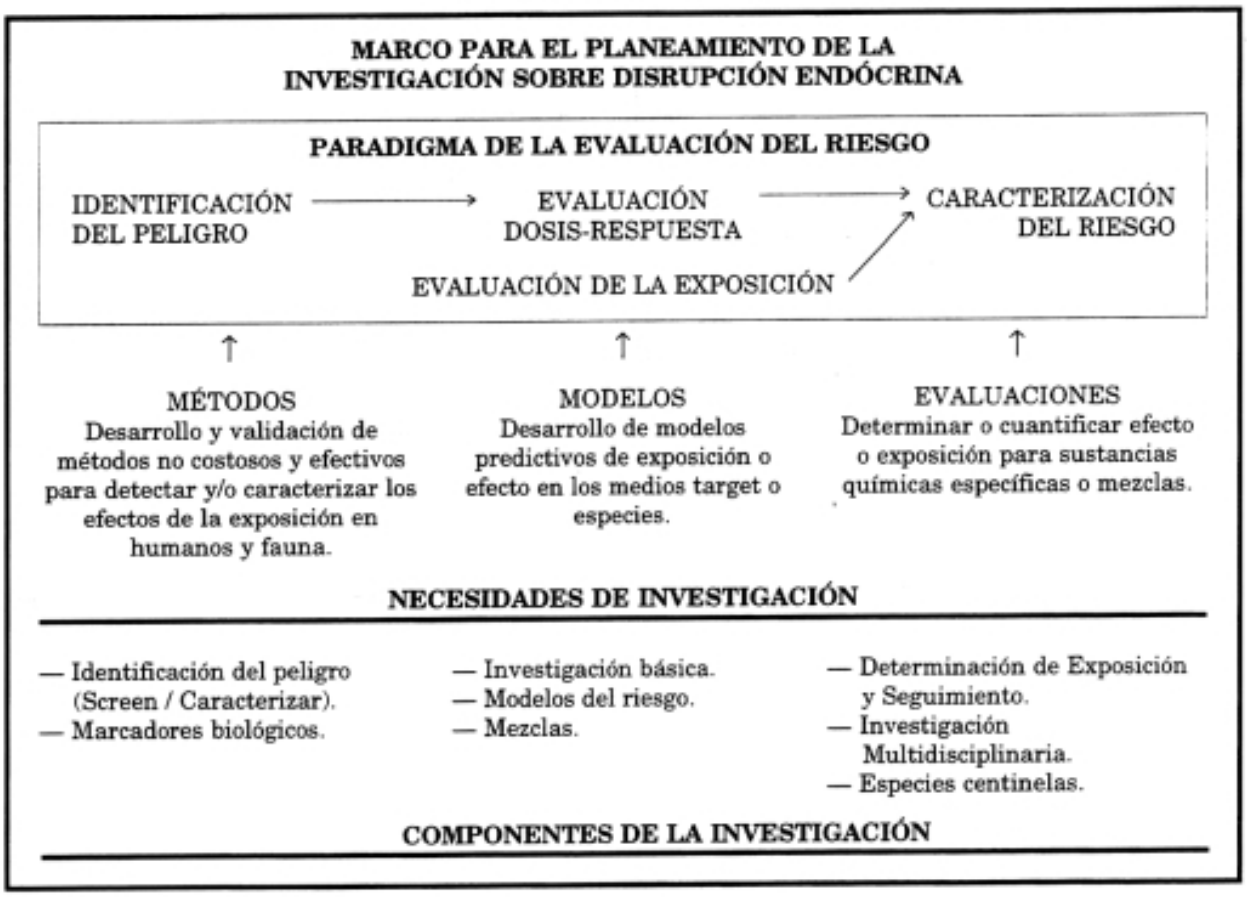
Es preciso que este cuadro se adapte a cada circunstancia, es decir que permita la consideración de factores como:

- fluctuaciones normales de los niveles endógenos de hormonas;
- impacto de otros agentes (fitoestrógenos);
- existencia de ventanas críticas de sensibilidad;
- necesidad de entender el significado de sutiles efectos a bajas dosis.

En otras palabras, la dosis efecto debe poder expresarse en diferentes contextos, como efectos en el adulto, dosis efecto en el adulto en una etapa fisiológica determinada (como por ejemplo inmediatamente después del postparto o durante la lactancia), o en una ventana de sensibilidad que causa toxicidad en el desarrollo.

Iniciativa de Investigación sobre Disrupción Endócrina Marco para las Necesidades de Investigación Federal

(Fuente: www/ Información de la página de la EPA (Agencia de Protección del Medio Ambiente)



Resumen de las recomendaciones

La mayoría de los participantes del workshop acordaron que la hipótesis de la disrupción endócrina es de suficiente preocupación como para merecer un esfuerzo en su investigación. Se consideró como áreas prioritarias a investigar el estudio de efectos potenciales sobre el desarrollo de la capacidad reproductiva y la carcinogénesis. Se enfatizó el hecho de que el embrión, el feto y el neonato tienen procesos de desarrollo muy vulnerables a breves períodos de disrupción endócrina. Por otra parte, otros participantes sugirieron que el grupo de trabajo no debe perder de vista la presencia de los disruptores endócrinos de producción natural (fitoestrógenos) cuando estén estudiando los efectos de los químicos hechos por el hombre.

Las principales conclusiones sobre las áreas donde se detecta necesidad de más investigación están volcadas en la siguiente tabla:

Área de Investigación	**Origen del Grupo de Trabajo**	**Necesidad de Investigación**
Investigación básica	R, **N**, **I**, DR	Entender los mecanismos celulares. Incluyendo mecanismos no-receptor p/EDCs.
	R	Herramientas analíticas de amplia disposición, no costosas y sensibles.
	C	Modelos animales y celulares de tumores endócrinos.
	R, N, DR	Ontogenia de los sistemas basados en receptores y el rol en la regulación del desarrollo.
	DR, RC	Entender los mecanismos y la importancia biológica de los sutiles efectos a bajas dosis.
	RC	Identificar y caracterizar ventanas críticas de susceptibilidad en las especies.
	DR	Caracterizar la fuente de la heterogenicidad de respuestas por población (edad, sexo, nutrición, etc.).
Marcadores biológicos	C, R, N, **I**, DR	Desarrollo de marcadores biológicos de exposición y efectos de EDCs.
	EX	Desarrollo y validación de índices biológicos como herramientas de screening para la evaluación de la exposición.
	HD	Desarrollo de marcadores biológicos para efectos latentes.
Desarrollo de base de datos	**R**	Información sobre la variación normal en los efectos por población, región, y estación climática.
	HD	Revisión de los tests a corto plazo para ECDs.
	R	Tendencias prospectivas y retrospectivas de la salud reproductiva.
	R	Datos de campo sobre niveles hormonales y marcadores de expresión genética.
	C	Comparación sistemática de la potencia de sustancias endógenas vs. exógenas.
	C	Sistema de vigilancia para la incidencia de cáncer y mortalidad en la fauna.
Determinación de exposición	I	Métodos de monitoreo de exposición económicos y rápidos para usar en poblaciones de fauna.
	EX	Mayores esfuerzos para identificar el estado y las tendencias de EDCs.
Seguimiento de la exposición	I	Equipos multidisciplinarios para estudiar las poblaciones expuestas.
	I	Sintomatología autoinmune, hipersensibilidad y enfermedad en humanos expuestos a ECDs.
	C, R, N, I	Investigación coordinada de los humanos expuestos, fauna y especies centinelas.
Identificación del riesgo	HD	Dosimetría del órgano blanco para comparar afinidades de ligación.
	R, HD	Desarrollo mayor de modelos QSAR para detección y ranking del riesgo.
	RC	Identificación de eventos a nivel de la transcripción después de la entrada de un ligando QSAR.
	R, **HD**	Desarrollo y validación de métodos apicales para detectar EDCs.
	N, I, HD	Estudios de toxicidad perinatal y multigeneracional para efectos de cáncer y no-cáncer.
Mezclas	**N**	Investigación para aplicar el principio aditivo a las mezclas.
	R, HD, **DR**	Estudios *in vitro* e *in vivo* de mezclas complejas para evaluar la validez de TEFs.
	R, I, DR	Identificación y testeo de mezclas ambientales relevantes.
	C	Evaluación sistemática de especies, respuesta celular dependiente de la edad a las mezclas de EDCs.
Estudios multi-disciplinarios	**N**	Estudios sistemáticos de campo y de laboratorio sobre incertidumbres críticas.
	R, HD, DR	Estudios basados en hipótesis de campo-laboratorio e intercambio de información.
	HD	Examinación de la correlación de los efectos entre la fauna y los modelos mamíferos.
	N, I, DR	Estudios multidisciplinarios sobre los efectos de la disrupción endócrina.
	HD	Examinación de múltiples puntos finales y tests múltiples de la acción de ED.
Modelos de evaluación del riesgo	R	Modelos estadísticos para predecir el riesgo de la exposición y los efectos.
	DR	Mejorar el diseño de los estudios (selección de dosis, puntos finales).
	EX	Desarrollo de jerarquía integral e iterativa aplicada de los indicadores de riesgo.
	C, DR	Evaluación de la toxicidad y puntos finales mecánicos en las especies, pasos comunes y clases químicas.
	N	Estudios toxicoquinéticos y toxicodinámicos de las sustancias químicas ambientalmente relevantes.
	DR, **RC**	Modelos cuantitativos dosis-respuesta basados en la teoría del receptor y en las interacciones bioquímicas.
	DR	Programas de training en biomatemáticas para construir el modelo BBDR.
Especies centinelas	C, N, I, DR	Identificación y monitoreo de especies centinelas con dif. susceptibilidades.
	C	Estudios de cáncer en animales domésticos y mascotas.

Referencias de la tabla:

EDCs: Químicos Disruptores Endócrinos.

BBDR: Modelo biológico basado en la dosis-respuesta.

C: Carcinogénesis.

R: Toxicidad reproductiva.

N: Neurotoxicidad.

I: Inmunotoxicidad.

HD: Detección del riesgo.

DR: Dosis respuesta.

EX: Evaluación del riesgo.

RC: Caracterización del riesgo.

Las designaciones en negrita fueron las principales prioridades a investigar identificadas por los grupos de trabajo.

En general los estudios de carcinogenicidad y de reproducción se consideraron como las mayores prioridades para investigar los efectos biológicos, mientras que la evaluación de la exposición se reconoció como una deficiencia en la mayoría de los estudios de población.

Desarrollo de los Conceptos de *Exposición* y *Riesgo*

El riesgo se basa en tres factores: **peligro, potencia y exposición**. ¿Cómo evalúa la gente si el efecto de sustancias químicas hormonalmente activas en el medio ambiente es serio? La mayoría de los expertos usan un enfoque de sentido común para examinar los tres factores por separado: **peligro, potencia y exposición**.

El **peligro** es el efecto nocivo que puede tener un químico sobre el cuerpo, aun si sólo ocurre a niveles de exposición que no son reales o que nunca se encuentran en la vida real. Bajo ciertas condiciones, los estrógenos y las sustancias tipo estrógeno pueden tener serios efectos adversos, tales como cáncer o defectos de nacimiento, así como efectos benignos, tales como la reducción del riesgo de enfermedad cardiaca, osteoporosis y posibilidad de la enfermedad de Alzheimer.

La **potencia** mide la cantidad de sustancia que se necesita para causar un efecto determinado. El veneno crótalo es mucho más tóxico que el alcohol. Ambos pueden ser fatales, pero sólo se necesita una pequeña cantidad de veneno, mientras que se necesita mucho más alcohol para que el resultado sea la muerte. La mayoría de los estrógenos de las plantas y los sintéticos que se han identificado son mucho menos potentes que los propios estrógenos del cuerpo, excepto los que se usan con propósitos médicos.

La **exposición** es la cantidad de sustancia química que entra en contacto con el cuerpo. Para los estrógenos ambientales esto en general es calibrado

por la cantidad consumida en lo que come o bebe la gente. La exposición a los fitoestrógenos de fuentes naturales como los granos, frutas y vegetales que comemos son miles o aún millones de veces mayores que las exposiciones a los estrógenos ambientales. Si hubiera causa de preocupación sobre la exposición incidental a los estrógenos ambientales, el rol de los fitoestrógenos también requeriría ser evaluado cuidadosamente.

Actualmente hay tres factores importantes de exposición a considerar: 1) cuánta sustancia está en el medio ambiente, 2) cuánto llega al órgano sensible, y 3) cuánto tiempo permanece potencialmente activa en el cuerpo. Algunas sustancias químicas son rápidamente destruidas y removidas de la sangre, de forma que la cantidad que llega al órgano específico puede ser menor que la cantidad consumida. Otras sustancias puede que les lleve más tiempo ser removidas o incluso puede que se acumulen en tejidos específicos del cuerpo como los huesos o la grasa. La acumulación de una sustancia química en el cuerpo se llama **bioacumulación**.

Es importante distinguir entre peligro y riesgo, sobre todo cuando se trata de estrógenos ambientales. El peligro es sólo una parte del proceso de evaluación del riesgo. Una sustancia química puede ser peligrosa pero no implicar ningún riesgo, porque hay poca o ninguna exposición o porque es una sustancia débilmente tóxica. Por ejemplo, el consumo excesivo de algunas bebidas alcohólicas puede provocar una disrupción del sistema endócrino, pero para los hombres y las mujeres no embarazadas, el consumo moderado no se considera de riesgo y, de hecho, parece ser protector contra la enfermedad cardíaca.

Todavía se necesita investigar mucho más para estar seguros sobre el riesgo de exposición a pequeñas cantidades de sustancias químicas endocrinológicamente activas en el medio ambiente[55].

¿Cuán rápido tendremos las respuestas?

La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) convocó un Comité Asesor de Detección y Testeo de Disruptores Endócrinos (EDSTAC) para recomendar formas efectivas de detección de químicos con el potencial de modular o disrumpir el sistema endócrino. Las recomendaciones del comité se esperan para mediados de 1998. (*Ver apartado 6.5, Tabla comparativa..., donde se incluyen las últimas novedades reportadas por el EDSTAC*).

En 1997 la Academia Nacional de Ciencias (EE.UU.) brindará su análisis del estado de la ciencia sobre este tema (octubre). Más de 400 estudios esponsoreados por el gobierno sobre el tema endócrino están ya en marcha. La industria química también está acelerando su actividad con un compromiso de más de 10 millones de dólares en investigación durante los próximos dos años[54].

6.3. AUSTRALIA Información de la Plastics and Chemicals Industries Association[45]

Informes recientes declararon que una variedad de sustancias químicas sintéticas en el medio ambiente pueden imitar a los estrógenos, causando efectos adversos a la salud humana. Los autores de Our Stolen Future32 creen que algunos de los fenómenos observados en la fauna (trastornos de reproducción, alteraciones en los caracteres sexuales secundarios, etc.) representan diferentes manifestaciones de un mismo problema ambiental que ellos acuerdan en llamar disrupción endócrina.

Lo cierto es que no hay consenso científico al respecto. Las organizaciones científicas acuerdan con que las investigaciones preliminares no sugieren que exista un peligro para la salud pública, ni apoya nuevas prohibiciones hacia los químicos. El Profesor Lorenz Rhomberg, del Centro de Harvard de Análisis de Riesgo, dice: *"La amplia gama de opiniones sobre el tema de xenoestrógenos es típico de las primeras etapas de una cuestión científica en surgimiento, momento en que surgen las posibilidades de grandes preocupaciones, pero momento en que la información existente (y, quizás más importante, el consenso científico sobre el significado de esa información) es insuficiente para resolver si los miedos implícitos o explícitos están bien fundados[33]."*

Los estrógenos de producción natural (conocidos como fitoestrógenos) se encuentran en una variedad de plantas. Por ejemplo vegetales de la dieta como:

- alfalfa
- col
- centeno
- soja
- espinaca

Los estrógenos de algunos medicamentos y los de producción natural en los alimentos antes citados son mucho más potentes que la actividad estrogénica de los compuestos industriales, según el Dr. Stephen Safe, de Texas A & M University.

Las dosis diarias estimadas de los medicamentos y alimentos en términos de e**quivalentes estrogénicos**[49] son:

Las dosis diarias estimadas de los medicamentos y alimentos en términos de **equivalentes estrogénicos**[34] son:

Dosis diaria	*Equivalentes estrogénicos*
mañana siguiente a la píldora anticonceptiva	335.000
píldora anticonceptiva	16.675
terapia post-menopáusica (de reemplazo hormonal)	3.350
flavenoides (estrógenos de producción natural en los alimentos)	102
organoclorados ambientales	0.0000025

El nivel de exposición a los xenoestrógenos sintéticos del medio ambiente es alrededor de doscientas veces menor que la exposición a los estrógenos de producción natural en los alimentos y millones de veces menor que la exposición a los estrógenos de las pastillas anticonceptivas.

Dicho por el Dr. Safe esto significa que "*es mínimo el potencial de estos estrógenos industriales de causar una reacción adversa endócrina en los humanos*[49]*."*

Desde entonces, el Centro de estudios de efectos Ambientales Endócrinos concluyó en su revisión sobre este tópico: *"Actualmente los datos preliminares han brindado pocas indicaciones de que las dosis cerca de los niveles a que están expuestos normalmente los humanos puedan causar efectos adversos significativos*[51]*."*

6.4. Estado de las investigaciones. Abril de 1997

Este resumen brinda un panorama de la investigación científica que se está realizando o que ya se ha completado sobre el tema endócrino, el cual ha sido apoyado por las siguientes organizaciones: American Crop Protection Association, Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT), Chemical Manufacturers Association (Panel de Alkylfenoles y Etoxilatos (APE), Consejo de Química Clorada (CCC), Grupo de tareas de temas endócrinos, Panel de ésteres ftalatos (PE), The Society of the Plastics Industry, Inc. (SPI), Grupo de tareas Bisfenol A (BPA).

Se mencionarán a continuación aquellas investigaciones que tengan directa relación con los plásticos y su impacto sobre el sistema endócrino.

Testeo y metodología del testeo

Análisis Internacional Round Robin para determinar el efecto de la metodología analítica de los niveles reportados de Nonilfenol / Nonilfenol etoxilato en el medio ambiente.

Esponsor: CMA/ panel APE.

Estudios de mecanismos

- Estudios de mecanismos de dioxinas: Estudios sobre el mecanismo de acción de TCDD (tetraclorodibenzo-p-dioxina) en células humanas *in vitro*. Los estudios podrían brindar información para definir mejor la curva de dosis-respuesta.

  Esponsor: CMA / CCC.

- Determinación del potencial estrogénico de los metabolitos del Bisfenol A.

  Esponsor: SPI / BPA Grupo de tareas.

Estudios epidemiológicos y relacionados con humanos

- Organoclorados y riesgo de cáncer endometrial.

Estudios toxicológicos en animales

- Evaluación de la modulación endócrina del bisfenol A en el animal intacto. Esponsor: CIIT.

Estudios químicos ambientales

- Evaluación del destino ambiental del Bisfenol A (BPA). La evaluación concluyó que, basado en la clasificación de la EPA, el BPA es "moderadamente tóxico" para algas, invertebrados y peces, pero, dada la baja exposición ambiental, una vida media relativamente corta en el agua y la falta de biomagnificación anticipada entre los niveles tróficos, no es probable que el BPA impacte significativamente la vida acuática.

  Esponsor: SPI / BPA Grupo de tarea.

Documentos de Revisión (Review Papers)

- Revisión de estudios en niños: Bifenilos policlorados (PCBs), Dibenzo-p-dioxinas y dibenzofuranos. Revisa los estudios epidemiológicos en 4 cohortes: Estudios de Michigan; Estudios de Carolina del Norte; Estudios de Yu-Cheng; y Estudios de los Países Bajos.

  Esponsor: CMA / CCC.

- Revisión de los efectos Reproductivos y de desarrollo de los ésteres de ftalatos con énfasis en la modulación endócrina. Este proyecto de revisión sigue en marcha y aún no se han publicado sus resultados, aunque figura en el Resumen de Investigaciones sobre el Tema Endócrino, de junio de 1998, publicado por CMA.

  Esponsor: CMA / panel PE39.

ACTUALIZACION

6.5 Actualización al mes de abril de 1999

La cuestión fundamental que plantea el tema endócrino es si la exposición a pequeñas cantidades de sustancias químicas producidas por el hombre, presentes en el aire, agua y alimentos, pueden interferir con los sistemas hormonales de los humanos y la fauna como para causar efectos adversos sobre su salud.

Tabla comparativa del tratamiento del tema endócrino en Estados Unidos y Europa

	ESTADOS UNIDOS	EUROPA
Marco Legal	En **agosto de 1996** el Congreso aprobó la Ley de Protección de la Calidad de los Alimentos (**FQPA**) y enmiendas a la Ley de Agua Potable Segura (**SDWA**). Ambas leyes solicitan la detección y testeo de sustancias químicas y pesticidas por sus posibles efectos de disrupción endócrina.	El Parlamento Europeo le pidió a la Comisión Europea que emprenda iniciativas en las áreas de investigación, legislación e información al público sobre los Disruptores Endócrinos.
¿Qué estipulan las leyes?	FQPA y enmiendas de SDWA requieren que la Agencia de Protección Ambiental (EPA) *desarrolle un Programa de Detección utilizando los tests apropiados para determinar si ciertas sustancias pueden tener un efecto en humanos similar al producido por un estrógeno natural u otro efecto endócrino que el Administrador pueda designar.* *Las leyes requieren que la EPA **desarrolle** el Programa de Detección para **Agosto de 1998**, lo **implemente** en **Agosto de 1999** e **informe** sobre su evolución en **Agosto del 2000.*** Sección 304 de FQPA: declara que en la realización del programa, el Administrador deberá: (A) estipular el testeo de todas las sustancias químicas pesticidas; y (B) puede estipular el testeo de cualquier otra sustancia que pueda tener un efecto que por acumulación dé un efecto de un pesticida si el administrador determina que una población significativa puede estar expuesta a dicha sustancia. Sección 136 de SDWA / Enmiendas: declara que además de las sustancias referidas por esta ley, el Administrador puede estipular el testeo bajo el Programa de Detección autorizado por FQPA para cualquier otra sustancia que pueda ser encontrada en fuentes de agua potable si el Administrador determina que una población significativa puede estar expuesta a dicha sustancia. Legislaciones adicionales de Detección y Testeo: • Ley Federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos,	La Comisión Europea dio a la DGXXIV (Protección al Consumidor) y a sus comités científicos la tarea de informar a la Comisión sobre los potenciales peligros relacionados con la salud del consumidor. Rol del CSTEE: • Asesorar a la Comisión sobre el estado actual de conocimientos de los Disruptores Endócrinos, en cuanto a sus efectos sobre humanos, fauna y medio ambiente. • Informar a la Comisión sobre las correctas estrategias a seguir respecto de las metodologías de testeo.

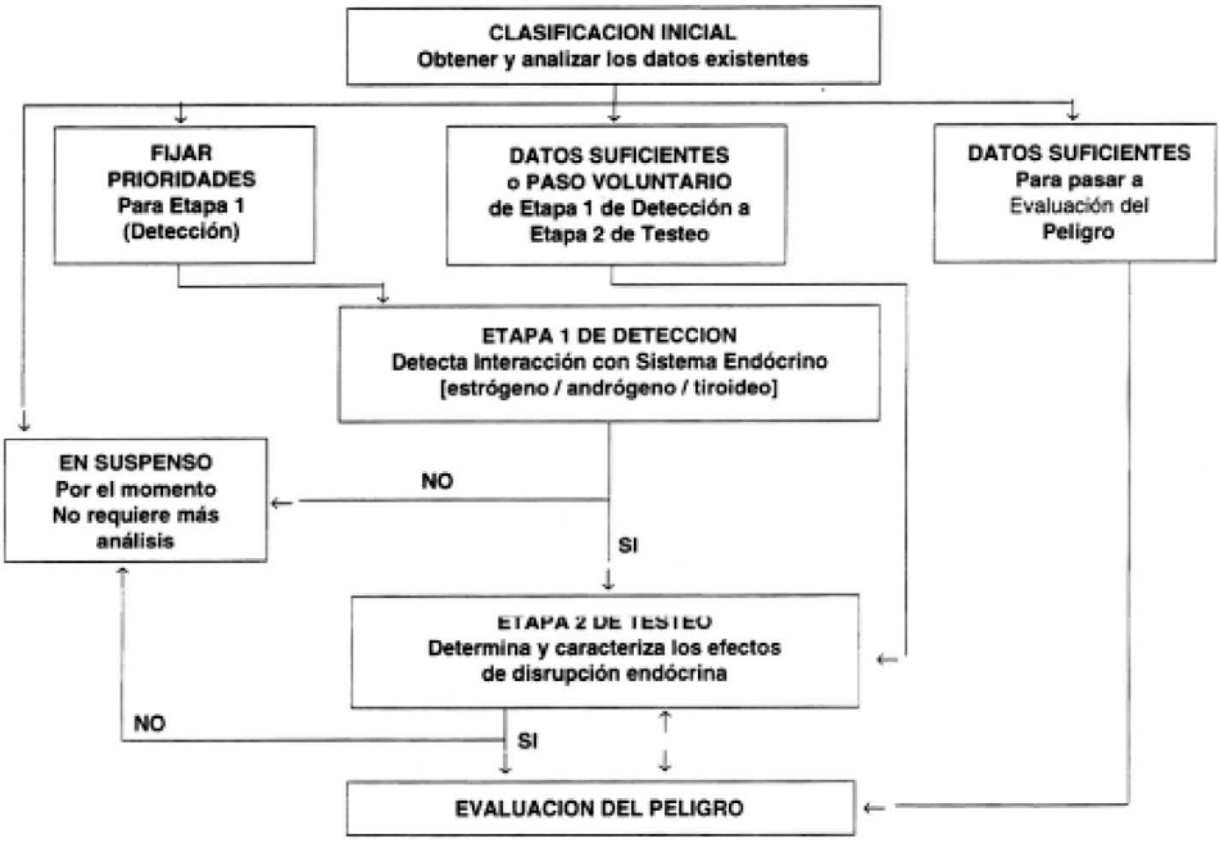
ACTUALIZACION

	enmendada 1958: regula el uso de pesticidas como aditivos de alimentos. • Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Raticidas (FIFRA), 1947. • Ley del Agua Limpia (CWA): regula los polutantes tóxicos de las aguas. • Ley del Agua Potable Segura (SDWA), 1974: fija standards para las sustancias presentes en el agua potable. • Ley de Control de Sustancias Tóxicas (TSCA), 1976: requiere notificación antes de que nuevas sustancias químicas sean puestas en el mercado, y da autoridad para testeo, reporte de información y control de sustancias químicas nuevas y existentes.	
Acciones tomadas por los organismos	**EPA: Formó un Comité Asesor - EDSTAC** (Comité Asesor de Detección y Testeo sobre Disrupción Endócrina), para realizar el Programa de Detección y Testeo de Disruptores Endócrinos.	**DGXXIV (Protección al Consumidor):** • El CSTEE formó un **Grupo de Trabajo sobre Disruptores Endócrinos.** • En preparación una **Comunicación borrador sobre el Principio de Precaución** para clarificar cuándo y cómo debería aplicarse a nivel de la UE. **DGXI (Medio Ambiente):** • **Documento** para clarificar el tema de los Disruptores Endócrinos y recomendar estrategia y acciones políticas para la UE. • **Estudio:** objetivo de acordar criterios para la selección de sustancias químicas. Identificar y clasificar una lista de potenciales Disruptores Endócrinos.
Conclusiones / Recomendaciones	**Agosto 1998: Reporte Final de EDSTAC.** EDSTAC recomienda que el Programa de Testeo de Disruptores Endócrinos de la EPA debería: • Tratar los efectos en humanos y en la fauna. • Examinar los efectos según los tres sistemas primarios hormonales (estrógeno, andrógeno y tiroideo). • Evaluar las propiedades de disrupción endócrina tanto de sustancias químicas como de mezclas comunes. (Ver cuadro 1)	**Marzo 1999: Documento** sobre la **Opinión del Grupo de Trabajo sobre Disruptores Endócrinos**: • Necesidad de intensificar las existentes o desarrollar nuevas guías de testeo de ecotoxicidad [con cooperación internacional como la Unión Europea (UE), Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo (OECD), Grupo de Seguimiento de Moduladores Endócrinos (EMSG)] • No se recomienda el desarrollo de tests de predetección *in vitro*. No sirven para predecir efectos de disrupción endócrina *in vivo*. Debería ponerse mayor énfasis en ensayos *in vivo*. • Efectos en la salud (ver tabla 4).
Definición de disruptor endócrino	EDSTAC describe a un ***disruptor endócrino*** como una sustancia o mezcla química exógena que altera la estructura o función(es) del sistema endócrino y causa efectos adversos a nivel del organismo, su progenie, poblaciones o subpoblaciones de organismos, basado en principios científicos, datos, peso de la evidencia, y el principio de precaución.	Un ***disruptor endócrino*** es una sustancia o una mezcla exógena que altera la/s función/es del sistema endócrino y consecuentemente causa efectos adversos a la salud en un organismo intacto, o su progenie, o (sub)poblaciones. Un ***potencial disruptor endócrino*** es una sustancia o mezcla exógena que posee propiedades que **podrían** llevar a la disrupción endócrina en un organismo intacto, o su progenie, o (sub)poblaciones.
Situación actual del monitoreo de sustancias químicas	EDSTAC recomienda que el universo de sustancias químicas debería ser sometido a una clasificación inicial en 4 categorías posibles (ver tabla 1). Concluye que en la mayoría de los casos, los polímeros con un peso molecular mayor a 1000 daltons poco probablemente sean capaces de atravesar membranas y barreras biológicas y por lo tanto no estarían biológicamente dis-	Si una sustancia química tiene una producción de **> 1 TN/año** debe ser sometida a un testeo adicional de toxicidad reproductiva. Si su producción es **> 10TN/año** se somete a un testeo adicional para evaluar toxicidad en la fertilidad.

ACTUALIZACION

	ponibles para causar efectos mediados por la disrupción endócrina. Por lo tanto EDSTAC recomienda exceptuar a los aprox. 2500 polímeros que cumplen con el anterior criterio y ubicarlos en el casillero En suspenso (ver cuadro 1). **TSCA (Ley de Control de Sustancias Tóxicas):** La regulación química de esta ley estipula que la EPA puede requerir el testeo de las sustancias químicas que tengan una producción, liberación o exposición humana significativas: Producción significativa = 500 TN/año. Liberación significativa = 500 TN/ año o el 10% de la producción. Exposición humana significativa = indicada por 1000 trabajadores, 10.000 consumidores o 100.000 miembros de la población general. También incluye la posibilidad de exposición humana bajo circunstancias especiales de alta exposición.	
Tests para Disruptores Endócrinos	EDSTAC distingue 5 categorías de tests (ver tabla 2).	CSTEE da alta prioridad al apoyo de la actual intensificación por parte de OECD del test 407 de toxicidad oral repetida en roedores y del test OECD 416 para toxicidad en la reproducción (ver más adelante iniciativas de OECD).

Cuadro 1. Marco Conceptual que brinda la Estructura para Detección y Testeo de los Disruptores Endócrinos



Fuente: Reporte Final de EDSTAC, Agosto de 1998, USA.

ACTUALIZACION

Tabla 1. Clasificación de sustancias químicas (EDSTAC, 1998)

Categoría	Tipo de sustancias químicas
1	Sustancias químicas que poco probablemente tengan efectos de disrupción endócrina que ingresen en el casillero de "en suspenso" (principalmente polímeros).
2	Sustancias químicas con datos insuficientes que serán sometidas al programa de Detección y a la etapa 1 y posiblemente la etapa 2.
3	Sustancias químicas con datos insuficientes para pasar la etapa 1 e ir directamente a la etapa 2.
4	Sustancias químicas con datos suficientes para pasar directamente a la evaluación del peligro.

EDSTAC estima que el número de sustancias químicas que entran en las categorías 3 y 4 probablemente no sean más de 1.000.

Por lo tanto, EDSTAC estima que quedan aproximadamente 62.000 sustancias químicas que requieren pasar por lo menos por la etapa de detección y si es necesario por la de testeo.

Tabla 2. Categorías de tests según EDSTAC

Categoría	Descripción	Requerimientos	Ejemplos de tests para no mamíferos
1	Tests que han sido completamente validados y estandarizados.	—	—
2	Tests que se han usado durante bastante tiempo y cuentan con gran aceptación general.	Estandarización.	Reproducción de aves, ciclo de vida de peces.
3	Tests que se han usado bastante como para ser considerados relevantes o confiables.	Validación y Estandarización.	—
4	Tests que pueden ser relevantes pero no han sido usados muy frecuentemente.	Desarrollo del método, validación y estandarización.	Recrudescencia gonadal de peces.
5	Tests que aún no han sido realizados.	Investigación para determinar si los mismos pueden ser desarrollados y qué propósito pueden tener en el Programa de Detección y Testeo de Disrupción Endócrina.	Test de detección de androgenicidad en aves, tests de detección para invertebrados, test multi-generación en aves, tests de desarrollo y reproducción en anfibios, test en reptiles.

Tabla 3. Costos del tema endócrino en Estados Unidos (*Fuente EDSTAC, 1998*)

Requerimientos para la implementación del programa de la EPA
Costos estimados:
- **HTPS* (Pre-detección de alta cantidad de sustancias químicas) $ 4 M**
- **Estandarización y validación $ 15 M.**
- **Desarrollo de métodos $ 2 M.**
- **Gerenciamiento y revisión de datos $ 1 M.**
- **Detección de químicos Orphan $ 7.5 M.**
- **Otras investigaciones y monitoreo $ 10.5 M.**

TOTAL - $ 40 M durante 5 años.

COSTOS para la INDUSTRIA
Desarrollo de métodos (SIN DATOS).
Estandarización, Validación (SIN DATOS).
Costos estimados por sustancia química.

ACTUALIZACION

— Etapa 1 Detección - $ 85-200 K.
— Etapa 2 Tests -$ 1 - 2 M.
Número de sustancias químicas a pasar por etapa de detección - SIN DATOS.
Número de sustancias químicas a ser testeadas - SIN DATOS.

IMPLEMENTACION REGULATORIA de la EPA
Usa las leyes FIFRA, FQPA, SDWA y TSCA para requerir a la industria que desarrolle datos de detección y testeo.
EPA conduce evaluación del peligro/riesgo.
Regular bajo FQPA, SDWA, FIFRA, TSCA, CAA y CWA cuando corresponda

* HTPS (pre-detección de alta cantidad de sustancias químicas): En lugar de la preparación, manipuleo y procedimientos de análisis tradicionales manuales de la muestra, HTPS utiliza técnicas y robots automáticos para acelerar el proceso de ensayo. Dicho proceso permite que un gran volumen de sustancias químicas sean testeadas en un corto período de tiempo. EDSTAC recomienda que el HTPS sea realizado sobre: 1) todas las sustancias químicas con volúmenes de producción actual mayor a 10.000 libras/año (serían alrededor de 15.000 sustancias químicas); 2) todos los ingredientes activos y formulaciones inertes de pesticidas; 3) todas las sustancias químicas que por alguna razón sean propuestas para pasar de largo la Etapa 1 de Detección o la Etapa 2 de Testeo. (Fuente: Reporte Final de EDSTAC, agosto de 1998.)

Otras iniciativas Europeas:

- **OECD** (Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo): A fines de 1997 formó el EDTA (Grupo de trabajo de evaluación y testeo de disruptor endócrino). Este grupo tiene el objetivo de "desarrollar una estrategia para el testeo y detección de sustancias químicas disruptoras endócrinas de manera de posibilitar su identificación de la forma más económica y científicamente válida". OECD presentó un resumen de todos los tests disponibles al momento en el foro de EDTA realizado en marzo de 1998. Declaró que ninguna de las guías actuales de testeo ecotoxicológico están específicamente diseñadas para detectar Disruptores Endócrinos. A fines de 1998 se formó un Grupo de Gerenciamiento de Validación (para validar los tests).
- **EMSG** (Grupo de Seguimiento de Moduladores Endócrinos)

  EMSG es uno de los principales grupos dentro de CEFIC (Consejo Europeo de la Industria Química). Fue establecido en junio de 1996 para investigar y entender más profundamente la hipótesis de la disrupción endócrina.

  El programa de EMSG es parte de un programa global de la industria química, en el cual también participan los Fabricantes Químicos de América (CMA) y la Asociación de la Industria Química Japonesa (JCIA). El Programa está en línea con las conclusiones del taller de Trabajo de la Comisión Europea sobre el impacto de los Disruptores Endócrinos sobre la salud humana y el medio ambiente (Reino Unido, Diciembre de 1996).

La Industria Química Europea ha invertido $ 7 millones para ayudar a financiar investigaciones independientes. Están coordinando actividades con similares iniciativas llevadas a cabo por la industria en USA y Japón sobre el tema endócrino.

Ocho subsidios fueron dados en el campo de la salud humana a centros de excelencia en el Reino Unido, Francia, Suecia y los Países Bajos.

El enfoque de las investigaciones de EMSG se concentra en tres áreas: salud humana, medio ambiente y estrategias de testeo. El grupo comparte su experiencia con OECD (Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo) de manera de llegar a una estrategia de testeo global y armonizada.

Un panel de expertos en Ciencias de la Salud de instituciones académicas líderes e industria, junto con observadores de la Comisión Europea y la Organización Mundial de la Salud (OMS) trabajarán con EMSG para establecer prioridades en esta área. La principal tarea del panel es garantizar investigaciones de alta calidad e independientes. La industria actuará a partir de los resultados de forma apropiada. El director de EMSG, Rob Taalman, resumió que en Europa la investigación se centra en la salud reproductiva masculina y en temas de fauna relativos a los peces, mientras que en los Estados Unidos las investigaciones se concentran en salud reproductiva femenina, como cáncer de mama, posibles efectos sobre pájaros y reptiles.

ACTUALIZACION

Tabla 4. Efectos de los Disruptores Endócrinos sobre la Salud Humana (Opinión del CSTEE, marzo 1999)

Cantidad de esperma.	Estudios recientes han mostrado que hay grandes diferencias regionales en la calidad general del esperma y las tendencias en el tiempo, tanto dentro del país como entre países.
Anomalías genitales (criptorquidia, hipospadias).	No ha sido determinado un rol causal de los Disruptores Endócrinos para el aumento de la prevalencia de estas anomalías.
Cáncer de testículo.	No han sido identificadas las causas subyacentes para el aumento en la incidencia de cáncer de testículo.
Cáncer de próstata.	No ha sido establecido ningún rol causal de los Disruptores Endócrinos en el desarrollo de cáncer de próstata.
Cáncer de mama.	Los datos disponibles que asocian el desarrollo del cáncer de mama con la exposición a organoclorados no apoyan una relación causal.
Cáncer de tiroides.	No hay evidencia concluyente que vincule la exposición a Disruptores Endócrinos con el desarrollo de cáncer de tiroides.

Las conclusiones del CSTEE sostienen que no ha sido verificado que exista una relación causal entre las llamadas sustancias químicas Disruptoras Endócrinas y las alteraciones en la salud.

Los efectos reportados sobre la salud que han sido asociados con Disruptores Endócrinos deberían ser evaluados e identificadas las causas subyacentes.

Según el CSTEE habría que prestar especial atención a las exposiciones químicas excepcionalmente altas y a las consecuencias sobre la salud de los fitoestrógenos presentes en los alimentos para humanos.

Fuentes consultadas:

- Página de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US-EPA) en Internet.
- Página de EDSTAC en Internet.
- Reporte Final de EDSTAC, agosto de 1998 (alrededor de 1000 páginas en inglés).
- Página de la Comisión Europea en Internet.
- Opinión del CSTEE sobre efectos en la salud humana y fauna de las sustancias químicas disruptoras endócrinas, con énfasis sobre la fauna y los métodos de testeo ecotoxicológico, marzo de 1999. -Boletines de noticias mensuales de EMSG (CEFIC) (1998 a la fecha). -Página del EMSG en Internet.
- El Tema Endócrino, Plastificantes en Perspectiva, de Exxon Chemical, noviembre de 1998.

SEGUNDA PARTE

7

CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA ENDÓCRINO HUMANO39

El cuerpo humano está compuesto de múltiples órganos, cuyas funciones se organizan en sistemas. El sistema endócrino es uno de ellos. Endócrino se refiere a las secreciones (crinos) internas (endo), es decir las hormonas. También se denomina endócrina a la glándula que vierte directamente en la sangre los productos que segrega, las hormonas.

El sistema endócrino está constituido clásicamente por un conjunto de glándulas que se manifiestan a través de sus hormonas específicas. Las glándulas más conocidas son: hipófisis, tiroides, ovarios, testículos, páncreas,suprarrenales, glándula pineal, a las que se agrega el sistema hipotalámico *(ver Figura 2)*[18].

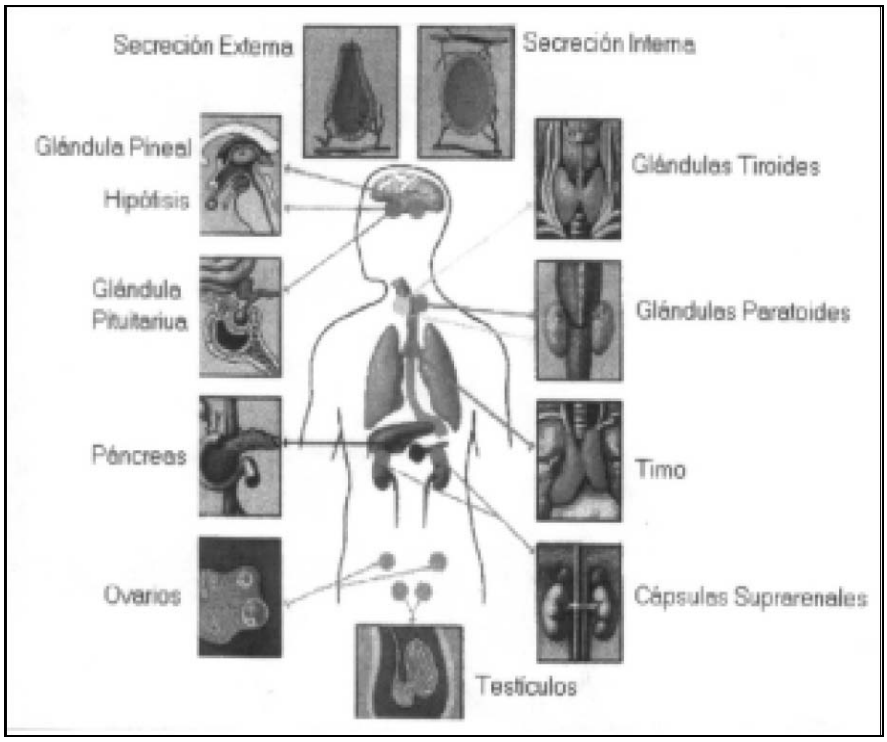
Las actividades de las distintas partes del cuerpo están integradas por el sistema nervioso central y las hormonas del sistema endócrino. Las glándulas endócrinas son aquellas que vierten directamente a la sangre su contenido, las hormonas, que poseen cualidades altamente específicas.

Cada glándula endócrina fabrica su producto o productos característicos dotados de propiedades físicas, fisiológicas o farmacológicas especiales.

Hormona: es una sustancia secretada por las células de una parte del cuerpo y que una vez en la sangre viaja hacia un órgano específico, donde actúa en muy pequeña concentración, regulando el crecimiento o la actividad de las células.

Figura 2

Sistema Endócrino Humano



En el sistema endócrino distinguimos tres partes: célula secretoria, mecanismo de transporte y célula blanco, cada una caracterizada por su mayor o menor especificidad. En general cada hormona es sintetizada por un tipo específico de célula.

Las características físico-químicas de las hormonas son: facilidad de solubilidad en los líquidos orgánicos, difusibilidad en los tejidos, etcétera.

Cada una de las glándulas del sistema endócrino sintetiza y libera hormonas específicas que viajan a través de la sangre hacia los órganos blanco o target. Allí promueven una serie de cambios a nivel celular, que se traducen en funciones específicas.

El sistema endócrino tiene un funcionamiento organizado en jerarquías. Las glándulas que se localizan en el cerebro son las de mayor jerarquía y regulan (a través de sus hormonas) a las glándulas target u órganos blanco *(ver más adelante)*. Existe un mecanismo de feedback o retroalimentación que consiste básicamente en que los órganos blanco mandan señales (hormonas) hacia el sistema nervioso central para contrarregular el sistema *(ver Figura 3)* y mantenerlo en equilibrio.

De este fino equilibrio dependen funciones tan importantes y tan diversas como la frecuencia cardíaca, el embarazo, el nivel de azúcar en sangre, el crecimiento óseo, el metabolismo, el normal desarrollo del cerebro durante la gestación y la infancia, los caracteres sexuales femeninos y masculinos. El sistema endócrino también está influenciado por señales que recibe del medio. Estas señales (tóxicos, temperaturas, sonidos, distintas fuentes de

stress, polución, etc.) impactan en el sistema nervioso central, específicamente a nivel del circuito límbico, que es el encargado de recibir y procesar todos los estímulos y experiencias emocionales provenientes del medio. El hipotálamo es uno de los órganos clave en ese proceso.

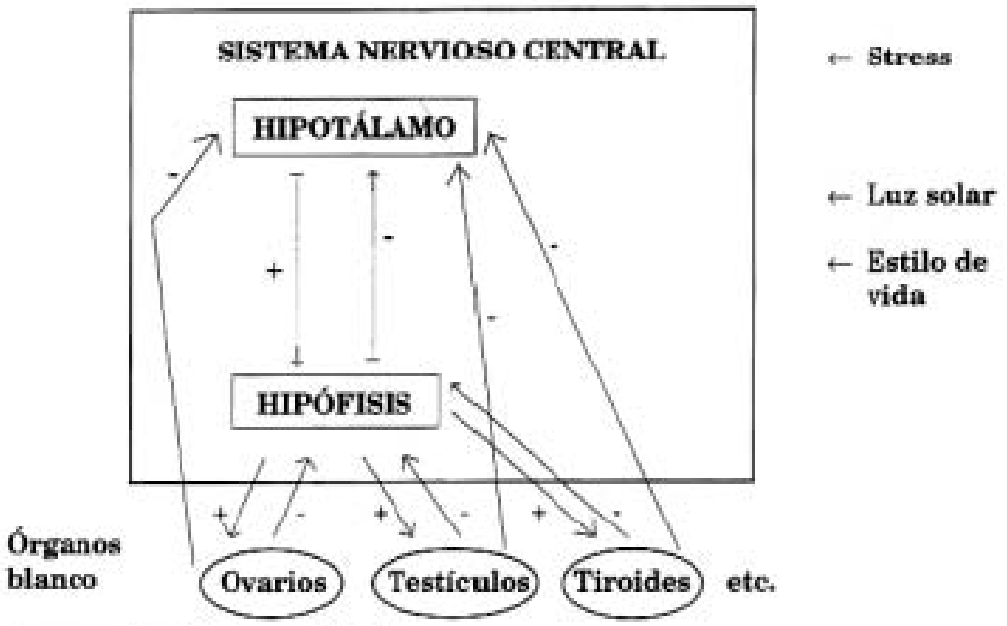
Básicamente las hormonas funcionan de la siguiente manera: Son sintetizadas en una glándula y luego liberadas al torrente sanguíneo donde viajan hasta su órgano blanco. Allí, promueven una acción determinada.

Organos blanco

Todas las hormonas secretadas por las glándulas endócrinas en el hombre y otros vertebrados son vertidas al torrente sanguíneo y transportadas por la sangre a todas las partes del cuerpo.

Algunas hormonas, como la tiroxina y la hormona del crecimiento, afectan las condiciones de todas las células del cuerpo; cada célula responde a la presencia de la hormona y muestra un estado metabólico alterado cuando se le priva de ella. Pero la mayor parte de las hormonas sólo afectan a ciertas células del cuerpo, a pesar del hecho de que el torrente sanguíneo las lleva a todas las partes del organismo. Por ejemplo, sólo el páncreas responde a la secretina que circula en la sangre. Las células que responden a una hormona específica se llaman órganos blanco de dicha hormona.

Figura 3
Esquema del Mecanismo de Feedback del Sistema Endócrino



Referencias: + = estimulación. - = inhibición.

Principales glándulas

La hipófisis está situada muy cerca del cerebro y segrega la hormona del crecimiento (estimula el crecimiento corporal; modifica el metabolismo de las grasas, proteínas e hidratos de carbono), la adrenocorticotrofina (ACTH), la hormona folículo-estimulante (FSH) (estimula la formación de los folículos del ovario y de los túbulos seminíferos del testículo), la hormona luteinizante (LH) (regula la producción y liberación de estrógenos y progesterona por el ovario y de testosterona por el testículo), la prolactina (mantiene el nivel adecuado de secreción de estrógenos y progesterona; estimula la secreción de leche a través de las mamas), la tirotrofina (estimula a la tiroides para que libere tiroxina), la estimuladora de melanocitos (MSH) (regula la pigmentación corporal), la occitocina (actúa sobre el útero favoreciendo las contracciones en el momento del parto y sobre las mamas, facilitando la secreción de la leche), la vasopresina (estimula la contracción de músculos lisos; y tiene acción antidiurética).

La extirpación de esta glándula o la disminución de la liberación de estas hormonas producen el enanismo. Su hipertrofia es causa de los casos de gigantismo.

La glándula **pineal** o epífisis se sitúa sobre el tercer ventrículo cerebral. Esta glándula es muy importante porque cuando está alterada su función en un niño, le ocasiona madurez corporal precoz.

Las **paratiroides**, a los lados de la tiroides, segregan la hormona paratiroidea que controla el equilibrio calcio-fósforo a nivel de los huesos, sangre y riñones. Su extirpación o lesión provoca la tetania.

La **tiroides**, localizada por delante del cuello y a ambos lados del conducto laringotraqueal, segrega la tiroxina y la triiodotironina (que aceleran los procesos oxidativos liberadores de energía). Por sus efectos metabólicos, influyen extraordinariamente en el crecimiento corporal, y en el desarrollo del sistema nervioso central entre otras acciones; si su función es deficitaria en un recién nacido, y no recibe un tratamiento adecuado, ocasiona deficiencia mental. También en la glándula tiroides se produce calcitonina, que actúa con la hormona paratiroidea regulando la concentración de calcio en los distintos tejidos.

El **timo** se encuentra justo por delante del corazón y se relaciona fundamentalmente con la inmunidad.

El **páncreas** segrega el glucagón, que favorece el aumento de la glucosa circulante y la insulina, que aumenta la utilización de la glucosa por parte del músculo y otros tejidos, reduce la concentración de azúcar en la sangre; aumenta los depósitos del glucógeno y el metabolismo de la glucosa. Cuando tiene un funcionamiento defectuoso, puede ocasionar casos de diabetes.

Las glándulas **suprarrenales**, situadas en el extremo superior de cada riñón, se constituyen por dos sistemas distintos: la médula adrenal que secreta adrenalina y noradrenalina y la corteza que secreta fundamentalmente cortisol y aldosterona, además de estrógenos y andrógenos. La adrenalina se libera en respuesta al stress y promueve

varias respuestas útiles para hacer frente a las urgencias: se eleva la presión arterial y aumenta la frecuencia cardíaca, se eleva el contenido de glucosa en sangre, se reduce el tiempo de coagulación de la sangre, se dilatan las pupilas y se contraen los músculos que ponen erectos los pelos, proporcionando una piel protectora más espesa. Los corticoides, como el cortisol, estimulan la conversión de aminoácidos en glucosa para disponer rápidamente de energía. La aldosterona regula el contenido de sodio y potasio, muy importante para mantener la presión arterial. Por último, las suprarrenales segregan los andrógenos (las hormonas sexuales masculinas dehi-droepiandrostero-na, androsterona y androstendiona).

Glándulas reproductoras: ovarios y testículos

De todas las glándulas que componen el sistema endócrino, se hará una descripción de las glándulas reproductoras, dado que son el punto de interés de este documento por ser los órganos que sintetizan estrógenos tanto en el hombre como en la mujer.

Las glándulas reproductoras son diferentes según estén en el hombre o en la mujer. En el hombre, las células intersticiales de los testículos producen y secretan las hormonas sexuales masculinas (andrógenos), como por ejemplo la testosterona.

En la mujer, la fuente principal de hormonas sexuales femeninas son los ovarios. Tanto los andrógenos como los estrógenos ocasionan las diferencias morfológicas, fisiológicas y psíquicas llamadas "caracteres sexuales secundarios".

Se ha comprobado que la extirpación de estas glándulas así como el trasplante de hormonas (moderadamente) invierte, temporal o definitivamente, los caracteres de sexualidad, dando hombres imberbes y de aire afeminado, y mujeres con pilosidad en la cara, etcétera. Las hormonas sexuales actúan a baja concentración[9, 39].

Hormonas sexuales masculinas

a. testosterona (andrógeno): estimula el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos: la barba, el crecimiento y distribución del vello en el cuerpo, la voz grave, el aumento de tamaño y de fuerza de los músculos esqueléticos, y el desarrollo de las glándulas sexuales accesorias, próstata y vesículas seminales. Desempeña un importante papel en la determinación de la conducta sexual masculina y el impulso sexual.

Hormonas sexuales femeninas

a. estrógeno: regula los cambios corporales que se producen en la mujer en la época de la pubertad o madurez sexual; ensanchamiento de la pelvis, desarrollo de los senos, crecimiento del útero y la vagina, crecimiento del vello púbico y axilar y los genitales externos, cambio en la calidad de la voz y comienzo del ciclo menstrual.

b. progesterona: es necesaria para la terminación de cada ciclo menstrual, para la implantación del óvulo fecundado en el útero y para el desarrollo de los senos durante la gestación.

Hormonas placentarias:

La placenta es principalmente un órgano de sostén y nutrición del feto en desarrollo, pero también es un órgano endócrino, que secreta estrógeno, progesterona y además:

a. gonadotropina coriónica: junto con otras hormonas mantiene la continuidad del embarazo.

b. lactógeno placentario: produce efectos semejantes a los de la prolactina y la hormona del crecimiento.

c. relaxina: relaja los ligamentos pélvicos.

Es por esta función endócrina de la placenta durante el embarazo que se puso especial atención en investigar si los plásticos podían actuar como moduladores endócrinos interfiriendo en el normal desarrollo del feto.

Veamos el caso puntual de los **estrógenos**:

Los estrógenos son hormonas sintetizadas principalmente en los ovarios y en los testículos de los humanos y otros animales. Sus acciones específicas tienen que ver con el crecimiento, el desarrollo y la conducta, regulan los ciclos reproductivos (menstruación, embarazo) y actúan sobre muchas otras partes del cuerpo (huesos, piel, arterias, el cerebro, etc.).

En 1917, Stockard y Papanicolaou describieron las acciones de los estrógenos en cerdos de Guinea25. En 1922 hicieron lo mismo Long y Evans pero en ratas20. Más tarde se describió un test que detectaba la actividad estrogénica en muestras biológicas. Desde entonces, éste u otros tests similares constituyeron la forma standard de detectar, identificar y caracterizar los componentes naturales o sintéticos con actividad estrogénica.

Los estrógenos se caracterizan por regular y sostener el desarrollo sexual femenino y la función reproductiva. Además algunos científicos los definen por su capacidad de estimular el crecimiento de los tejidos. Esta función es muy importante y se cumple a través de:

- promover la proliferación celular (sín tesis de ADN y división celular) en los órganos sexuales femeninos (útero, mamas);
- promover hipertrofia (aumento del tamaño celular), tal como ocurre en las mamas de las mujeres y en los músculos de los hombres durante la pubertad;
- iniciar la síntesis de proteínas específicas[39].

Según estos criterios, cualquier sustancia que desarrollara estas características en los tests de laboratorio era considerada como estrogénica. Esto no es compartido por todos los científicos. De hecho, algunos sostienen que clasificar una variedad de compuestos como estrógenos es algo

demasiado amplio y se presta a confusiones. De allí surgen los términos de estrógenos ambientales, fitoestrógenos, etcétera.

Por último, nos resta mencionar a las **hormonas tisulares**, que son aquellas que actúan en el mismo lugar donde se forman. Entre las hormonas tisulares está la serotonina o 5hidroxitriptamina (5HT), que tiene vital importancia en el metabolismo del tejido nervioso.

En los cuadros psiquiátricos, la serotonina es de mucha importancia, ya que numerosos trastornos de los impulsos, trastornos de la conducta y cuadros depresivos están relacionados con niveles anormales de serotonina en sangre o con un funcionamiento anómalo de las vías serotoninérgicas cerebrales.

Existen numerosos factores hormonales que se hallan en estudio y se describe continuamente el descubrimiento de otros, así como se afinan los mecanismos de acción. Referirnos a ellos está fuera de contexto y del objetivo de este trabajo, pero es indicativo de este cuadro de situación.

8

LA SALUD HUMANA. CONCLUSIONES ACERCA DE LOS EFECTOS

A continuación se presenta un resumen de los principales estudios, investigaciones y conclusiones, por patología[9].

8.1. Disminución de la cantidad de esperma e infertilidad masculina

No se puede concluir que la cantidad de esperma haya disminuido en los últimos 50 años.

De todos los potenciales efectos que se le han endilgado a los disruptores endócrinos, la disminución de la cantidad de esperma es el que generó mayor atención -y mayor confusión-. Un panel internacional de expertos convocado por el Colegio Baylor de Medicina en 1995 revisó todos los trabajos publicados y no publicados sobre tendencias en la cantidad de esperma. La opinión consensual fue que, debido a la fragilidad en la metodología, análisis estadístico, selección de participantes y recolección de la muestra de estos estudios, ***no es posible concluir que la cantidad de esperma haya disminuido en los últimos 50 años***.

Son varios los factores que influyen en la cantidad de esperma: algunos antibióticos pueden reducir el nivel de esperma, los rayos X pueden hacer lo mismo, con efectos que perduran por años. Algunas infecciones virales o fiebres de altas temperaturas también. El abuso de drogas, la actividad sexual frecuente, el calor o el stress pueden tener un gran impacto. Las diferencias en las técnicas de recolección de la muestra y aun cambios estacionales también pueden afectar los niveles de esperma.

Dado que muy pocos de los estudios incluyeron datos sobre el grado de exposición en que los participantes fueron expuestos a los químicos del ambiente, **la investigación no tiene ninguna base para sugerir una relación entre la exposición química y el nivel de esperma**.

Por último, según el Departamento de Estadísticas en Salud de los Estados Unidos, los niveles de fertilidad han permanecido constantes en las últimas

tres décadas. Actualmente se están desarrollando estudios para determinar más claramente si hay disminución en los niveles de esperma humano.

8.2. Cáncer de mama

El Instituto Nacional de Cáncer (EE.UU.) concluyó que la exposición ambiental a sustancias químicas no tiene un impacto mayor en las tendencias de cáncer de mama.

El Instituto Nacional de Cáncer encontró que alrededor del 50% de todos los cánceres de mama se deben a factores de riesgo bien establecidos.

Los científicos han hallado 2 genes específicos que explican un 5 a 10% de los casos de cáncer de mama.

Los estrógenos son importantes factores de riesgo del cáncer de mama dado que provocan un rápido crecimiento de las células can-cerosas. Esto indica que el cáncer es sensible a las hormonas, pero de ningún modo significa que ellas lo hayan causado. Algunos factores de riesgo como la edad al nacimiento del primer hijo, nunca haber tenido un hijo, inicio temprano de la menstruación y edad avanzada de aparición de la menopausia aumentan el riesgo al aumentar el tiempo de vida de exposición a los estrógenos naturales.

Dado el nexo entre las hormonas naturales y el cáncer de mama, se estudió la posibilidad de que los anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal pudieran causar cáncer de mama, lo cual no ha sido demostrado. El resultado de numerosos estudios sobre mujeres que tomaban anticonceptivos orales sugiere en general una débil relación. Por lo tanto, el uso de esas hormonas sintéticas no se considera un factor de riesgo establecido para el cáncer de mama. **Estos resultados son significativos porque los estrógenos sintéticos usados en los anticonceptivos orales para controlar la natalidad y los usados como terapia de reemplazo en mujeres menopáusicas y como tratamiento de la depresión mayor post-meno-páusica tienen una potencia millones de veces superior que los estrógenos ambientales**.

En los casos de susceptibilidad genética aumentada (antecedentes de cáncer de mama en la madre o hermana), se toman precauciones. Además, si se detecta un subtipo de cáncer de mama que es sensible a las hormonas, se contraindican las terapias con estró-genos.

Tendencias del cáncer de mama.- En los Estados Unidos, la incidencia del cáncer de mama aumentó gradualmente (alrededor de 1% por año) desde 1940 a 1982. Este aumento se debe en gran parte a los cambios en los patrones de reproducción de las mujeres (especialmente al hecho de que las mujeres cada vez demoran más el nacimiento de su primer hijo) y a los aumentos del status socioeconómico. **El Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos concluyó que la exposición ambiental a sustancias químicas no tiene un impacto mayor sobre las tendencias del cáncer de mama**.

La Sociedad Americana de Cáncer cree que la incidencia del cáncer de mama aumentó de 1982 a 1987 debido a la detección precoz con el uso difundido de la mamografía.

Muchos médicos creen que grandes cantidades de proteína de soja (como la que comen en Japón) disminuye el riesgo de cáncer de mama. Paradójicamente, la proteína de soja es rica en sustancias naturales estrogénicas.

Investigación sobre sustancias químicas y cáncer de mama.- La exposición ambiental a sustancias químicas no es factor de riesgo establecido para el cáncer de mama.

La tarea es difícil porque los cánceres relacionados con sustancias químicas en general son resultado de exposiciones que han ocurrido muchos años antes del diagnóstico.

La Escuela de Harvard de Salud Pública organizó la revisión más completa a la fecha de químicos organoclorados y cáncer de mama. Concluyó que los datos no muestran aumentos en el riesgo del cáncer de mama debido a químicos organoclorados.

El resultado de numerosos estudios sobre mujeres que tomaban anticonceptivos orales sugieren en general una débil relación. Por lo tanto, el uso de esas hormonas sintéticas no se considera un factor de riesgo establecido para el cáncer de mama. Estos resultados son significativos porque los estrógenos sintéticos usados en los anticonceptivos orales para controlar la natalidad y los usados como terapia de reemplazo en mujeres menopáusicas y como tratamiento de la depresión mayor postmenopáusica tienen casi la misma potencia que los estrógenos naturales, lo cual equivale a millones de veces más que los estrógenos ambientales.

8.3. Cáncer de próstata

Los cambios en la incidencia del cáncer de próstata se relacionan con los avances en las técnicas de diagnóstico de la enfermedad.

El cáncer de próstata es la segunda forma más prevalente de cáncer reportado en el mundo. El mayor factor de riesgo para este cáncer es la edad (ser mayor de 65 años). Otros son historia familiar de cáncer de próstata, etnicidad, y país de residencia.

El Instituto Nacional de Cáncer (EE.UU.) informó que el cáncer de próstata muestra un dramático aumento. Según la Sociedad Americana de Cáncer este aumento se debe a la mejor detección a través del aumento del screening, el uso de tests de laboratorio y las técnicas de ultrasonido que detectan el cáncer en estadios más tempranos, lo cual no era posible tiempo atrás.

En otras palabras, no es tanto que aumentó la incidencia del cáncer de próstata sino que mejoraron los métodos de detección, y por ende aumentaron las chances de poder detectarlo precozmente.

8.4. Cáncer de testículo

La incidencia variable de este cáncer según la zona geográfica sugiere que las sustancias químicas hechas por el hombre no son una causa principal.

El cáncer de testículo es muy poco frecuente, afectando a menos de 10 de cada 100.000 hombres. El único factor de riesgo establecido es el antecedente de criptorquidia (testículos sin descender).

8.5. Desarrollo infantil

Se requiere más investigación para entender los posibles efectos de las sustancias químicas sobre el desarrollo de los niños.

El sistema endócrino juega un rol vital en el desarrollo del cerebro y de otros órganos, así como sobre el sistema reproductivo. Durante la gestación y la primera infancia, la liberación regulada de hormonas controla el adecuado desarrollo.

La exposición a sustancias químicas puede afectar seriamente el desarrollo cerebral. Por ejemplo, en Japón, en 1968, un número de mujeres embarazadas fueron expuestas accidentalmente a niveles muy altos de PCBs (Bifenilos policlorados) mezclados con dibenzofuranos de alta toxicidad debido a la ingestión de aceite para cocinar arroz contaminado. Algo similar ocurrió en Taiwan en 1978. Los investigadores hicieron el seguimiento de los niños nacidos de esas madres y encontraron que eran más pequeños en tamaño y realizaban tareas simples no tan fácilmente como lo esperado para niños de su edad. Tareas tales como pronunciar frases, agarrar pelotitas, señalar partes del cuerpo, etcétera, son parte de una batería de pruebas usadas en la evaluación médica del crecimiento físico y psíquico.

Desde 1980 los psicólogos estudiaron un grupo de niños cuyas madres habían comido grandes cantidades de pescado provenientes de los Grandes Lagos (Canadá) y que se presumía estaban contaminados con PCBs. Estos niños que habían estado expuestos antes de nacer, obtenían menor puntaje en las pruebas de memoria y en las pruebas verbales, así como eran menos activos que los niños menos expuestos.

Otros estudios similares no han hallado relación entre la exposición intraútero y el trastorno en el desarrollo mental posterior.

Todos estos estudios han intentado determinar si hay una conexión entre la exposición intraútero a sustancias químicas y efectos en la salud durante el desarrollo. Otros científicos estudiaron en niños los efectos de haber sido amamantados con leche materna que contenía PCBs. Ninguno de ellos muestra si ocurre o no la interferencia con el sistema endócrino.

Desde 1970 se prohibió en los Estados Unidos la producción de PCBs, por lo que sus niveles ambientales son cada vez menores. Mientras que altas dosis de PCBs interfieren con el desarrollo físico y neurológico de los niños, el nivel actual de exposición es tan bajo que no implica ningún riesgo

significativo. De todas formas, se necesita seguir investigando para obtener información más específica sobre el tema.

8.6. Impacto de la exposición intrauterina a las hormonas

No se sabe lo suficiente sobre los mecanismos que protegen al feto de los estrógenos.

¿Es posible que pequeñas cantidades de sustancias químicas activas hormonalmente tengan efectos tóxicos sobre el feto en desarrollo? Bien se sabe que la exposición a algu-nas sustancias tóxicas puede injuriar al feto, causando un nacimiento prematuro, defectos de nacimiento o pérdida del embarazo, sin provocar ningún efecto de enfermedad en la madre.

Sin embargo, las hormonas no son sustancias químicas tóxicas en el sentido usual de la palabra, es decir no causan la muerte de las células.

Los fetos masculinos y femeninos necesitan estrógenos y testosterona, así como otras hormonas, pero en diferentes cantidades. Normalmente, hacia el final del tercer mes de embarazo grandes cantidades de estrógenos son producidas por la placenta -tanto como 1.000 veces más que antes del embarazo.

Hay proteínas en la sangre de la madre y en el feto que se ligan a los estrógenos naturales de la madre y controlan su habilidad de alcanzar y atacar los receptores para estrógenos, por lo tanto reduciendo el potencial de causar un daño al feto. Sin embargo, no se sabe lo suficiente respecto de cómo las proteínas en la sangre se ligan a otras sustancias activas hormonalmente, fitoestrógenos o estrógenos sintéticos del medio ambiente. Este es un tema que requiere investigación adicional de manera de entender mejor el riesgo potencial de los fitoestrógenos y estrógenos sintéticos del medio ambiente[56].

9

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Plastics Council (APC). *"Protecting America's Children"*, 1997.
2. American Plastics Council (APC). *Noticias Ejecutivas de la Semana* (25 de agosto de 1997).
3. American Plastics Council. "Legislative Activities", 1997.
4. Association of Plastics Manufacturers in Europe (APME). Documentación sobre las declaraciones de la BPF (British Plastics Federation): "Explanatory Notes: Phtalates and PVC".
5. Balaguer, P.; Gillesby, B. E.; Wu, Z. F.; Meek, M. D.; Annick, J.; y Zacharewski, T. R. "Assessment of chemicals alleged to possess oestrogen receptor mediated activities using in vitro recombinant receptor / reporter gene assays", SOT 1996 Annual Meeting, Abstract 728, citado en *Fundamental and Applied Toxicology Supplement*, The Toxicologist, Vol. 30, N° 1, Part 2, March 1996.
6. British Plastics Federation (BPF). "Statement on PVC toys and Phtalates", 1997.
7. Canadian Plastics Industry Association (CPIA) Home Page: "The Endocrine Issue" ("El tema endócrino ambiental" / "Panorama general del Sistema Endócrino" / "Imitadores hormonales" / "Conceptos de exposición y de riesgo"), 1997.
8. Consejo Internacional de las Industrias de Juguetes: Declaración en respuesta a las Conferencias de Prensa de Greenpeace del 17 de septiembre de 1997 y a sus demandas respecto de los juguetes hechos con PVC (policloruro de vinilo).
9. Chemical Manufacturing Association (CMA) / Phtalates Esters Panel, *"DINP used in Children's Toys"*.
10. Chemical Manufacturing Association (CMA) / Phtalates Esters Panel, *"Response to the Brunel University study on phtalates esters"*. Conclusiones a partir de sus pro pias investigaciones realizadas.
11. Chlorine Chemistry Council Executive Newsline, Vol. 5, N° 18, referring to an article in Science News reporting the results of work carried out by fertility specialist Harry Fisch of Columbia University.
12. Dodds, E. C. and W. Lawson. 1938. Molecular structure in relation to oestroge nic activity. Compounds without a phenantrene nucleus. Proceedings of the Royal Society of London (Series B), 118: 222-232.
13. EMS Environmental Media Services - Press Breakfast- 22 de Julio de 1997.
14. Enciclopedia Multimedia UNIVERSAL, CD Micronet, Madrid, 1995.
15. *"Environmental estrogens and other hor mones"*, ECME web site, of CBR Center for Bioenvironmental Research of Tulane and Xavier Universities New Orleans, LA.
16. European Council of Vinyl Manufacturers (ECVM). Documentación sobre el Informe del National Centre for Business and Ecology Report on PVC in Packaging and Production Materials, en respuesta al Lanzamiento de Prensa de Greenpeace respecto de la dis continuación del PVC.
17. Gaido, K. W., Barlow, K. D., Leonard, L. *"Use of yeast-based oestrogen receptor assay to assess chemical interaction with the oestrogen receptor"*. SOT 1996 Annual Meeting, Abstract 731 cited in Fundamental and Applied Toxicology Supplement, The Toxicologist, Vol. 30, N° 1, Part 2, March 1996.
18. ICCA (International Council of Chemical Associations), Agenda Item 5, Prioridades Claves / Coordinación Endócrina.
19. Lanzamiento de prensa de DGXII del 11 de Diciembre de 1996, Bruselas: "Sustancias luego de un workshop internacional que se llevó a cabo en diciembre de 1996.

Información proporcionada por el Centro Técnico y de Medio Ambiente de APME.

20. Long, J. A. and H. M. Evans. 1922. The Oestruscycle in the rat and its associated phenomena. Mem. Univ. Calif. 6: 1.

21. Meek, M. D., Clemens, J., Wu, Z. F., and Zacharewski, T. R., *"Assessment of chemicals alleged to possess oestrogen receptor mediated activity of phtalate esters"*, presented at the 17th annual SETAC meeting. Washington, EE.UU., 18-21 November 1996.

22. Nikiforov, A. I., Trimmer, G. W., Keller, L.H., Harris, S. B., "Two generation reproduction study in rats with diisodecyl phtalate (DIDP)", presented at Eurotox'96, September 22-26, 1996.

23. Nikiforov, A. Y., Keller. L. H., Harris, S. B., *"Lack of transgenerational reproductive effects following treatment with diisononylphtalate (DINP)"*, SOT 1996 Annual meeting, Abstract 608, cited in Fundamental and Applied Toxicology Supplement, Vol. 30, N° 1, Part 2, March 1996.

24. Soto, A. M., Sonnenschein, C., Chung, K. L., Fernandez, M. F., Olea, N. and Serrano, F. O. *"The E-screen assay as a tool to identify oestrogens: an update on oes trogenic environmental pollutants"*, Environmental Health Perspectives 103(7), 113-122.

25. Stockard, C. R. and G. N. Papanicolaou. 1917. Am. J. Anat. 22: 225.

26. Bases fisiológicas de la práctica médica, Best y Taylor, de John West, 11ª edición.

27. The Endocrine Modulators Bulletin (Boletín Informativo, Issue 8 Junio/Julio 1997), escrito y producido por The Endocrine Modulators Steering Group (EMSG) of CEFIC.

28. The Vinyl Institute. Documentación sobre el estado de los juguetes de vinilo en Dinamarca y en los Países Bajos, 1997.

29. www / World Wildlife Fund Canada (WWF).

30. *"Research Needs for the Risk Assessment of Health and Environmental Effects of Endocrine Disruptors: A report of the U.S. EPA-sponsored Workshop"*. Environmental Health Perspectives, Vol. 104, Supplemen 4, August 1996.

31. www / Plastics and Chemicals Industries Association, *"Endocrine Disruption Theories"*.

32. *"Our Stolen Future: Are we threatening our Fertility, Intelligence and Survival? A Scientific Detective Story"*, by Theo Colborn PhD, Dianne Dumanoski and John Peterson Myers PhD, published by Dutton, 1996.

33. From Rhomberg, Lorenz, *"Are Chemicals in the Environment Disrupting Hormonal Control of Growth and Development?"*, Risk in Perspective, April 1996, Harvard Centre for Risk Analysis.

34. From Safe, Stephen, *"Environmental and Dietary Estrogens and Human Health: Is there a Problem?"*, in Environmental Health Perspectives, Vol. 103, Nº 4, April 1995.

35. "*Environmental E ndocrine Effects – An overview of the State of Scientific Knowledge and Uncertainties"*, Centre for the Study of Environmental Endocrine Effects, Discussion Draft released at the September 22, 1995, public meeting of the Science Advisory Board of the US-Canada International Joint Commission.

36. *"What is The Endocrine Issue?"*. Documento de la Chemical Manufacturers Association proveniente del Foro Global "Plásticos y Medio Ambiente", Canadá, 1997. Publicado en Agosto de 1997.

37. *"The Environmental Endocrine Issue"*. Publicado por la Chemical Manufacturers Association. Proveniente del Foro Global "Plásticos y Medio Ambiente", Canadá, 1997. Editado en Noviembre 1996.

38. *"Hormone Mimics Related Research"*. Documento distribuido en el Foro Global "Plásticos y Medio Ambiente", Canadá 1997. Editado el 25 de Febrero de 1997.

39. *"Endocrine Issues: Research Summary*". Documento distribuído en el Foro Global "Plásticos y Medio Ambiente", Canadá, 1997. Compilado por la EISF (Endocrine Issues Science Forum). Editado en Abril 1997.

40. Casarett & Doull's Toxicology, The Basic science of poisons, 5ª edición, Klaassen.

PLASTIVIDA®
ARGENTINA
EL PLASTICO A FAVOR DE LA VIDA
INFORMA - ASESORA - ASISTE
EN EDUCACION Y GESTION AMBIENTAL

PUBLICACIONES C.I.T CENTRO DE INFORMACION TÉCNICA
BOLETINES TECNICOS – Títulos a la fecha

1. Plásticos ignífugos o no inflamables.
2. Residuos Plásticos. Su aprovechamiento como necesidad.
3. Plásticos: su origen y relación con el medio ambiente.
4. ¿Qué hacer con los plásticos cuando concluyen su vida útil?
5. Manejo de los Residuos plásticos en Diferentes partes del mundo.
6. La relación entre los plásticos y los moduladores endocrinos.
7. Informe técnico sobre la performance ambiental de las bolsas plásticas.
8. La relación entre la biodegradación y los residuos plásticos.
9. Guía didáctica de las normas ISO – Serie 14.000.
10. Aportes para el capítulo "Envases" de una eventual Ley de Residuos Sólidos Urbanos.
11. Manual de valorización de los Residuos Plásticos.
12. Juguetes de PVC.
13. Gestión de los Residuos Plásticos Domiciliarios en la Argentina, Estados Unidos y Europa.
14. Esteres de Ftalatos su Relación con el PVC y sus Diferentes Aplicaciones.
15. Plásticos en la Construcción: su contribución a la Salud y el Medio Ambiente.
16. Plásticos de aplicación en el campo de la Salud: Envases Farmacéuticos y Cosméticos.
17. Envases Plásticos: Su relación con el Medio Ambiente
18. Recuperación Energética - a través de la co-combustión de residuos plásticos mixtos domiciliarios y residuos sólidos urbanos.
19. Estudio comparativo: envases descartables de PET vs. retornables de Vidrio.
20. Consideraciones Ambientales de las Bolsas de Comercio de Polietileno.
21. Degradación de los Materiales Plásticos.
22. Posición de Plastivida® Argentina con respecto a los plásticos Biodegradables.
23. Seguridad en el uso de recipientes plásticos en hornos a microondas y de botellas de agua en la heladera.

CENTRO DE INFORMACIÓN TECNICA

Reconquista 513 – 5º Piso – Of. B - (C1003ABK) Capital Federal
Tel / Fax: 011 4312-8158/8161 – E-mail: plastividaarg@plastivida.org.ar
www.plastivida.com.ar

EO: 11/1997 - Ac: 07/1999 - UR: Septiembre de 2007