

Alteradores endocrinos: estado de la cuestión en el marco regulatorio de la Unión Europea

Disruptores endócrinos: estado da arte no quadro regulamentar da União Europeia

Endocrine Disruptors: State of the Issue in the Regulatory Framework of the European Union

María Luisa González Márquez¹, José María Ordóñez Iriarte^{2,3}, Covadonga Caballo Diéguez¹

¹ Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

² Subdirección General de Sanidad Ambiental. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

³ Departamento de Salud Pública. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid.

Cita: González Márquez ML, Ordoñez Iriarte JM, Caballo Diéguez C. Alteradores endocrinos: estado de la cuestión en el marco regulatorio de la Unión Europea. Rev. salud ambient. 2019; 19(1):86-94.

Recibido: 12 de marzo de 2019. **Aceptado:** 28 de mayo de 2019. **Publicado:** 15 de junio de 2019.

Autor para correspondencia: María Luisa González Márquez.

Correo e: lgonzalezm@mscbs.es

Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Paseo del Prado, 18-20. 28071. Madrid.

Financiación: Este grupo no ha contado con ningún tipo de financiación para el desarrollo de su trabajo.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

Declaraciones de autoría: Todos los autores contribuyeron al diseño del estudio y la redacción del artículo. Asimismo todos los autores aprobaron la versión final.

Resumen

En este artículo se repasa la evolución histórica del conocimiento y la regulación sobre los alteradores endocrinos, destacando los principales elementos del debate que se han producido en torno a ellos y cuáles han sido las medidas adoptadas en la Unión Europea, hasta llegar al estado actual.

Palabras clave: alterador endocrino; sustancias y mezclas químicas; biocidas; fitosanitarios.

Resumo

Este artigo analisa a evolução histórica do conhecimento e da regulação sobre os disruptores endócrinos, destacando os principais elementos do debate que se realizou em torno destes e quais foram as medidas adotadas na União Europeia até se chegar ao estado atual.

Palavras-chave: disruptor endócrino, substâncias e misturas químicas; biocidas; fitossanitários.

Abstract

This article reviews the historical evolution of the knowledge and regulation on endocrine disruptors, highlighting the main elements of the debate that has taken place around them and the measures that have been adopted in the European Union until the current situation has been reached.

Keywords: endocrine disruptor; chemicals; biocides; plant protection products.

INTRODUCCIÓN

La preocupación por el efecto que las sustancias y productos químicos tienen sobre la salud humana y el medio ambiente se ha puesto de manifiesto entre las instituciones vinculadas a esta materia, desde hace más de medio siglo. La primera directiva europea que establecía un sistema de clasificación cuyo objetivo era advertir de los peligros potenciales de los compuestos químicos de síntesis, fue publicada en 1967¹. Desde entonces, ha sido extenso el trabajo realizado con el fin de conseguir un uso adecuado de estos productos, que permita obtener el máximo beneficio sin causar perjuicios a la salud o al medio ambiente, aplicándose actualmente a todas las sustancias y mezclas químicas industriales, biocidas y fitosanitarios, el Reglamento sobre clasificación, etiquetado y envasado, denominado Reglamento CLP². El sistema de clasificación CLP utilizado se basa en la identificación de los diferentes peligros intrínsecos por los que se caracteriza la sustancia o el producto químico, lo que permite informar de los mismos a potenciales usuarios. El Reglamento CLP clasifica estos peligros en físicos, para la salud, para el medio ambiente, y otros adicionales (para la capa de ozono)².

Para la determinación de los peligros para la salud y medioambientales, cuando otras alternativas que ofrezcan suficiente fiabilidad y calidad de los datos no sean posibles², hay que recurrir a ensayos sobre animales de experimentación, con la finalidad de investigar determinados parámetros que permitan posteriormente la realización de una evaluación del riesgo del uso del compuesto químico. La evaluación del riesgo es un paso adicional a la clasificación que tiene como objetivo establecer, independientemente de las características de la sustancia, si ésta es capaz de alcanzar al organismo, de penetrar en él y ejercer una acción adversa^{3,4}.

La evaluación del riesgo se lleva a cabo siguiendo los principios establecidos en la reglamentación, que tiene sus peculiaridades en función de la finalidad del producto (Reglamento REACH⁵, Reglamento de biocidas⁶, o de fitosanitarios⁷).

Los ensayos experimentales mencionados deben realizarse bajo Buenas prácticas de laboratorio⁸, entendido como un sistema de calidad, y siguiendo los métodos establecidos por las directrices de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE)⁹, o bien siguiendo otros estándares aceptados, que garanticen que el resultado obtenido sea adecuado y fiable^{2,5-7}.

Una de las premisas adoptadas para poder asegurar que un efecto proviene de la administración de una sustancia, es que exista una proporcionalidad entre la

dosis aplicada y la respuesta obtenida (relación dosis-respuesta)^{3,10}. En estas ocasiones, la respuesta tóxica se produce a partir de una determinada concentración umbral, por debajo de la cual, el uso se considera seguro. Este umbral, en términos generales, se denomina NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*)³. Esta metodología, aplicada a sustancias químicas, es generalmente capaz de identificar los peligros y el riesgo asociado a ellos, facilitando la toma de decisiones sobre gestión del riesgo en cada uno de los ámbitos reglamentarios mencionados con anterioridad^{2,5-7}.

Paralelamente al desarrollo de la legislación mencionada, un nuevo campo de investigación se abrió a finales de los 80, a partir de la hipótesis que la científica Dra. Theo Colborn planteó tras determinados hallazgos observados en las condiciones de salud de algunas especies salvajes en la región de los Grandes Lagos de Norteamérica¹¹. Entre los hallazgos se advertía la disminución del grosor de los huevos de algunas aves, el descenso en el número de crías, y así hasta once efectos adversos en salud sobre varias especies animales distintas. La causa a la que se atribuía dichos efectos, era la exposición de los animales a contaminantes industriales presentes en la zona¹².

A partir de dichos hallazgos, la Dra. Colborn propició un encuentro científico, que se celebró en la ciudad de Wingspread (Wisconsin), donde se acuñó por primera vez el término "disrupción endocrina", y del que surgió la Declaración de Wingspread, en la que se reconoce que determinados compuestos químicos, incluido el DDT y sus productos de degradación, son capaces de alterar el sistema endocrino de los animales, pudiendo extenderse esta afirmación al ser humano^{13,14}. En ese momento, se entendía que los alteradores endocrinos eran una serie de sustancias cuya estructura molecular se asemejaba a las hormonas, y que, introducidas en el organismo, eran capaces de unirse a los receptores hormonales, ejerciendo una acción agonista o antagonista. También podían ejercer su acción bloqueando la síntesis, la degradación, o el transporte de las hormonas endógenas a sus receptores¹².

Colborn difundió al gran público sus descubrimientos a través del libro, "Nuestro futuro robado"¹⁵, al que se le puede reconocer la misma actitud de concienciación ecológica que fue iniciada por Rachel Carson en su libro, "La Primavera silenciosa"¹⁶.

Los alteradores endocrinos presentan particularidades que no comparten con otras sustancias químicas peligrosas, por lo que resulta difícil usar la metodología clásica, hasta ahora empleada para la determinación de la caracterización de peligro de estos compuestos químicos^{17,18}.

Más allá del mecanismo de acción, que constituye la principal característica de estos compuestos, podemos destacar otras particularidades, que representan un problema para establecer medidas de protección adecuadas¹⁹⁻²¹.

1. Pueden actuar a dosis muy inferiores al NOAEL establecido. Los niveles de dosis a los que se realizan los ensayos en animales, dirigidos a establecer un NOAEL son de magnitud muy superior a los que pueden producir efectos hormonales. Encontramos un ejemplo en la vinclozolina, para la cual se han observado efectos antiandrogénicos significativos en la descendencia de ratas gestantes cuando se les administra bajas dosis, del orden de 3 mg/kg/día²¹⁻²³.
2. Las curvas dosis-respuestas no suelen ser monotónicas. Las curvas dosis-respuesta no monotónicas se definen como aquellas que presentan cambios de ascendente a descendente y viceversa, y que puede ocurrir en cualquier parte en el eje de la dosis. También puede definirse como curvas bifásicas^{21,23,24}.
3. Existe dificultad para establecer un umbral seguro. Dependiendo del modo de acción, algunas de estas sustancias no presentan un umbral seguro, y se puede considerar que ejercen su efecto adverso a cualquier dosis. En otros casos, con los conocimientos actuales, no es posible determinar el umbral^{21,24}.
4. Pueden actuar principalmente en determinadas etapas del desarrollo (ventanas de exposición). En muchos casos, el efecto hormonal en adultos se aprecia sólo durante el tiempo en el que la persona está expuesta a la sustancia. Sin embargo, en etapas tempranas del desarrollo, cuando se está produciendo la diferenciación sexual y se definen los mecanismos que establecen las concentraciones que desencadenan los mecanismos de retroalimentación propios de la regulación hormonal, la exposición a alteradores endocrinos puede dar lugar a cambios irreversibles en los individuos²⁴.
5. Pueden presentar un "efecto cóctel". La posibilidad de que se produzcan efectos adversos combinados no es exclusiva de los alteradores endocrinos, sino que pueden suceder ante la exposición a diferentes sustancias químicas capaces de producir efectos sinérgicos²⁵. La posibilidad de que se produzcan efectos combinados, sin embargo, es especialmente preocupante en el caso de los alteradores endocrinos, debido precisamente a sus especiales características, como la posibilidad de acción a dosis muy bajas, y en etapas específicas del desarrollo²¹.

Desde la Declaración de Wingspread, el concepto de alteración endocrina ha ido tomando forma. Además, durante la década de los 90 y de los 2000, se han producido numerosas manifestaciones de la comunidad científica y de Organizaciones No Gubernamentales (ONG), reclamando de las instituciones regulatorias acciones más contundentes para controlar el uso de estos compuestos¹⁸.

En 1996, la Comisión Europea organizó un encuentro celebrado en la ciudad de Weybridge (UK), sobre el Impacto de los Alteradores Endocrinos en la Salud Humana y Vida Salvaje²⁶, donde se acordó que un alterador endocrino podría definirse adecuadamente solo en términos de efectos en animales intactos, aunque la identificación de posibles alteradores endocrinos fuese posible mediante ensayos *in vitro*. En esa reunión se aprobó la siguiente definición: "Un alterador endocrino es una sustancia exógena que causa efectos adversos para la salud en un organismo intacto, o su progenie, como consecuencia de cambios en la función endocrina"²⁷. Sin embargo, el hecho de haber conceptualizado a los alteradores endocrinos, no ha conducido de forma paralela a su control. Más bien se ha abierto un camino laborioso para conseguir varios objetivos:

- Una definición que permita encuadrar de una forma precisa los compuestos con dichas propiedades, excluyendo los que no lo son.
- Unos ensayos estandarizados junto con unos criterios claros, aplicables a cualquier sustancia, que permitan deducir inequívocamente que los resultados obtenidos son concluyentes.
- Un marco regulatorio que establezca no sólo la definición de lo que es un alterador endocrino, sino también las herramientas y metodologías utilizadas en la determinación de esta propiedad, y las consecuencias previstas en los casos en los que el resultado de esta evaluación sea positivo.

DEFINICIÓN DE ALTERADOR ENDOCRINO

Así como la clasificación de las sustancias y mezclas se basa en los efectos que tales productos producen sobre los organismos cuando éstos se exponen a ellos, sin importar cuál es el mecanismo que produce tal efecto, en el caso de los alteradores endocrinos, el **modo de acción** se incorpora como clave para determinar esta propiedad.

Aunque la definición de esta propiedad ya se concretó en la reunión de Weybridge, pronto se comprobó que otros elementos debían incorporarse al concepto que se había acuñado. Así pues, la Organización Mundial de

la Salud (OMS), en su documento “Evaluación General del Estado de la Ciencia de los Alteradores Endocrinos”, publicado en 2002¹⁷, establece una definición operacional, considerando que estos compuestos son los que “alteran la función del sistema endocrino y consecuentemente causan un efecto adverso en salud en un organismo intacto, su progenie o en (sub) poblaciones”¹⁷. En esta definición de la OMS se han basado los legisladores europeos y así la recogen, tanto en el Reglamento 2017/2100, como en el Reglamento 2018/605, por los que se establecen los criterios científicos para la determinación de las propiedades de alteración endocrina para biocidas y para fitosanitarios respectivamente^{28,29}. La redacción textual de la definición promulgada en los Reglamentos citados se publicó en los siguientes términos:

Se considerará que una sustancia posee propiedades de alteración endocrina, que pueden tener efectos adversos sobre los seres humanos (o los organismos no objetivo), si cumple todos los criterios siguientes, salvo que existan pruebas que demuestren que los efectos adversos identificados no son pertinentes para los seres humanos (o poblaciones no objetivo):

- A. Muestra efectos adversos sobre un organismo intacto o su progenie, es decir, un cambio en la morfología, la fisiología, el crecimiento, el desarrollo, la reproducción o la duración de la vida de un organismo, sistema o (sub)población que dé lugar a una deficiencia de su capacidad funcional, una disminución de su capacidad de compensar el estrés adicional, o un incremento de su susceptibilidad a otras influencias.
- B. Tiene un modo de acción endocrino, esto es, altera las funciones del sistema endocrino.
- C. El efecto adverso se debe al modo de acción endocrino.

Es decir, en esta definición se incorpora el concepto de efecto adverso, tal y como también lo ha establecido la OMS, a la vez que requiere la demostración del modo de acción, lo que representa una novedad.

ENSAYOS Y CRITERIOS

El Marco Conceptual de la OCDE para el Ensayo y Evaluación de alteradores endocrinos, proporciona un listado de todas las directrices y métodos estandarizados disponibles, que pueden utilizarse durante los procesos de evaluación de las propiedades de disrupción endocrina de los compuestos químicos³⁰. En este marco conceptual, se distinguen cinco niveles de evidencia, cada uno de los cuales proporciona un tipo de información.

En el nivel 1, se encuentran los métodos que se realizan sin la intervención de seres vivos o tejidos animales. Incluyen los ensayos físico-químicos, basados en “la relación cuantitativa estructura actividad” (QSAR en sus siglas en inglés), así como aquellos que aportan información que no provenga de ensayos.

En el nivel 2, se encuentran los ensayos *in vitro* que proporcionan datos sobre mecanismos de acción, afinidad por receptores hormonales, transactivación de receptores hormonales, esteroidogénesis *in vitro*, etc.

En los siguientes niveles, 3, 4 y 5, se distinguen ensayos dirigidos a animales mamíferos, y no mamíferos. Así, en el nivel 3, se encuentran los ensayos *in vitro*, que proporcionan información sobre mecanismos o modos de acción endocrina. Entre los dirigidos a mamíferos, se encuentran dos: el Bioensayo uterotrófico en roedores (TG 440), que valora propiedades estrogénicas, y el Bioensayo Hershberger en ratas, para propiedades androgénicas.

En el nivel 4, se incluyen los ensayos *in vivo* que proporcionan información sobre efectos adversos endocrinos relevantes, donde se incluyen, entre los de mamíferos, los ensayos de toxicidad a dosis repetidas de 28 y 90 días, estudios de toxicidad para el desarrollo prenatal, etc. Son ensayos generales que pueden proporcionar evidencias de efectos adversos.

Y finalmente, en el nivel 5, se encuentran los ensayos que proporcionan información más completa sobre efectos adversos endocrinos, considerando periodos más extensos del ciclo de vida de los organismos. Un ejemplo son los ensayos de dos generaciones. Los efectos encontrados en ellos, podrían deberse a más de un mecanismo, incluso mecanismos no relacionados con la alteración endocrina.

La OCDE ha publicado recientemente una actualización de los ensayos disponibles con este fin. Entre sus objetivos se encuentran, aparte del desarrollo de nuevas metodologías, el intento de disminuir el número de animales utilizados en experimentación y su sufrimiento³⁰. También se ha actualizado el Documento Guía 150 sobre Directrices de Ensayos Normalizados para la Evaluación de Químicos para Alteración Endocrina³¹. Este documento, publicado inicialmente en 2012, ha sido revisado y adaptado en 2018 para recoger nuevos ensayos, así como los últimos avances científicos en el uso de los ensayos que se utilizan para la evaluación de los alteradores endocrinos. La guía proporciona criterios para la interpretación de los resultados de estos análisis³¹.

MARCO REGULATORIO

En el año 1999, la Unión Europea adoptó la "Estrategia comunitaria en materia de alteradores (disruptores) endocrinos"³². En este documento se reconoce la creciente preocupación por una serie de sustancias que se sospecha interfieren en los procesos endocrinos y que se denominan *alteradores (disruptores) endocrinos*" y se sugieren posibles acciones de futuro como:

- Acciones a corto plazo: Establecimiento de una lista prioritaria de sustancias para continuar evaluando el papel de los alteradores endocrinos.
- Acciones a medio plazo: Identificación y evaluación de los alteradores (disruptores) endocrinos.
- Acciones a largo plazo: Acciones legislativas.

Enlazando con las acciones legislativas, tanto en el Reglamento REACH⁵, como en los Reglamentos reguladores de biocidas⁶ y fitosanitarios⁷, se establecen las consecuencias legales para las sustancias que se consideren alteradores endocrinos. Estas medidas son diferentes en función de la norma, pero en cualquier caso están encaminadas a minimizar, y si es posible eliminar, el uso de estos compuestos. Sin embargo, hasta la adopción de una definición uniforme, se han aplicado criterios diferentes. Así por ejemplo, en el Reglamento de biocidas, se asumía que en tanto no existiese una definición establecida por la Comisión Europea, que debía establecerla en diciembre de 2013, alteradores endocrinos se considerarían aquellas sustancias activas que, de conformidad con el Reglamento (CE) nº 1272/2008 (CLP), estén clasificadas como carcinogénicas de categoría 2 y tóxicas para la reproducción de categoría 2, o cumplieran los criterios para estar clasificadas como tales. Este criterio provisional ha demostrado no ser adecuado para el fin que perseguía, ya que el resultado de la aplicación de este criterio escasamente coincide con los productos que presentan efectos adversos como consecuencia de un modo de acción endocrino, como ahora se considera³³.

En los Reglamentos de biocidas y fitosanitarios también se define la información/datos científicos en los que debe basarse la identificación de las propiedades de alteración endocrina, entre la que se encuentran, no sólo ensayos realizados con protocolos aceptados, sino también otros datos científicos seleccionados mediante una metodología de revisión sistemática. La evaluación de toda la información existente se debe realizar basándose en un enfoque de ponderación de las pruebas^{28,29,34}, teniendo en cuenta tanto los resultados positivos como los negativos de las investigaciones, la pertinencia del diseño de los estudios para la evaluación de los efectos adversos y del modo de acción endocrino,

la calidad y la consistencia de los datos, los estudios sobre la vía de exposición, los estudios toxicocinéticos y los estudios metabólicos, y el concepto de dosis límite, así como las directrices internacionales relativas a las dosis máximas^{28,29}. Con la utilización de un enfoque de ponderación de las pruebas, la relación entre los efectos adversos y el modo de acción endocrino se establecerá sobre la base de la verosimilitud biológica^{28,29}.

Por último, tanto en el Reglamento de biocidas como en el de fitosanitarios, se establecen las consecuencias que se derivan de determinar que una sustancia es alterador endocrino, y aunque en ambos casos la regla general es que la sustancia no se apruebe, existe una diferencia entre ambos marcos regulatorios al establecer las excepciones, ya que, en el caso de los biocidas, se aplican consideraciones socio-económicas a la hora de establecer dichas excepciones.

Por último, hay que señalar que en junio de 2018 se publicó una guía elaborada conjuntamente por ECHA y EFSA, cuya finalidad era establecer una metodología para la identificación de los alteradores endocrinos en el contexto de los Reglamentos de biocidas y fitosanitarios³⁵.

DISCUSIÓN

Múltiples críticas ha recibido el abordaje que la regulación europea ha desarrollado con el fin de controlar estos compuestos químicos. Tanto la definición como los criterios propuestos para la determinación de la condición de alterador endocrino pueden llevar, a juicio de algunos expertos, al fracaso en el empeño, dejando fuera muchos compuestos que se hubieran catalogado como tales si se hubiesen aplicado criterios distintos³⁶.

La planificación iniciada por la Comisión Europea en 2014, para evaluar el impacto que supondría la implementación de la política de control de los alteradores endocrinos, identificó varias opciones, que sometió a consideración de los Estados miembros, con el fin de definir la estrategia para el abordaje del problema³⁷. A continuación, se elaboró un informe que evaluaba el impacto de las distintas opciones, que se sometió a consulta pública, y que recibió numerosas críticas, generadas por las dudas que se derivan de las incertidumbres asociadas a las limitaciones en el estado actual del conocimiento³⁶. Este informe vio la luz en junio de 2016³³. También se elaboró un estudio para determinar qué compuestos químicos deberían identificarse como alteradores endocrinos, teniendo en cuenta los criterios finalmente establecidos³⁸.

Entre las críticas recibidas, se pueden destacar las siguientes:

- La falta de categorización de los alteradores endocrinos, como por ejemplo las sustancias cancerígenas, mutagénicas, o tóxicas para la reproducción que están clasificadas en función de la evidencia existente sobre tales propiedades, en diferentes categorías: 1A (existe evidencia suficiente que demuestra que ejercen tal acción sobre seres humanos), 1B (existe evidencia de que ejercen tal acción sobre animales de experimentación, y por tanto es probable que también la ejerzan sobre seres humanos), y categoría 2 (es posible, en base a estudios animales, que pueda ejercer esta acción sobre los seres humanos). La Comisión responde a esta crítica argumentando que la categorización es un paso posterior a la clasificación, y que en todo caso corresponde a la autoridad competente, que es la ECHA. Actualmente el Sistema Global Armonizado de clasificación de sustancias y mezclas químicas, que tiene su traducción en la Unión Europea en el Reglamento CLP que la ECHA aplica, no contempla las propiedades de alteración endocrina como uno de los peligros que conducen a la clasificación³⁶.
 - La definición no considera la potencia de las sustancias de manera que puede llegar a perderse la oportunidad de utilizar sustancias que en la vida real no representan verdaderamente un peligro³⁶.
 - La diferencia entre el enfoque de la exposición y el del riesgo en el Reglamento de fitosanitarios. Esta objeción afecta a las medidas que se aplican en caso de que una sustancia se identifique como alterador endocrino, ya que se establece que no se aprobarán las sustancias identificadas de esta forma, salvo que la exposición de los seres humanos o de los organismos no objetivo sea insignificante. En el caso del Reglamento de biocidas, se habla de riesgo insignificante, y ha sido un empeño de la Comisión Europea, el unificar ambos enfoques estableciendo en cualquier caso que debe ser el “riesgo” y no la “exposición” lo que determine la posibilidad de exención³⁶.
 - “Tiene un modo de acción endocrino”, vs, “altera la función del sistema endocrino”. La Sociedad de Endocrinología considera importante esta puntualización, y manifiesta su preocupación de que la actual redacción permita dejar fuera de su alcance a gran cantidad de compuestos que no van a quedar recogidos a pesar de interferir en la función endocrina, al no ser posible identificar el modo de acción endocrino^{36,39}.
 - Dificultad para establecer el mecanismo de acción. Dado que la definición implica que debe demostrarse que el efecto adverso es consecuencia de un modo de acción endocrino, resulta imprescindible determinar y demostrar dicho modo de acción. La comunidad científica manifiesta sus dudas a este respecto, ya que argumenta que el estado actual del conocimiento no va a permitir que se establezca este mecanismo en la mayoría de los casos, por lo que muchas de las sustancias que ostentan estas propiedades no van a ser identificadas³⁶.
 - Lentitud de los procesos regulatorios. El ejemplo más paradigmático lo encontramos en el bisfenol-A (BPA). Este compuesto ha sido y sigue siendo ampliamente utilizado en la fabricación de plásticos empleados en la manufactura de envases alimentarios, conducciones de agua, productos sanitarios, equipos deportivos, tintas de impresión térmica, etc. El BPA es un conocido alterador endocrino que es capaz de ligarse y activar receptores nucleares de estrógenos (ER), receptores de las hormonas tiroideas, receptores androgénicos, y otros receptores hormonales⁴⁰. Aunque cientos de estudios han demostrado que bajas dosis de BPA, inferiores al NOAEL establecido de 5 mg/kg de peso/día, son capaces de alterar un amplio rango de parámetros en animales de laboratorio, no ha sido hasta 2017 que la ECHA lo ha incluido en su lista de sustancias especialmente preocupantes debido a sus propiedades como alterador endocrino. Hasta ese momento, su uso se había restringido en 2011 sólo para plásticos de biberones. Recientemente se ha prohibido en todo tipo de envases destinados a alimentación infantil⁴¹, se ha limitado su uso en papel de impresión térmica (entrará en vigor en 2020)⁴², y se ha revisado su migración y desprendimiento a partir de materiales en contacto con alimentos y juguetes⁴¹.
- Las razones que se atribuyen a esta tardanza son de diversa índole. Por una parte, se sospecha que puede haber sido objeto de una “duda generada” por parte de la industria, al igual que se hizo con el tabaco. Por otra parte, las evidencias científicas son numerosas. El BPA ha sido una de las sustancias químicas más estudiadas desde un punto de vista toxicológico. La preocupación remanente es que se está sustituyendo el bisfenol-A por otras sustancias de características semejantes, como el bisfenol-S o bisfenol-F, sustancias de las que existen indicios de que también puedan ser alteradores endocrinos⁴³.
- También hay que señalar que se han implementado nuevas herramientas con el fin de facilitar la evaluación de estas propiedades. Por una parte, la Guía ECHA/EFSA³⁵, permite unificar criterios a la hora de realizar dicha evaluación. Por otra parte, la OCDE junto con otras instituciones han propiciado el uso de un espacio colaborativo, Collaborative Adverse Out come Pathway Wiki⁴⁴, donde los investigadores pueden compartir sus descubrimientos y hacer aportaciones para definir rutas metabólicas establecidas que conducen a resultados adversos, y que pueden facilitar la demostración de los modos de acción de algunas sustancias.

Por otra parte, en el ámbito de los biocidas, el Comité de Biocidas de la ECHA ha creado un grupo de expertos que tiene como misión colaborar con los Estados miembros encargados de la evaluación de las sustancias que sean potenciales alteradores endocrinos, de manera que se asegure que los criterios se aplican por todos de la misma forma. En el marco de la evaluación de los productos fitosanitarios la EFSA también cuenta con expertos que realizan la misma función en este ámbito.

Por último, la Comisión Europea expresó su compromiso con la protección de los ciudadanos de la UE y el medio ambiente frente a los alteradores endocrinos en un documento publicado en noviembre de 2018 "Hacia un marco de la Unión Europea más exhaustivo en materia de alteradores endocrinos"⁴⁵, en el que, además de repasar el conjunto de sustancias que han sido ya prohibidas, se concluye que, después de 20 años de la "Estrategia comunitaria en materia de alteradores (disruptores) endocrinos"³², se han logrado avances significativos en la comprensión y gestión de estas sustancias.

Sin embargo, esta iniciativa ha recibido una respuesta por parte del Parlamento Europeo que, tras encargar un estudio que ha visto la luz en enero de 2019 con el título "Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection"⁴⁶, ha emitido una Resolución⁴⁷ en la que concluye, entre otras cosas, que el marco establecido por la Comisión no es adecuado para tratar la amenaza para la salud humana y el medio ambiente causada por la exposición a los alteradores endocrinos y pide a esta institución que lleve a cabo una serie de medidas que permitan garantizar un nivel elevado de protección de la salud humana y del medio ambiente frente a estas amenazas, entre ellas extender las medidas a otros ámbitos como es la regulación de los productos cosméticos⁴⁸.

CONCLUSIÓN

El largo camino recorrido para la evaluación tanto de biocidas como de fitosanitarios será revisada después de 7 años de vigencia, según se establece en los propios Reglamentos que implementan esta regulación. Los criterios actuales se han empezado a aplicar, y es de esperar que en el periodo establecido para la revisión, se haya adquirido suficiente experiencia en el tema, para poder apreciar por una parte el estado de la situación, y por otra, la necesidad de realizar cambios y adaptaciones en los textos legales.

A pesar de los esfuerzos realizados por la Comisión Europea, el Parlamento Europeo considera insuficientes las acciones que hasta ahora se han llevado a cabo para garantizar el control de la situación.

Tendremos que esperar todavía unos años para comprobar si las medidas tomadas hasta el momento, resultan eficaces para mejorar el estado de la situación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Directiva 67/548/CEE, del Consejo, de 27 de junio de 1967, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas. DO L 196, de 16 de agosto.
2. Reglamento (CE) nº 1272/2008, de 16 de diciembre de 2008, del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas (CLP). DO L 353, de 31 de diciembre.
3. WHO. Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards. International Programme on Chemical Safety. Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. Geneva: World Health Organization; 2010.
4. WHO. Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food. International Programme on Chemical Safety. Geneva: World Health Organization; 2009.
5. Reglamento (CE) nº 1907/2006, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH) y por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos. DO L 396, de 30 de diciembre.
6. Reglamento (UE) 528/2012, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de mayo de 2012, relativo a la comercialización y el uso de los biocidas. DO L 167/1, de 27 de junio.
7. Reglamento (CE) 1107/2009, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de octubre de 2009, relativo a la comercialización de productos fitosanitarios y por el que se derogan las Directivas 79/117/CEE y 91/414/CEE del Consejo. DO L 309, de 24 de noviembre.
8. Directiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 11 de febrero de 2004 sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de buenas prácticas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas. DO L 50, de 20 de febrero.
9. OCDE. Principios de Buenas prácticas de laboratorio de la OCDE. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. ENV/MC/CHEM(98)17. Paris: OCDE; 1998.
10. IPCS. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety; 2002. [citado 5/6/2019] Disponible en: https://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/.
11. Colborn T, Davidson A, Green SN, et al. 1990. Great Lakes Great Legacy? Washington DC: World Wildlife Fund; 1990.
12. Kwiatkowski CF, Bolden AL, Lirioff RA, et al. Twenty-Five Years of Endocrine Disruption Science: Remembering Theo Colborn. Environ. Health Perspect. 2016; 124(9):151-4.
13. EEA (European Environment Agency) The impact of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments. The Weybridge +15 (1996–2011) report. (EEA Technical report No 2/2012). [citado 5/6/2019] Disponible en: <http://www.eea.europa.eu/publications/the-impacts-of-endocrine-disruptors>.

14. AAVV. The Wingspread Consensus Statement. [citado 5/2/2019] Disponible en: https://endocrinedisruption.org/assets/media/documents/wingspread_consensus_statement.pdf.
15. Colborn T, Myers JP, Dumanoski D. Nuestro futuro robado. Madrid: Ecoespaña; 1997.
16. Carson R. La primavera silenciosa. Barcelona: Crítica; 1972.
17. Fernández MF, Román M, Arrebola JP, Olea N. Endocrine disruptors: Time to act. *Current Environmental Health Reports* 2014; 1:325-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40572-014-0025-9>.
18. Fernández MF, Olea N. Disruptores endocrinos, ¿suficiente evidencia para actuar? *Gac. Sanit.* 2014; 28(2):93-5.
19. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, et ál. Regulatory decisions on endocrine disrupting chemicals should be based on the principles of endocrinology. *Reprod. Toxicol.* 2013; 38:1-15.
20. Romano D. Disruptores endocrinos: Nuevas respuestas para nuevos retos. Valencia: Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud (ISTAS); 2013.
21. Kortenkamp A, Martin O, Faust M, et ál. State of the Art Assessment of Endocrine Disrupters. Final Report. Project Contract Number 070307/2009/550687/SER/. [citado 5/6/2019] Disponible en: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf
22. WHO. State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012. Geneva: United Nations Environment Programme and the World Health Organization; 2013.
23. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, et ál. 2012. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr. Rev.* 33(3):378-455.
24. Munn S, Goumenou M. Report of the Endocrine Disrupters - Expert Advisory Group (ED EAG) Thresholds for Endocrine Disrupters and Related Uncertainties. Report of the Endocrine Disrupters Expert Advisory Group. European Commission. Joint Research Centre; 2013.
25. Kienzler A, Bopp SK, Van der Linden S, et ál. Regulatory assessment of chemical mixtures: Requirements, current approaches and future perspectives. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016; 30:321-34.
26. European Workshop on the Impacts of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife. 2-4 December 1996. Weybridge, U.K. Disponible en: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/documents/reports_conclusions_en.htm.
27. Report of the Proceedings of the European workshop on the impact of endocrine disruptors on human health and wildlife. Weybridge, UK. Report EUR17549 of the Environment and Climate Change Research Programme of DGXII of the European Commission; 1996.
28. Reglamento Delegado (UE) 2017/2100 de la Comisión, de 4 de septiembre de 2017, por el que se establecen los criterios científicos para la determinación de las propiedades de alteración endocrina de conformidad con el Reglamento (UE) nº 528/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo. DO L 301, de 17 de noviembre.
29. Reglamento (UE) 2018/605 de la Comisión de 19 de abril de 2018 por el que se modifica el anexo II del Reglamento (CE) Nº1107/2009 al establecer criterios científicos para la determinación de las propiedades de alteración endocrina. DO L 101, de 20 de abril.
30. OCDE. Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disrupter. [citado 26 de febrero 2019] Disponible en: <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdworkrelatedtoendocrinedisrupters.htm>.
31. OCDE. Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption. [citado 26 de febrero 2019] Disponible en: <https://www.oecdilibrary.org/docserver/9789264304741en.pdf?expires=1551299828&id=id&accname=guest&checksum=195AB1686B4877AD751FB00FCB036099>.
32. Comisión de las Comunidades Europeas. Estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos. COM (1999)706 final. Bruselas: Comisión de las Comunidades Europeas; 1999. [citado 26 de febrero 2019] Disponible en: <https://eurlex.europa.eu/legalcontent/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:51999DC0706&from=EN>.
33. European Commission. Commission Staff Working Document Impact Assessment. Defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the plant protection products regulation and biocidal products regulation. SWD(2016) 211 final. Brussels: European Commission; 2016. [citado 26 de febrero 2019] Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_en.pdf.
34. Guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments. *EFSA Journal.* 2017;15(8):4971. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4971.
35. ECHA y EFSA. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (UE) Nº 528/2012 and (EC) Nº 1107/2009. [citado 26 de febrero 2019] Disponible en: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5311>.
36. European Commission. Report on Public consultation on defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the Plant Protection Product Regulation and Biocidal Products Regulation. Brussels: European Commission; 2015.
37. European Commission. 2014. Roadmap: Defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the Plant Protection Product Regulation and Biocidal Products Regulation. Brussels: European Commission; 2015.
38. European Commission. Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Brussels: European Commission; 2016.
39. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, et ál. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the endocrine society. *Endocrinology* 2012; 153:4097–110.
40. Rahman S, Known W-S, Karmakar PC, et ál. Prenatal Bisphenol A Urine Concentrations and Early Rapid Growth and Overweight Risk in the Offspring. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125(2):238-45.
41. Reglamento (UE) 2018/213 de la Comisión, de 12 de febrero de 2018, sobre el uso de bisfenol A en los barnices y revestimientos destinados a entrar en contacto con los alimentos y por el que se modifica el Reglamento (UE) nº 10/2011 por lo que respecta al uso de dicha sustancia en materiales plásticos en contacto con los alimentos. DO L 41, de 14 de febrero.

42. Reglamento (UE) 2016/2235 de la Comisión, de 12 de diciembre de 2016, que modifica, por lo que respecta al bisfenol A, el anexo XVII del Reglamento (CE) n° 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH). DO L 337, de 13 de diciembre.
43. Zhang Y, Ren X, Li Y et ál. Bisphenol A alternatives bisphenol S and bisphenol F interfere with thyroid hormone signaling pathway in vitro and in vivo. *Environmental Pollution* 2018; 237:1072-79.
44. Collaborative Space AOP WIKI. Disponible en: <https://aopwiki.org/>.
45. Comisión Europea. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. Hacia un marco de la Unión Europea más exhaustivo en materia de alteradores endocrinos. COM (2018) 734 final. Bruselas: Comisión Europea; 2018. [citado 26 de febrero 2019] Disponible en: <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2018/ES/COM-2018-734-F1-ES-MAIN-PART-1.PDF>.
46. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection. Bruselas: Parlamento Europeo, Dirección General de Políticas Interiores, Departamento Temático de Derechos de los Ciudadanos y Asuntos Constitucionales; 2019. [citado 10 de junio de 2019] Disponible en: [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU\(2019\)608866_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU(2019)608866_EN.pdf).
47. Resolución del Parlamento Europeo sobre un marco de la Unión Europea más exhaustivo en materia de alteradores endocrinos. (2019/2683(RSP)). DO C 36, de 29 de enero.
48. Reglamento (CE) No 1223/2009, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de noviembre de 2009 sobre los productos cosméticos. DO L 342, de 22 de diciembre.