

# IRDES

INICIATIVA PARA  
LA REDUCCIÓN DE  
DISRUPTORES  
ENDOCRINOS EN  
LA SANIDAD

FUNDACIÓN ALBORADA

Los disruptores endocrinos son sustancias xenobióticas capaces de incorporarse al organismo del ser humano e interferir en el normal funcionamiento de su sistema hormonal



“

**Un ambiente sano es la base de la salud de la población.**

**Si los países no adoptan medidas para que los ambientes en los que se vive y se trabaja sean sanos, millones de personas seguirán enfermando y muriendo prematuramente**

**Dra. Margaret Chan**

Directora General de la OMS

”

La Iniciativa para la reducción de Disruptores Endocrinos en la Sanidad (IRDES) de la Fundación Alborada se enmarca en el proyecto *¡Que no te alteren las hormonas!* con el que se pretende apoyar las medidas de reducción de riesgos que dimanen del **Enfoque Estratégico para la Gestión de Productos Químicos a Nivel Internacional** derivado de la **Conferencia Internacional de Gestión de Productos Químicos** junto con el Plan de Acción Mundial para este objetivo.

En dicho Plan de Acción Mundial se propone como medida para salvaguardar la salud de colectivos vulnerables como mujeres y niños la reducción de la exposición a los productos químicos antes de la concepción y durante la gestación, la infancia, la niñez y la adolescencia. Esta protección ha de darse muy especialmente frente a las sustancias más peligrosas como son las persistentes, tóxicas, carcinógenas, mutagénicas, bioacumulativas y aquellas que tienen efectos adversos en el sistema reproductivo, endocrino, inmunológico y nervioso.

A día de hoy ya es indiscutible la influencia de los factores ambientales sobre la salud. En la segunda edición del informe de la OMS: **Ambientes saludables y prevención de enfermedades: hacia una estimación de la carga de morbilidad atribuible al medio ambiente**<sup>2</sup>, se revela que ha habido un aumento de 8.2 millones de muertes por enfermedades no transmisibles atribuidas a la contaminación desde la primera edición del informe hace una década.

# ¿POR QUÉ EL SECTOR SANITARIO?



Porque en él confluyen varios factores, pues es el principal sector consumidor de productos químicos dañinos para la salud y el medio ambiente y en él se encuentran los colectivos más vulnerables: los enfermos. La mala calidad del aire interior y los materiales empleados en los centros sanitarios son los motivos por los que hemos querido dirigir esta iniciativa de reducción de sustancias tóxicas a la sanidad.

El objetivo es conseguir una mejora en la salud de los pacientes, especialmente: mujeres en edad reproductiva, fetos, niños y ancianos.

Esta iniciativa se centra en la reducción de sustancias, que entre otras características están clasificadas como Disruptores Endocrinos.

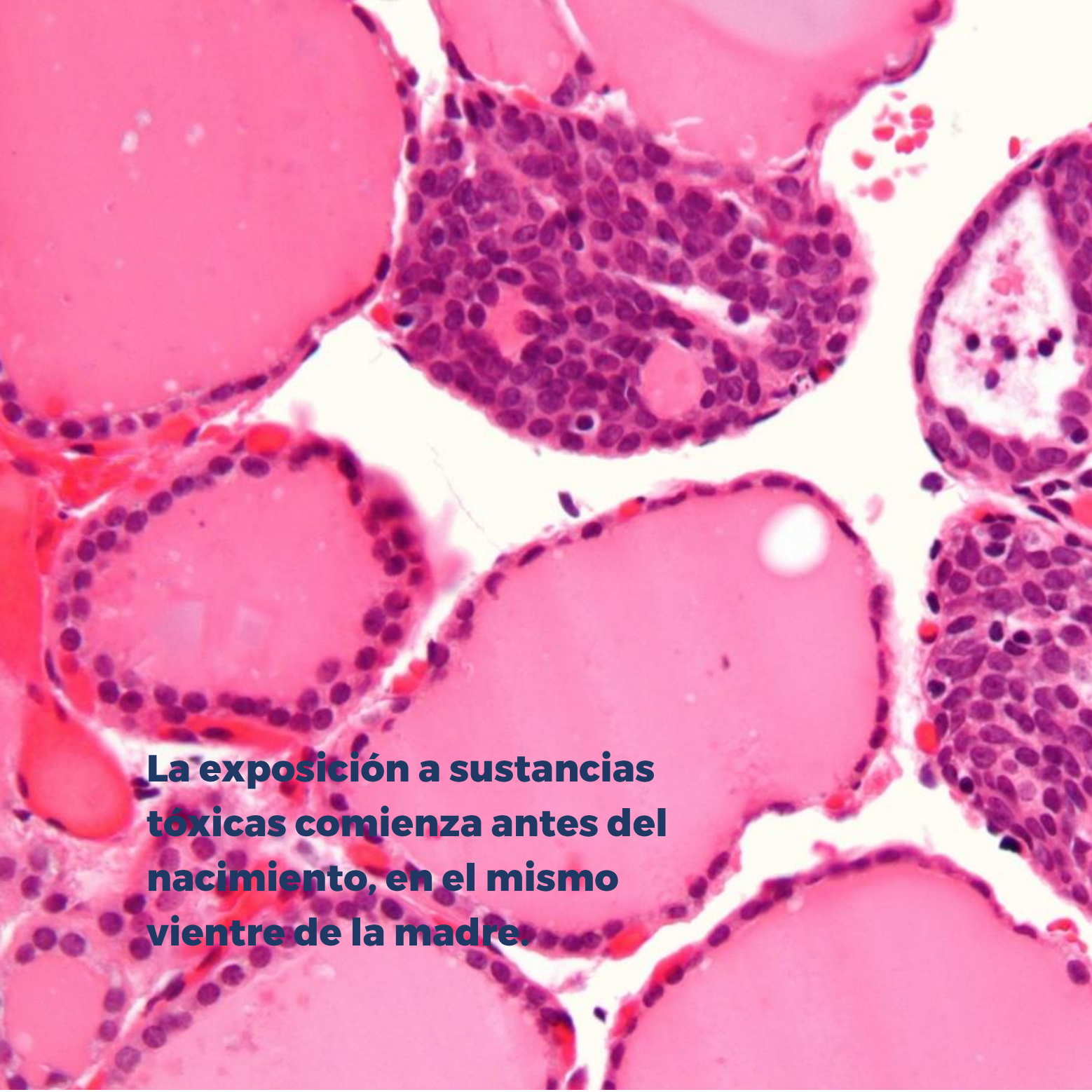
# DISRUPTORES ENDOCRINOS

Los disruptores endocrinos (DEs o EDCs por sus siglas en inglés: Endocrine Disrupting Chemicals), también llamados alteradores hormonales, son sustancias xenobióticas que se incorporan al organismo por alguna de sus vías de entrada, como el aparato digestivo, los alveolos pulmonares o la piel. Al igual que sucede con los nutrientes las sustancias disruptoras endocrinas circulan por el organismo, pero éstas no se utilizan para el anabolismo, sino que producen alteraciones de la síntesis, liberación, transporte, metabolismo, enlace, acción o eliminación de las hormonas naturales en el organismo<sup>3</sup>.

Los disruptores endocrinos reciben este nombre porque son sustancias capaces de interferir en el normal funcionamiento del sistema hormonal. La capacidad que tienen algunas sustancias químicas sintéticas de interferir en el sistema hormonal humano se conoce desde los años 40, cuando se empezó a utilizar el fármaco DES (dietilestilbestrol) para prevenir abortos espontáneos. Sin embargo, el término disruptor endocrino se acuñó 50 años más tarde, en 1991, durante la Conferencia de Wingspread<sup>4</sup>, donde un grupo de expertos en endocrinología, biología reproductora y del desarrollo, toxicología, biología marina, ecología y psiquiatría se reunieron para evaluar las causas de los efectos adversos observados

en estudios epidemiológicos de personas y animales salvajes del Hemisferio Norte, incluyendo daños al sistema reproductor e inmunitario y cánceres hormonodependientes, entre otros. Los participantes propusieron la hipótesis de que los efectos adversos se debían a la alteración del desarrollo embrionario y fetal por la exposición a ciertos contaminantes químicos, que denominaron disruptores endocrinos, expresando su preocupación sobre las implicaciones para la salud pública y el medio ambiente de estos hallazgos.

El sistema hormonal es un complejo sistema de comunicaciones que actúa conjuntamente con el sistema nervioso e inmunitario y se encarga, entre otras funciones, de actuar como un sistema de transmisión de información; controlar los límites superiores e inferiores de las funciones metabólicas; garantizar la estabilidad interna del organismo; regular el crecimiento, el desarrollo y la reproducción; y producir, utilizar y almacenar energía. Así, regula las funciones vitales del organismo incluyendo el desarrollo embrionario.

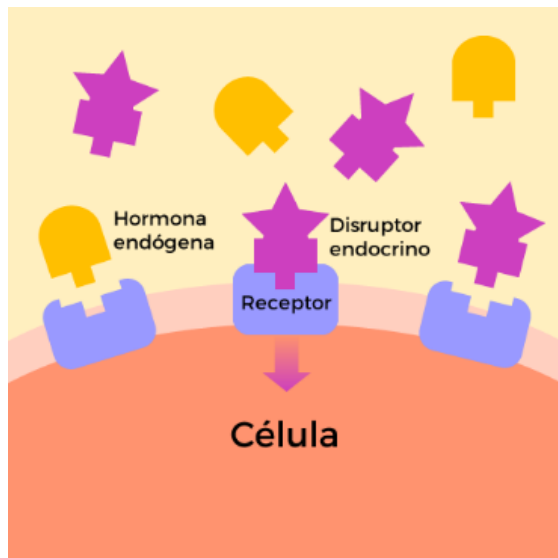
A high-magnification histological micrograph of placental tissue. The image shows several chorionic villi, which are finger-like projections of the placenta. Each villus contains a fetal blood vessel, typically a spiral artery and a sinusoidal vein. The villi are separated by intervillous space, which contains maternal blood. The tissue is stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing pink cytoplasm and purple nuclei. The overall structure is highly organized and vascularized.

**La exposición a sustancias tóxicas comienza antes del nacimiento, en el mismo vientre de la madre.**

# MECANISMOS DE ACCIÓN

## Mimetizan la acción de las hormonas

Estrogenicidad/androgenicidad. Los que actúan como estrógenos se denominan estrógenos ambientales y entre estos se encuentran el dicloro difenil tricloroetano (DDT) o algunos bifenilos policlorados (PCBs), propilparabeno o butilparabeno.



## Antagonizan la acción de las hormonas

Anti-estrogenicidad/anti-androgenicidad. Son ejemplos de antiestrógenos algunos PCBs,

como el fungicida vinclozina. El propilparabeno tiene no sólo propiedades estrogénicas, sino también anti-androgénicas, habiéndose demostrado que disminuye la producción de esperma en ratas macho. También el butilparabeno afecta a la cantidad y movilidad del esperma así como los compuestos perfluorados (PFOS y PFOA) que disminuyen la calidad del mismo.

## Alteran su patrón de síntesis y metabolismo

Alteración tiroidea. Por ejemplo, el PBDE-99 (retardante de llama), que altera la síntesis de la hormona tiroidea (TH), y el butilparabeno, entre otros.

## Alteran los receptores hormonales

Como el receptor estrogénico (ER), receptor estrogénico asociado a membrana (MER), receptor androgénico (AR), receptor asociado a estrógeno (ERR), receptor activado de proliferador de peroxisoma (PPAR), receptor de progesterona (PR), receptores X retinoides (RXRs) y receptor de aril hidrocarbónico (AHR).

Como ejemplo, el bisfenol A interfiere en el receptor estrogénico.

Se puede producir activación de los receptores proliferadores de peroxisoma (PPAR), los cuales están relacionados con el desarrollo de cáncer de hígado y la diabetes, así como la diferenciación de las células adiposas que producen la grasa corporal (e.g., metabolitos de los disolventes tricloroetileno y percloroetileno).

Además, también pueden alterar las rutas del ácido retinoico, PPAR y de la vitamina D, los tejidos diana en sistema reproductor, cerebro y sistema cardiovascular, causar disfunción de las células beta pancreáticas, y producir la inhibición endógena de la producción hormonal o el metabolismo. Por ejemplo, el butilparabeno afecta al metabolismo de las grasas.

Producen, por tanto, múltiples efectos modificadores hormonales que causan un desequilibrio metabólico generando así distintas enfermedades<sup>5,6</sup>.

Los segmentos de la población más afectada son las mujeres embarazadas y los niños antes y después del nacimiento, por su especial susceptibilidad.

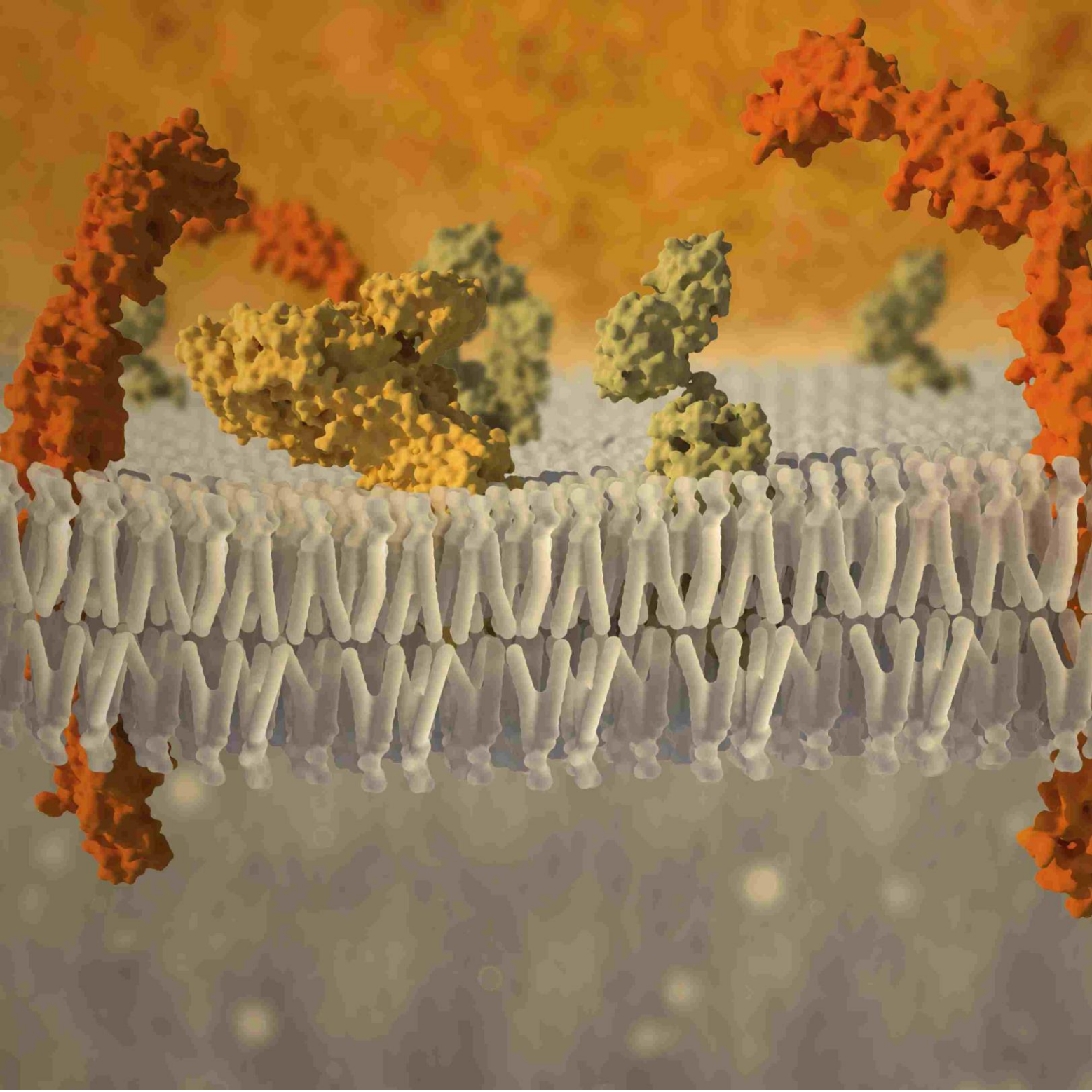


## MECANISMOS Y MODOS DE ACCIÓN

DE	Mecanismo	Modo de acción
BPA	Receptor nuclear	Agonista ER, fuerte afinidad por ERR $\gamma$ , antiandrógeno, expresión PR aumentada, agonista hPXR.
	Vía no genómica mediada por ER	Activa ER $\alpha$ asociado a membrana, cascadas de señales ER $\beta$ a través de las vías PI3K-pAkt, MAPK-pErk y GPER-pErk.
	Receptor no esteroide	Antagonista de ThR; se une a GPR30.
	Canales de iones	Activa la vía de membrana ER $\beta$ -Ca $^{2+}$ ; activa la movilización de ER $\beta$ -KATP y Ca $^{2+}$ ; regulación superior del gen de los canales de iones Ca $^{2+}$ y proteína Orai1.
DDT y metabolitos	Crecimiento no inhibido	Altera la expresión del gen MaSCe induce lesiones neoplásticas tempranas; induce ductos arrosariados y aumenta la hiperplasia.
	Inflamación	Induce citoquinas proinflamatorias y quimioquinas
DES	Receptor nuclear	Se une y transactiva ER $\alpha$ y ER $\beta$ ; DDE se une a AR y reprime la transcripción.
	Microambiente/estroma	Microambiente estrogénico inducido en el tejido adiposo de la mama
Dioxinas	Receptor nuclear	Agonista ER $\alpha$ ; unión a AR; suprime la activación del ERR $\alpha$ , $\beta$ y $\gamma$ .
	Vía no genómica mediada por ER	Activa MAPK y PI3K e induce la fosforilación de ERK
	Epigenético	Hipermetilación de HOXA10; metilación del ADN.
PCBs	Receptor no esteroide	Unión a AhR.
	Captura de coactivador	Captura de coactivador p300.
PFOA	Biosíntesis de hormonas esteroideas	Inhibe la sulfotransferasa, inhibe la aromatasa, aumenta la glucuronidación de la T4 y compite con la proteínas de unión de la hormona tiroidea.
	Receptor nuclear	Unión débil a ER y unión débil a AR.
Ftalatos	Receptor nuclear	Unión a ER y EREs.
	Receptor no esteroide	Agonista de PPAR $\alpha$
	Crecimiento no inhibido	Aumento de hiperplasia y densidad estrómic.
Ftalatos	Receptor nuclear	DBP afinidad débil por AR
	Microambiente/estroma	MEHP induce PPAR $\beta$ en tejido adiposo.

ERE: Elementos de respuesta estrogénica; ERR: receptor relacionado con estrógenos; PI3k: fosfatidilinositol-3-kinasa.

*The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals* A. C. Gore, V. A. Chappell, S. E. Fenton, J. A. Flaws, A. Nadal, G. S. Prins, J. Toppari, and R. T. Zoeller. Pág. E.9



# ENFERMEDADES QUE CAUSAN

Los alteradores hormonales están relacionados con importantes enfermedades que están viendo incrementada su incidencia en los últimos años<sup>5-13</sup>.

## Daños al sistema reproductor masculino

Disminución de la calidad del semen e infertilidad, malformaciones congénitas del tracto urogenital como criptorquidia e hipospadia.

El cáncer testicular, los recuentos bajos de esperma y los defectos genitales de nacimiento comparten factores comunes de riesgo de origen fetal y se conocen como “síndrome de disgenia testicular”.

### Tendencias de Incidencia / prevalencia:

La calidad del esperma ha descendido un 50% en los últimos 50 años.

Uno de cada 15 niños nace con criptorquidismo. Los casos anuales se han doblado en los últimos 10 años.

## Daños al sistema reproductor femenino

Pubertad precoz, reducción de la fecundidad, síndrome de ovarios poliquísticos, reducción de

la fertilidad, resultados adversos del embarazo, endometriosis y fibroides uterinos.

### Tendencias de incidencia / prevalencia:

Del 10 al 15% de las mujeres en edad reproductiva tiene endometriosis.

Hasta un 50% de las mujeres en esta edad tienen dolor pélvico en todo el mundo.

## Infertilidad

### Tendencias de Incidencia / prevalencia:

Una de cada 6 parejas busca ayuda para tener un hijo.

## Tumores hormono dependientes

Cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de tiroides.

### Tendencias de incidencia / prevalencia:

Cáncer de mama: 1 de 8 mujeres en Europa desarrollará esta patología a lo largo de su vida.

Cáncer de tiroides: su incidencia aumenta al 7% anual en Europa. Carga alta y creciente particularmente en mujeres, niños y adolescentes.

Cáncer de próstata: en España y otros países de la UE la incidencia ha aumentado drásticamente desde los años 90. La tasa pasó

de ser de 51,4 por 100.000 en el periodo 1993-1997 a 96,4 en el periodo 2003-2007.

Cáncer de testículos: es el más común entre jóvenes varones de 25 a 30 años. Se estima que en los próximos 25 años la incidencia de este cáncer se habrá duplicado.

### Alteraciones en el desarrollo del sistema neurológico

Déficits cognitivos o de conducta como autismo, hiperactividad, dificultad de concentración, pérdida de memoria, pérdida auditiva, falta de coordinación motora o dificultades en el aprendizaje.

#### Tendencias de incidencia/ prevalencia:

El trastorno del déficit de atención e hiperactividad es el trastorno neurológico más común del desarrollo de niños en Europa.

Al menos 1 de cada 500 niños padecen alguna enfermedad del espectro autista. Algunos informes apuntan incluso a que la prevalencia es de 1 de cada 45 niños.

### Enfermedades metabólicas

Síndrome metabólico, diabetes y obesidad. El mecanismo de la alteración endocrina relacionado con la diabetes tipo II es la estimulación de los receptores estrogénicos ER-alfa de las células beta pancreáticas dando lugar a una excesiva señalización de insulina

que puede provocar resistencia a la insulina en hígado y músculos.

#### Tendencias de incidencia/ prevalencia:

El índice de obesidad (índice de masa corporal igual o mayor a 30) ha aumentado más del doble en los últimos 20 años. Más del 50% de hombres y mujeres tienen sobrepeso y el 20% de hombres y 23% de mujeres tienen sobrepeso según la OMS<sup>15</sup>. Casi un cuarto de los niños entre 6 y 9 años tienen sobrepeso u obesidad, pero con variaciones en las regiones.

La diabetes tipo II es una de las enfermedades no transmisibles más comunes en Europa. La prevalencia actual de diabetes en adultos de entre 20 y 79 años es de cerca del 6% en la UE y en España. Se predice que la prevalencia aumentará un 17% para 2030 en todos los grupos de edad en Europa y será la séptima causa de muerte en 2030 según estimaciones de la OMS.

### Trastornos del sistema neuroinmunológico

Encefalopatía miálgica/síndrome de fatiga crónica/síndrome de fatiga postviral (EM/SFC/SFPV), fibromialgia y esclerosis múltiple.

### Problemas cardiopulmonares

Hipertensión, asma y enfermedades coronarias.



# ¿CUÁLES SON ESTAS SUSTANCIAS?

## Bisfenol A (BPA)

Forma parte del plástico de policarbonato y resinas epoxi. El policarbonato se encuentra en cientos de objetos de uso diario como envases de alimentos y botellas de agua, desde los que el BPA puede migrar a la comida. También se encuentran en las incubadoras. Las resinas epoxy se utilizan como conservantes alimentarios y para el revestimiento interior de las latas. También se usa en el papel térmico de los tickets de compra de los supermercados. Los investigadores asocian la exposición a BPA con cáncer de mama y de próstata, trastornos metabólicos (diabetes, obesidad), riesgo cardiovascular, problemas reproductivos y trastornos neurológicos y del comportamiento.

## Percloroetileno

Disolvente clorado empleado con frecuencia para la limpieza en seco. Clasificado como un probable carcinógeno (CMR 2A) por la agencia de la OMS especializada en cáncer (IARC), la exposición entre hembras de ratón preñadas afecta al peso del útero y del feto y altera el comportamiento de crías macho. En humanos, una investigación epidemiológica sugería que existía relación entre exposición ocupacional y trastornos neurológicos.

## Parabenos

Propil y butilparabeno son conservantes empleados en productos de cuidado personal o como conservantes alimentarios. Causan importantes efectos estrogénicos, antiandrogénicos, sobre la tiroides y afectan también al metabolismo de las grasas.

## Hidroxianisol butilado (BHA)

Este antioxidante y conservante se emplea en alimentos como la goma de mascar, envases de alimentos y cosméticos. Se ha observado que las ratas alimentadas con BHA cuentan con niveles más bajos de hormonas (testosterona y hormonas tiroideas) y anomalías en el esperma. Sus crías son más pequeñas, sufren retraso en la maduración sexual y los órganos reproductivos son también de menor tamaño que los normales.

## Compuestos perfluorados

Familia de polímeros halogenados (PFOA, PFOS) empleados para utensilios de cocina antiadherentes (sartenes, ollas); textiles y productos que han sido tratados para resistir las manchas; embalajes; y cosméticos.

### Ftalatos

Aditivos plastificantes que se encuentran sobre todo en el polivinilcloruro flexible (PVC) (empleado en suelos, tubos médicos para goteos, zapatos y dispositivos electrónicos), agentes texturizantes, solventes y fijadores, fragancias en cosméticos y perfumes. Algunos ftalatos, por ejemplo, DEHP, DBP y BBP, están clasificados en Europa como tóxicos para la reproducción y tienen la capacidad de provocar disrupción endocrina, que puede causar defectos de nacimiento, daño a la reproducción, daño en los órganos, obesidad, pubertad temprana o cáncer de mama o de testículos.

### Filtros ultravioletas (UV)

Distintos filtros ultravioletas empleados en bronceadores y otros cosméticos, como los compuestos de la oxibenzona (también conocida como benzofenona) y derivados de cánfor, pueden provocar disrupción endocrina y afectar a la reproducción de la descendencia de ratas macho expuestas.

### Pirorretardantes bromados (BFR)

Familia de compuestos empleados como retardantes de llama en componentes electrónicos, plásticos y textiles como alfombras, cortinas y tapicerías. Se ha comprobado que algunos alteran las hormonas tiroideas en mamíferos.

### Metales pesados

Como el mercurio, que aún se emplea en amalgamas dentales. Según numerosas investigaciones, la alteración endocrina afectaría a los ovarios y a los testículos provocando trastornos inmunes y reproductivos, además de un aumento del cáncer de mama.

### Algunos pesticidas

Muchos pesticidas de uso agrícola son sospechosos de ser alteradores hormonales que pueden ser ingeridos como residuos en frutas y verduras tratadas con estas sustancias. Entre ellos se encuentran: thiram, metoxicloro, mancozeb, zineb, fenarimol, resmetrina, deltametrina, metribuzina, ketoconazol, carbaril, terbutryn, fenitrotión, y clorpirifós.

HORMONA	CONCENTRACIONES LIBRES (MUJERES)	CONCENTRACIÓN TOTAL (MUJERES)	CONCENTRACIONES LIBRES (HOMBRES)	CONCENTRACIÓN TOTAL (HOMBRES)
Cortisol	20-300 ng/ml		20-300 ng/ml	
Estradiol	0,5-9pg/ml (hembra adulta)	<20pg/ml(prepuberal) 20-800 pg/ml(premenopáusica) <30pg/ml(postmenopáusica)		10-60pg/ml(adulto)
Progesterona		0,2-0,55ng/ml(prepuberal) 0,02-0,80 ng/ml (fase folicular) 0,90-4ng/ml(fase lútea) <0,5ng/ml(postmenopáusica)		0,1-0,4 ng/ml(prepuberal) 0,2-2ng/ml (adulto)
Insulina		0-250pmol/litro		0-250pmol/litro
GH		2-6ng/ml		2-6ng/ml
Prolactina		0-15ng/ml		
Testosterona			0,3-250ng/ml	
Tiroidea	9-150pg/ml(adulta) 8-30pg/ml(10-35pM)		8-30pg/ml(10-35pM)	
TSH	0,5-5μU/ml		0,5-5μU/ml	

**Tabla 1.** Fuente: Laura N. Vandenberg, Theo Colborn, Tyrone B. Hayes, Jerrold J. Heindel, David R. Jacobs, Jr., Duk-Hee Lee, Toshi Shioda, Ana M.Soto, Frederick S. vom Saal, Wade V. Welshons, R. Thomas Zoeller, and John Peterson Myers. *Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses*. *Endocrine Reviews*, March 14, 2012 er.2011-1050.



# DIFERENCIAS CON RESPECTO A OTRAS SUSTANCIAS TÓXICAS

Los disruptores endocrinos tienen características toxicológicas diferentes de las que han sido estudiadas hasta ahora<sup>5,6</sup>.

**1. La dosis no hace el veneno.** Las autoridades se encargan de establecer unas dosis o valores “seguras” por debajo de las cuales no hay efectos observables en animales de laboratorio. Pero en el caso de los disruptores endocrinos no hay dosis seguras. Como estas sustancias actúan de forma semejante a las hormonas endógenas, tienen efectos a bajísimas concentraciones, del orden de picogramos o nanogramos/ml de sangre. Esto es, a concentraciones de 0,00000000001 a 0,000000001 gr/gr o 1 ppb. La cantidad de las distintas hormonas presente en la sangre es diferente en cada persona y varía con la edad, sexo, momento del ciclo reproductor o estado de salud en que se encuentre (Tabla 1). Cada persona presenta su propio estado de equilibrio hormonal. La alteración de estas concentraciones produce graves daños.

Por ejemplo, altas dosis de dioxinas pueden ocasionar la muerte, pero bajas concentraciones similares a las que la población está expuesta incrementan el riesgo

de anomalías en la reproducción de las mujeres. Niveles elevados (100-1.000.000 nanoMolar) de hexaclorobenceno (HCB) suprimen la actividad androgénica de células de la próstata mientras que dosis bajas (1 nanoMolar) incrementan la actividad androgénica.

De ahí que los valores de seguridad, llamados NOEC (No Observed Effect Concentration, por sus siglas en inglés) no sean válidos para este tipo de sustancias y la única opción deseable es que se eliminen en su totalidad.

**2. Existen ventanas críticas de exposición** o periodos de exposición de especial vulnerabilidad. Esta característica puede tener aún más importancia que el nivel de exposición. Existen periodos del desarrollo que son especialmente vulnerables a la disrupción endocrina, provocando daños que pueden causar importantes efectos sobre la salud a lo largo de toda la vida. Se sabe que la exposición puede ser más dañina en fases sensibles de desarrollo rápido, como el periodo fetal o la pubertad.

Concretamente en la etapa de desarrollo embrionario, las hormonas orquestan el crecimiento de los sistemas nervioso e inmunitario del embrión, y programan órganos y tejidos como el hígado, la sangre, los riñones, los músculos, el cerebro y el sistema reproductivo. Para que todos estos sistemas se desarrollen con normalidad, es preciso que el embrión reciba los mensajes hormonales adecuados. Si algo trastorna los estímulos en un periodo crítico del desarrollo, la descendencia puede sufrir graves consecuencias.

**3. Los efectos de la combinación o efecto cóctel** y la exposición a bajas dosis de una mezcla de DEs puede provocar efectos negativos a niveles de exposición considerados seguros para las sustancias individuales componentes de la mezcla. Es también por este motivo por lo que los disruptores endocrinos se consideran sustancias sin niveles de exposición seguros.

Los efectos de los disruptores endocrinos actuando de forma conjunta pueden ser mayores que los que produce cada uno por separado, pues actúan de forma aditiva o sinérgica. La exposición a bajas dosis de una mezcla de DEs provoca efectos negativos a niveles de exposición considerados seguros para los componentes individuales de la mezcla. Esto se ha puesto de manifiesto en

numerosas publicaciones médicas que muestran el efecto de la mezcla de distintos xenoestrógenos y/o disruptores endocrinos como parabenos o Bisfenol A, a concentraciones por debajo del umbral sin efecto observable NOEC, que genera en conjunto efectos dramáticos.

**4. El efecto tóxico puede ser más latente que inmediato.** Ciertos estados de salud relacionados con los disruptores endocrinos implican riesgos futuros de enfermedad. Por ejemplo, una exposición en el útero puede aumentar el riesgo de cáncer de mama en el futuro, o un bebé varón que nazca con un defecto genital conocido como hipospadia tiene un riesgo mayor de quedar infértil o desarrollar un cáncer testicular más adelante en su vida. Una exposición actual puede manifestarse como cáncer o diabetes décadas más tarde.

**5. Tienen efectos transgeneracionales o epigenéticos.** Esto quiere decir que las generaciones futuras pueden verse afectadas por el daño provocado por la exposición a EDCs en la generación actual.

**6. Algunos DEs son persistentes y bioacumulativos.** Algunos alteradores

hormonales son además sustancias persistentes, esto es, se degradan con dificultad, permaneciendo en el medio ambiente durante años. También pueden ser bioacumulativos, acumulándose en el organismo de los seres vivos, por lo que los animales (y alimentos) que se encuentran en los niveles superiores de la cadena alimentaria acumulan progresivamente estos contaminantes, pudiendo tener concentraciones corporales millones de veces superiores a las de los seres vivos de la base de la cadena alimentaria.

### **7. Existe ubicuidad de la exposición.**

Son sustancias ubicuas, según se ha expuesto, presentes en multitud de productos de uso habitual y materiales comunes.

Por todas estas características es por lo que la Sociedad Internacional de Endocrinología afirma que **“no puede asumirse un umbral de exposición seguro para los alteradores hormonales”**

Por tanto, es importante adoptar medidas cuanto antes para eliminar o reducir la exposición de la población a estas sustancias. Resulta fundamental evitar la exposición en niños, mujeres en edad reproductiva, embarazadas, lactantes y enfermos y establecer nuevos métodos de clasificación y evaluación que incluyan todas las sustancias capaces de interferir con el sistema hormonal.

Mientras las autoridades establecen estos criterios de identificación, lo que ocupa gran parte del debate político en Europa, cobra protagonismo la idea de sustituir los productos o materiales que contienen estas sustancias por otros menos dañinos.



# DISRUPTORES ENDOCRINOS EN LA SANIDAD

Muchas voces piden eliminar los productos químicos peligrosos presentes en artículos y dispositivos médicos, los cuales representan una pequeña proporción de la exposición total individual. El Parlamento Europeo ha reconocido que esta exposición puede ser dañina para los enfermos y debería ser evitada de cualquier forma. Dicha institución aprobó una enmienda a la propuesta de dispositivos médicos para eliminar gradualmente estas sustancias y buscar alternativas más seguras.

## FTALATOS

Son algunos de los disruptores endocrinos más comunes en el ámbito hospitalario.

Algunos de los más perjudiciales son:

**Dietilhexil-ftalato (DEHP).** Se utiliza para aportar flexibilidad a plásticos como el PVC y en infinidad de productos en general, desde materiales de construcción (suelos, cables, y techos), hasta productos médicos (bolsas de sangre, tubos y equipos de diálisis).

**Ftalato de bencilo y butilo (BBP).** También tiene la función de mejorar la flexibilidad de materiales plásticos, como el PVC. Tiene un uso muy extendido en la industria del suelo, ya que añade propiedades en la superficie de los

suelos que minimizan la necesidad de mantenimiento y le otorga una vida prolongada.

**Ftalato de dibutilo (DBP).** Se utiliza como agente gelificante en el PVC. Se encuentra en revestimientos para suelos, mangueras de jardín, cauchos, adhesivos de papel y envases, madera de construcción y en la industria del automóvil. Otras aplicaciones son: insecticidas, fibras textiles, tintas de impresión y agentes de pulido.

Estos tres tipos de ftalatos tan extendidos se encuentran prohibidos para algunos usos, como el contacto con los juguetes o artículos en contacto con los niños, pero siguen estando presentes en numerosos dispositivos médicos.

Los ftalatos son sustancias que además de ser alteradores hormonales son tóxicas para la reproducción, clasificadas con categoría 1B (toxicidad reproductiva demostrada en animales). Son una importante fuente de toxicidad cuyos efectos pueden notarse a medio y largo plazo y por este motivo se recomienda su retirada del mercado.

El **Polivinilo de Cloruro (PVC)** es un material muy abundante en artículos y dispositivos

médicos de plástico, y contiene distintos tipos de ftalatos empleados en su fabricación.

El DEHP ha sido durante años el éster plastificante más común en artículos médicos. El DEHP puede suponer hasta un 40% del peso de las bolsas para soluciones intravenosas y hasta un 80% del peso de los tubos médicos (Tabla 2).

El PVC tiene propiedades que lo hacen atractivo en los artículos sanitarios como la flexibilidad o la resistencia, ideales para la esterilización al vapor. Este polímero no se une de forma estable con el PVC, por lo que la lixiviación del DEHP y su acumulación en los tejidos humanos está bien documentada desde finales de los años sesenta, así como los efectos adversos que pueden llegar a producir en hígado, tracto reproductivo, riñones, pulmones y corazón.

Un organismo en desarrollo es mucho más sensible a la toxicidad testicular que los organismos ya desarrollados. Algunos de estos efectos adversos en animales ocurren a niveles de exposición experimentada por los pacientes en determinados contextos clínicos.

En España, el Dr. Juan Antonio Ortega junto con otros miembros del grupo de Salud Ambiental Pediátrica de la Sociedad Valenciana de Pediatría publicaron en el año 2002 el documento: *"Hospital sostenible (parte 1). Exposición pediátrica a cloruro de polivinilo y ftalatos. Medidas preventivas."*<sup>14</sup>. Se trata de

una publicación que revisa la información científica disponible hasta la fecha en este ámbito, donde se exponen algunos datos interesantes:

### **Exposición a DEHP<sup>14</sup>**

#### **Población general:**

Media 2-5 ug/kg bw/d

P95: 6-17 ug/kg/d

#### **Neonato/lactante:**

Media: 3 mg/kg/d (múltiples exposiciones)

### **Absorción y metabolismo del DEHP<sup>14,15</sup>**

Las dos rutas más importantes de la absorción son la vía digestiva e intravenosa. Tras su ingesta oral la mayor parte del DEHP por la acción de las lipasas gastrointestinales se transforma en monoetilhexil-ftalato (MEHP), previo a su absorción y paso a la circulación general. El grado de biotransformación de DEHP a MEHP es importante ya que el MEHP presenta mayor toxicidad testicular.

En la infancia, la exposición potencial a DEHP y MEHP se ve agravada por la actividad de la lipasa intestinal, la mayor permeabilidad de la membrana gastrointestinal y de la barrera hematotesticular respecto a niños mayores y adultos. Por vía intravenosa la fracción de

conversión de DEHP a MEHP es menor que tras la exposición oral. No obstante, en los estudios de pacientes, incluyendo a lactantes, que recibieron hemodiálisis o exanguinotransfusiones se apreciaron unos niveles significativamente altos de MEHP en sangre después de la exposición parenteral, por la presencia de la lipasa en hígado, riñones, pulmones, páncreas y plasma.

En pacientes con insuficiencia renal crónica que precisan tratamiento con hemodiálisis de mantenimiento, las concentraciones de MEHP superan hasta 6 veces los niveles de DEHP. También se ha demostrado que una cantidad significativa de DEHP es convertida a MEHP tras largos períodos después de la exposición intravenosa a DEHP.

El DEHP es altamente lipofílico y puede acumularse en algunos organismos que tienen altamente limitada la habilidad de metabolizar la sustancia. Estudios en animales de gran tamaño y en humanos indican que el DEHP podría tener una vida media de eliminación urinaria de 6 a 12 horas, pero hay otras evidencias que implican que la vida media podría ser mucho mayor. En análisis en tejidos humanos de las autopsias revelan que el DEHP se acumula en ciertos tejidos incluso sin encontrarse en sangre. Hígado, riñón, pulmón, páncreas y plasma también contienen enzimas que podrían transformar el DEHP en MEHP.

## Efectos adversos<sup>14</sup>

La toxicidad del DEHP y sus metabolitos ha sido exhaustivamente investigada en animales de experimentación, pero sólo parcialmente en la especie humana. La magnitud e importancia de los resultados encontrados en diversas especies animales, especialmente durante la fase gestacional y primeras épocas de vida, ha generado inquietud y preocupación en la comunidad científica, a pesar de que, obviamente, los hallazgos tóxicos no son extrapolables a la especie humana.

En los animales de experimentación el DEHP ocasiona un amplio rango de efectos tóxicos, tanto en organismos en desarrollo como en animales adultos. Estos efectos varían en función de los diferentes órganos y tejidos, la especie animal, período evolutivo y de la cantidad, duración y vía de exposición.

Entre los más importantes, por sus repercusiones reproductoras negativas, destaca la afectación a testículos, ovarios y órganos sexuales secundarios con alteraciones morfológicas y funcionales (hipo y atrofia testicular y ovárica, oligo, asteno y azoospermia; dismenorrea y amenorrea; neoplasias testiculares...) Atraviesa la placenta ocasionando efectos fetotóxicos y teratogénicos (malformaciones urogenitales, cardíacas y hepáticas; abortos; defectos del cierre del tubo neural...) que se potencian con sustancias químicas del ambiente, y especialmente con la cafeína.

## PRODUCTOS SANITARIOS CON PVC

### PRODUCTOS SANITARIOS DESECHABLES

#### *Productos sanguíneos y transfusiones*

Circuitos de aféresis

Circuitos de sangre y tubuladuras  
Circuitos de oxigenación por membrana extracorpórea

#### *Fluidos corporales*

Diálisis peritoneal

Bolsas de drenaje urinario, catéteres urológicos y dispositivos de irrigación

Sistemas de drenaje de heridas: tubos y bolsas

#### *Productos de alimentación parenteral*

Bolsas y tubos

Sondas nasogástricas

Tubuladuras de las bombas de extracción de leche materna

#### *Gautes de exámen*

#### *Productos de terapia IV*

Catéteres

Bolsas

Tubos

#### *Dispositivos para terapia de trastornos renales*

Hemodiálisis: tubos y catéteres

Diálisis peritoneal: bolsas de diálisis y tubos de repleción y drenaje

#### *Sistemas de embalaje de productos médicos*

Películas envolventes

Bolsas de aislamiento de utensilios médicos

#### *Material para pacientes*

Plataformas de calentamiento. Mantas de frío-calor  
Tablillas inflables y utensilios de apoyo de heridas  
Tarjetas de identificación de pacientes y brazaletes  
Dispositivos de compresión secuencial

### PRODUCTOS SANITARIOS NO DESECHABLES

#### *Productos de terapia respiratoria*

Máscaras de oxígeno y aerosolterapia, carpas de oxígeno y tubos.

Tubos endotraqueales y de traqueotomía

Humidificadores, bolsas de agua estéril

Cánulas nasales y catéteres

Bolsas de reanimación

Tubos de aspiración

#### *Elementos de oficinas*

Tapas de los cuadernos

Elementos plásticos

#### *Productos médicos permanentes*

Equipos de diagnóstico, incluido instrumental

#### *Mobiliario*

Ruedecillas de las camas, raíces y ruedas

Recubrimientos de los suelos

Acolchados

Tapicerías

Colchones inflables y forros

Fundas de almohadas

Cortinas de ducha

Mantas térmicas

Empapelados

Persianas y visillos

#### *Materiales de construcción*

Puertas, cubiertas de cableado eléctrico, tuberías de agua y ventilación, ventanas

**Tabla 2.** Tickner J, Hunk P, Rossi M, et Al. The use of 2 ethylhexyl phtalate in PVC medical devices: exposure, toxicity, and alternatives. Lowell, MA: University of Massachusetts Lowell, Lowell Center for Sustainable Production. 1999.



### FÁRMACOS INTRAVENOSOS QUE INCREMENTAN LA LIBERACIÓN DE DEHP DEL PVC

Quimioterapia	Etopósido, Paclitaxel, Teniposido
Ansiolíticos	Clordiazepóxido
Antifúngicos	Miconazol, Fluconazol
Inmunesupresores	Ciclosporina, Tacrólimus
Nutricional	Fórmulas lipídicas de NPT, Vitamina A
Otros	Ciprofloxacino, metronidazol, cimetidina, cefoperazone

Tabla 3. Trissel L. *Handbook on Injectable Drugs*. Bethesda, MD. American Society of Health-System Pharmacists, 1998.

Produce toxicidad renal con lesiones morfológicas y alteraciones funcionales (degeneración glomerular y tubular; quistes y fibrosis subcortical; hiperplasia tubular, insuficiencia renal...). También afecta al hígado, principal órgano de acumulación y transformación metabólica del DEHP, alterando su estructura y función (fibrosis, degeneración vacuolar, colestasis; disminución y desregulación de la síntesis de proteínas, lipídica y de los carbohidratos; hepatocarcinomas especialmente en roedores). En dosis elevadas desarrolla toxicidad pulmonar (distrés respiratorio, edema agudo de pulmón e insuficiencia respiratoria mortal) y cardiológica (tromboembolismo coronario, fibrosis miocárdica).

Cuantificar la magnitud de riesgo humano a la exposición a DEHP es muy difícil por la variabilidad de respuestas entre los distintos tejidos, la susceptibilidad individual y las sensibilidades distintas relacionadas con la edad.

En la especie humana, al disponer de menos estudios por limitaciones epidemiológicas, debemos ser más cautos en la interpretación de los resultados, pero hay suficientes evidencias que avalan sus efectos tóxicos en los siguientes órganos y sistemas corporales:

1. Sistema reproductor: recientemente, tras revisar toda la bibliografía disponible, un

comité de expertos en ftalatos del Centro Nacional de Toxicología de los EEUU evaluó los riesgos en la reproducción humana con las siguientes recomendaciones:

- Las evidencias científicas disponibles, aunque limitadas, sugieren una profunda preocupación por los posibles efectos adversos sobre las gónadas masculinas durante las épocas neonatales y primera infancia en pacientes sometidos a tratamientos médicos intensivos.
- No se han evaluado los niveles totales de DEHP y metabolitos tras los múltiples procedimientos sanitarios, pero en muchos casos excederán los niveles que producen toxicidad testicular en animales de experimentación.
- También preocupan los efectos a medio y largo plazo de las exposiciones transplacentarias, a través de los alimentos y de técnicas médicas administradas a las mujeres gestantes.
- Los neonatos y lactantes hospitalizados en salas de cuidados críticos o por tratamientos de enfermedades crónicas, están expuestos a mayores concentraciones por kilogramo de peso que los adultos, produciendo mayor toxicidad en los testículos inmaduros.
- Finalmente aconsejan la substitución de los aparatos médicos con DEHP por alternativas seguras.

2. Algunos estudios limitados han sugerido toxicidad pulmonar, cardiovascular, renal, esclerosis peritoneal, hematológicos (hemólisis) y alteraciones de la función secretora biliar, pero son necesarios estudios epidemiológicos más exhaustivos para confirmar o descartar otros efectos adversos en la población pediátrica y adulta expuesta.

La liberación del DEHP del material médico es muy variable, dependiendo de multitud de factores entre los que destacan:

Cantidad de ftalato en el producto: las concentraciones más elevadas generan mayor riesgo potencial de exposición.

Características del producto envasado: el DEHP se libera de muchas soluciones intravenosas, incluyendo la sangre entera, plasma, nutrición parenteral y enteral y otras soluciones que contienen solvente como polysorbate 80. El DEHP es lipofílico y migra más fácilmente a las soluciones que contienen lípidos; por ello la sangre y fórmulas alimenticias contienen mayores concentraciones que otras soluciones de aminoácido, glucosa y fisiológico. Muchos estudios evidencian que la agitación de soluciones salinas y glucosadas en bolsas de PVC aumenta considerablemente la liberación de DEHP formando emulsiones.

- Condiciones de almacenaje-infusión: como temperatura del fluido que se pone en contacto con el dispositivo, la cantidad de líquido, el tiempo de contacto, grado de

agitación o tiempo de infusión o exposición. Los tratamientos crónicos como la hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal crónica o las transfusiones múltiples en niños con cáncer a largo plazo pueden causar exposiciones acumulativas altas. Procedimientos intensivos como exanguinotransfusiones en neonatos pueden causar exposiciones sumamente altas a DEHP.

- Reacciones con fármacos: fármacos intravenosos que incrementan la liberación de DEHP del PVC (Tabla 3)
- Enfermedades subyacentes: en procedimientos médicos prolongados la exposición al DEHP es mucho más alta que en otros más cortos.
- Exposición ambiental: por su ubicuidad y toxicidad la lucha contra el DEHP es una de las prioridades en las políticas ambientales de los gobiernos en los países desarrollados.

La sustitución de estos materiales es posible, ya que muchos fabricantes hoy en día cuentan con alternativas sin PVC o sin DEHP que emplean otros plastificantes en su lugar (Tabla 4).

## MATERIALES ALTERNATIVOS, VENTAJAS, DESVENTAJAS, TOXICIDAD, Y OTROS DATOS <sup>4</sup>

MATERIAL ALTERNATIVO	VENTAJAS	DESVENTAJAS	DATOS DE TOXICIDAD	USO	NECESIDAD DE INVESTIGACIÓN ADICIONAL
EVA: EtilenVinilAcetato (24937-78-8)	Biocompatibilidad Buena flexibilidad Durabilidad Resistencia a la radiación UV	Normalmente los artículos de base EVA se conectan con los dispositivos de DEHP	No hay datos disponibles	Dispositivos de administración parenteral y enteral, contenedores de almacenamiento de sangre	No hay datos de efectos para la salud o carcinogénesis.
Polietileno – PE (9002-88-4)	Biocompatibilidad Inercia Baja migración No biodegradable	Necesidad de aditivos estabilizantes	Baja toxicidad	Tubos, plástico de embalaje, suturas, recolección de sangre y líneas de infusión	No hay datos de los efectos a largo plazo en humanos
Polipropileno – PP (9003-07-0)	Biocompatibilidad Flexibilidad Durabilidad	Necesidad de aditivos estabilizantes	Tóxico respiratorio en altas exposiciones en animales, la migración no causa toxicidad aguda en organismos acuáticos	Tubos, bolsas y nutrición parenteral	No hay datos de los efectos a largo plazo en humanos
Silicona (90337-93-2)	Durabilidad Más alta conformidad del paciente	Alto precio	No causa efectos reproductivos o teratogénicos. Baja toxicidad	Catéteres, tubos (endotraqueales, etc.), máquinas de diálisis, oxigenadores de sangre, puertos de quimioterapia, remplazo de articulaciones, válvulas del corazón, cuidado	No hay datos sobre desarrollo y toxicidad reproductiva

## MATERIALES ALTERNATIVOS, VENTAJAS, DESVENTAJAS, TOXICIDAD, Y OTROS DATOS <sup>4</sup>

de heridas, lentes de contacto.

<p>Poliuretano – PU (9009-54-5)</p>	<p>Durabilidad Capacidad de esterilización Biodegradabilidad</p>	<p>Uso de productos intermedios peligrosos Alto coste</p>	<p>Puede causar irritación en forma de polvo</p>	<p>Tubos endotraqueales</p>	<p>No hay datos de toxicidad disponibles</p>
<p>Latex (98-82-8)</p>	<p>Durabilidad Excelente barrera contra la infección a bajo precio</p>	<p>Respuestas alérgicas Se usan productos químicos peligrosos en su producción</p>	<p>Respuestas alérgicas en trabajadores, pacientes y población general</p>	<p>Catéteres, guantes quirúrgicos y de examen</p>	<p>No hay datos disponibles de los efectos a largo plazo.</p>
<p>Acrilonitrilo-butadieno-estireno – ABS (9003-56-9)</p>		<p>Acrilonitrilo y estireno son posibles carcinógenos en humanos Butadieno se sabe que es carcinógeno en humanos Volatilidad del estireno</p>	<p>La migración no causa toxicidad en organismos acuáticos</p>	<p>Componentes de los dispositivos de monitorización, bolsas urinarias, bolsas intravenosas</p>	<p>No hay datos de los efectos a largo plazo en humanos</p>

Tabla 4. *Non-Toxic Healthcare*. Health Care Without Harm, European Report, p. 25.

Los principales productos alternativos son la silicona, el polietileno y el polipropileno, que tampoco contienen plomo ni plastificantes, evitándose de esta manera el riesgo de su liberación.

Las alternativas a plastificantes son los citratos y trimellitates. Ambos suelen desprenderse del PVC aunque en porcentajes diferentes, según la naturaleza de la solución de la bolsa. Los citratos son menos peligrosos que el DEHP, e incluso se emplean como aditivos alimentarios. Son necesarios más estudios sobre la seguridad/peligro del trimellitates, aunque algunos trabajos indican que éste se libera menos que el DEHP. La utilización de estas alternativas solamente es un paso intermedio, pues la eliminación del PVC aún sin los ftalatos sigue originando un negativo impacto ambiental.

## BISFENOL A

Bisfenol A (BPA o 2,2-bis-(4-hidroxifenil)propano) es un producto químico que se utiliza desde hace muchos años como componente en la fabricación de policarbonato y resinas epoxifenólicas.

El bisfenol A es uno de los compuestos químicos de mayor producción mundial, con más de 2 millones de toneladas métricas fabricadas en 2003 y un aumento de la demanda del 6-10% anual. Se encuentra muy presente en el policarbonato (plástico duro

transparente o de colores) y como aditivo en el PVC.

El bisfenol A se relaciona con múltiples enfermedades, siendo sus concentraciones mucho más altas en niños y prenatales que en adultos.

### ¿Dónde se encuentra?

El bisfenol A se encuentra en los tubos, las máquinas de hemodiálisis, en las membranas de polisulfona de hemodiálisis, en incubadoras y en resinas de composite dentales. Aunque desde 2007 ya ha sido eliminado de biberones y tetinas en Europa, esta sustancia sigue estando presente en incubadoras y numerosos artículos de uso infantil.

Se ha demostrado que los dispositivos médicos con PVC y otros plásticos liberan bisfenol A, al igual que los selladores dentales. Esto pone aún en mayor riesgo el estado de salud de pacientes de hemodiálisis, que ya cuentan con dificultades en su actividad renal, y de neonatos, que todavía no disponen de sistemas de defensa y detoxificación maduros.

En este punto es fundamental que los hospitales demanden a los distribuidores y fabricantes que estos artículos estén libres de bisfenoles como un primer paso para generar una demanda a los fabricantes. Algunos fabricantes ya comercializan tubos, selladores dentales e incluso incubadoras sin PVC o sin bisfenol A (Tabla 5),

## ALTERNATIVAS AL PVC EN ALGUNOS PRODUCTOS MÉDICOS

Productos	Fabricantes	Página web	Material 1	Comentarios
Bolsas para sangre 2	Baxter Healthcare,	<a href="http://www.baxter.com">www.baxter.com</a>	Polyolefin	bolsas para plaquetas, plasma fresco congelado...
Diálisis peritoneal	B. Braun McGaw Fresenius Medical Care	<a href="http://www.bbraunusa.com">www.bbraunusa.com</a> <a href="http://www.fmc-ag.com">www.fmc-ag.com</a>	PP/PE comonomérico Biofine laminate (incluidos PP)	Contenedores rígidos de diálisis peritoneal Sólo disponible en Europa
Bolsa de alimentación enteral	CORPAK MedSystems	<a href="http://www.corpakmedsystems.com">www.corpakmedsystems.com</a>	Nylon, EVA, PE laminate	Bolsas de alimentación Enteral
Soluciones Intravenosas	B. Braun McGaw CharterMedical Cryovac Sealed Air Corp	<a href="http://www.bbraunusa.com">www.bbraunusa.com</a> <a href="http://www.chartermedical.com">www.chartermedical.com</a> <a href="http://www.sealedair.com">www.sealedair.com</a>	PP/PE copolimérico, poliéster elastomer laminate EVA, EVOH, EVA laminate Poliéster/PP copolimérico y PE laminate	No puede soportar la esterilización
Productos para terapia respiratoria	Baxter Healthcare Smithsmedical Rusch SIMS Portex VacuMed	<a href="http://www.baxter.com">www.baxter.com</a> <a href="http://www.smiths-medical.com">www.smiths-medical.com</a> <a href="http://www.rusch.com">www.rusch.com</a> <a href="http://www.teleflex.com">www.teleflex.com</a> <a href="http://www.vacumed.com">www.vacumed.com</a>	PE Silicona Caucho negro Caucho rojo o silicona PE EVA Poliéster elastómero	Circuitos del ventilador Máscaras de aerosol Circuitos del ventilador reutilizables Tubos endotraqueales Máscaras y tubos: anestesia y aerosolterapia Circuitos del ventilador Circuitos del ventilador Reutilizable

**Tabla 5.** De esta tabla se han excluido los productos que incluyen en su composición látex y cloro.<sup>1</sup> Abreviaciones de materiales: EVA = etilen vinil acetato; EVOH = etilen vinil alcohol; PE = polietileno; y pp = polipropileno.<sup>2</sup> Habitualmente no disponibles bolsas de PVC sin DEHP para sangre entera o concentrado de hematíes. Baxter dispone en el mercado de bolsas de PVC sin DEHP para las bolsas de hematíes: el plastificante es el citrato.

## MERCURIO

La contaminación ambiental por mercurio, Hg, tiene efectos muy adversos sobre la salud humana, especialmente durante la época fetal e infantojuvenil. El mercurio puede encontrarse de forma inorgánica como mercurio elemental o de forma orgánica como metilmercurio, siendo esta forma la más peligrosa para la salud humana. Los efectos más tóxicos del mercurio lo son a nivel neurológico, renal e inmunitario. La exposición a esta sustancia, igual que ocurre con todos los DEs, produce efectos mucho más devastadores en el periodo perinatal e infancia.

El mercurio es un metal líquido a temperatura ambiente. Se trata de un líquido denso, inodoro y de color blanco plateado, que se encuentra de diversas formas: metálico o elemental (Hg), sales inorgánicas ( $\text{Hg}_2^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ) y compuestos orgánicos (Metilmercurio-MeHg-, etilHg y fenilHg), con diferente solubilidad, reactividad, toxicidad y efectos biológicos.

El mercurio, al contrario que otras sustancias citadas en este documento, puede tener origen natural, como son las emisiones volcánicas, movimientos de rocas, etc. Pero también tiene fuentes de origen antropogénico: productos de incineración, cementeras, utilización de combustibles fósiles, minería... Crean emisiones que se evaporan, pasan a la atmósfera y se introducen en los ciclos biológicos.

El mercurio ha sido utilizado tradicionalmente en la medicina para tratar diversas dolencias

(estreñimiento, sífilis, infecciones...). A pesar de que ya es conocida su importante toxicidad, sigue utilizándose en los centros sanitarios: termómetros, esfigomanómetros, dilatadores esofágicos, tubos de Miller-Abbott, pilas y bombillas de bajo consumo, por ejemplo. Cuando estos objetos se rompen o no se desechan adecuadamente tras su vida útil, se libera el mercurio, altamente volátil, convirtiéndose en una fuente de exposición peligrosa e inadvertida. Existe 50 veces más mercurio en los residuos hospitalarios que en los municipales.

Otra fuente extendida de exposición al mercurio es a través de las amalgamas dentales que cuentan con este metal entre sus componentes. Su empleo es cada vez más reducido, pero sigue ocasionando numerosos problemas de salud a los pacientes que en algún momento han recibido tratamiento dental con este material. La IAOMT (International Academy of Oral Medicine and Toxicology) recomienda un estricto protocolo para la retirada de amalgamas dentales, aislando totalmente la pieza y protegiendo boca, nariz y ojos frente a la liberación de mercurio.

Compuestos de fenilHg y etilHg siguen utilizándose como agentes bacteriostáticos en preparados tópicos farmacológicos.

Todos los residuos sanitarios que contengan Hg son considerados residuos peligrosos para el



medio ambiente y han de ser gestionados separadamente con un gestor autorizado como tal.

## **EFFECTOS EN LA SALUD DEL MERCURIO**

Son numerosos los efectos descritos tras la exposición a las distintas formas de Hg inorgánico<sup>6</sup>

La mayoría de ellos han sido obtenidos de estudios ocupacionales, en sectores como la odontología, la enfermería odontológica, las centrales nucleares, la minería, las cementeras y las industrias químicas cloralcalinas. Los órganos más sensibles a su exposición son el riñón, el cerebro y el tiroides. Son numerosos los efectos adversos derivados de la exposición accidental y aguda al Hg de los termómetros y otros utensilios sanitarios

### **Efectos carcinogénicos**

Aunque los datos sobre la carcinogenicidad del Hg elemental y las sales inorgánicas de Hg son diversos y se han relacionado con el incremento de cáncer de pulmón en trabajadores expuestos, son numerosos los factores de confusión que podrían influir en estos resultados. Por el momento, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) evaluó en 1993 los compuestos metálicos e inorgánicos del Hg y los catalogó como no clasificables (grupo 3) respecto a su capacidad carcinogénica en humanos.

### **Efectos neurológicos**

Las exposiciones agudas a concentraciones altas de vapores de Hg, así como la exposición crónica a bajas dosis, han mostrado una amplia variedad de alteraciones cognitivas, sensoriales, motoras y neuroconductuales (personalidad, memoria, sueño, fatiga, temblor en manos...). Las exposiciones superiores a 0.1 mg/m<sup>3</sup> desencadenan claramente sintomatología neurológica. Habitualmente, al suspender la exposición los síntomas disminuyen, pero en pacientes expuestos de forma crónica a bajas dosis durante periodos de 10 a 30 años las alteraciones neurológicas son irreversibles y persistentes.

### **Efectos renales**

El riñón, junto con el cerebro, es un órgano diana fundamental de la exposición al vapor de Hg. El riñón, incluso en niños y personas no expuestas ocupacionalmente, acumula mayor cantidad de Hg que el resto de tejidos. La excreción de la proteína tubular NAG se considera un marcador precoz para detectar exposiciones a bajas concentraciones. Exposiciones mayores ocasionan proteinuria (glomerular o tubular), glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos y síndromes nefrítico y nefrótico.

### **Efectos respiratorios**

El Hg elemental a temperatura ambiente es muy volátil. Las exposiciones agudas a vapores

de Hg producen edema pulmonar, bronquiolitis necrotizante y neumonitis, pudiendo ocasionar la muerte por fracaso respiratorio. La exposición crónica incrementa el riesgo de enfermedades crónicas respiratorias.

### Efectos cardiológicos

La exposición aguda al Hg elemental o a sus vapores, ocasiona taquicardia, hipertensión y palpitaciones. Las exposiciones crónicas se asocian con palpitaciones. Numerosos estudios evidencian una mayor mortalidad en trabajadores expuestos por hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y otras cardiopatías.

### Efectos gastrointestinales

El signo más característico del envenenamiento por Hg es la estomatitis, que aparece normalmente después de la exposición a concentraciones altas y agudas a vapores de Hg elemental. También produce náuseas, vómitos, diarrea y espasmos intestinales. Aunque el Hg metálico apenas se absorbe por ingesta oral, la ingesta de sales inorgánicas puede ser fatal, con ulceraciones, perforaciones y shock hemorrágico.

### Efectos tiroideos

El Hg metálico se acumula en la glándula tiroidea, disminuyendo la  $T_3$  y aumentando el cociente  $T_4/T_3$ . Estos efectos se observan a

niveles muy bajos, similares a los que producen los primeros efectos menores sobre el SNC y riñón.

### Efectos inmunológicos

El Hg produce en determinadas personas con variedades genóticas vulnerables, aumento de autoanticuerpos antilaminina, alteraciones en subpoblaciones de linfocitos T o aumento de la IgE.

### Efectos en la piel

La exposición a vapores de Hg de forma aguda o intermitente provoca la acrodinia o "enfermedad rosada", que se caracteriza por descamación de palmas y plantas, hiperhidrosis, prurito, rash, dolor articular, debilidad, hipertensión arterial y taquicardia.

De las reacciones cutáneas relacionadas con el Hg, las alérgicas son las más frecuentes. Los compuestos mercuriales, son, después del níquel y el cobalto, la tercera fuente de sensibilización en niños.

## COMPUESTOS ORGÁNICOS DEL MERCURIO

La toxicidad de los compuestos orgánicos del Hg depende del tipo de compuesto.

En general destacan por su carácter neurotóxico, aunque también afectan en menor grado a riñones, sistema inmunológico y cardiovascular. El MeHg y etilHg son más

tóxicos que el fenilHg. Los signos de toxicidad aguda progresan desde parestesias y ataxia a debilidad generalizada, sordera, pérdida de visión, temblor, espasticidad muscular, coma y muerte.

Los efectos más preocupantes de la exposición crónica al MeHg se asocian a la mayor vulnerabilidad del cerebro fetal e infantil. La exposición crónica al MeHg es especialmente tóxica para el SNC inmaduro, estando catalogado como un potente agente teratógeno del cerebro fetal, produciendo alteraciones en su desarrollo estructural (necrosis focal de las neuronas corticales cerebrales y cerebelosas, con destrucción de las células gliales perifocales), y funcional (interferencia con el proceso de migración de las capas neuronales corticales y subcorticales) compuesto, vía de entrada, dosis y edad de exposición. Estos hallazgos anatómicos y fisiológicos, inicialmente detectados en animales de experimentación, desgraciadamente fueron ratificados años más tarde en las autopsias infantiles realizadas tras los accidentes de Minamata (Japón), Iraq y Guatemala

En Japón, la Chisso Corporation, empresa de fertilizantes, petroquímicos y plásticos, vertió 27 toneladas de compuestos de Hg en la bahía y el río de Minamata desde 1932 a 1968. Esto propició la formación de MeHg, su paso a la cadena trófica piscícola con los fenómenos de

biomagnificación y bioacumulación que afectó a la población autóctona, consumidora habitual de pescado. La mayor vulnerabilidad neurológica fetal ocasionó, que mientras las madres embarazadas permanecían asintomáticas o con leves síntomas neurológicos, los recién nacidos desarrollan la denominanda "enfermedad congénita de Minamata". Esta entidad está caracterizada por una amplia gama de trastornos del neurodesarrollo, desde alteraciones de los reflejos de succión, deglución, marcha y retraso psicomotor, hasta convulsiones, parálisis cerebral progresiva, coma y muerte. La exposición infantojuvenil y adulta también ocasionaba trastornos neurológicos importantes como parestesias, ataxia, temblores, déficits neurosensoriales, demencias, deterioro cognitivo precoz, etc. Las autopsias de los adultos demostraban una importante atrofia cerebral con reducciones del peso y volumen cerebral superiores al 50%

En Iraq, entre 1971 y 1972, y en Guatemala en 1965, se destinaron al consumo humano semillas de trigo tratadas con funguicidas mercuriales. En estos dos países las exposiciones fueron agudas/subagudas, mientras que en Minamata fue crónica. Los síntomas fueron similares en las dos formas de intoxicación, pero en Iraq las alteraciones visuales fueron severas, con numerosos casos de ceguera. En Guatemala el cuadro clínico simuló el de neuroencefalitis vírica y en la

mitad de los casos se dieron niños con una mortalidad del 80%.

Otras exposiciones accidentales y puntuales han ratificado los trastornos neurológicos severos (ataxia, hipotonía, irritabilidad, alteraciones visuales y auditivas, deterioro cognitivo, coma, convulsiones y muerte) y la mayor vulnerabilidad fetal e infantojuvenil).

## ELIMINACIÓN DEL MERCURIO EN HOSPITALES

Debe procederse a la retirada progresiva de materiales que contienen Hg. Por ejemplo, ya se han reemplazado los termómetros de Hg por termómetros digitales o electrónicos. Es conveniente sustituir el Hg por agua en los tubos de MillerAbbott, reemplazar el Hg de los dilatadores esofágicos por otros con silicona, o sustituir los esfingomanómetros de Hg por los digitales o aneroides, tendencia que está siendo cada vez más consolidada.

En los pacientes con amalgamas metálicas dentales debe procederse a la retirada de estas amalgamas siguiendo el protocolo de extracción segura de la IAOMT.

## PIRORRETARDANTES DE LLAMA HALOGENADOS

El aumento en el uso de plásticos y otros materiales sintéticos ha incrementado la inflamabilidad de muchos productos y la necesidad de estándares de seguridad frente al

fuego. Para cumplir con estos estándares a los productos se les añaden retardantes de llama que dificultan la ignición y la propagación de la llama.

Se trata de centenares de sustancias diferentes que llevan un grupo halógeno unido al carbono en su composición. La mayoría de ellos llevan bromo, los más numerosos, o cloro, denominándose retardantes de llama bromados (BFRs) y clorados (CFRs). Los más comúnmente usados son los bifenilos polibromados (PBB), deca, octa y penta difenil éter (PBDE), éteres difenilos polibromados (PBDEs), hexabromociclododecano (HBCD), bisfenoles bromados, como el tetrabromobisfenol A y los tris (2 cloroisopropil) fosfato (TCPP) y tris (2 cloroetil) fosfato (TCEP).

Estas sustancias no se descomponen fácilmente en el medio ambiente, por lo que son persistentes y se acumulan en la cadena alimentaria. Se han hallado estos compuestos en órganos y fluidos humanos como sangre, leche materna, tejido adiposo, hígado, placentas y fetos.

Se cuentan por centenas las publicaciones científicas que relacionan los compuestos bromados con problemas de salud como supresión de la inmunidad, alteraciones tiroideas, cánceres hepáticos, problemas en riñones e hígado y todos los derivados de su carácter de disruptor endocrino.

Algunos retardantes de llama se encuentran en fase de eliminación en el mercado. Sin embargo, la mayoría siguen presentes en el mercado a pesar de su toxicidad.

### ¿Dónde encontramos retardantes de llama en centros sanitarios?

Son sustancias omnipresentes que se encuentran en:

- Muebles acolchados
- Colchones
- Colchonetas
- Almohadas
- Mesas de examen acolchadas
- Cortinas
- Alfombras
- Colchas
- Tratamientos en las pinturas de paredes
- Televisores
- Dispositivos de monitorización de pacientes

### Cómo evitar los piroretardantes

Es importante tener conocimiento de la existencia de estas sustancias y de sus efectos perjudiciales para la salud. Aunque todavía no hay claras alternativas disponibles en el mercado para algunos materiales, para otros sí empieza a haberlas.

Es importante preguntar a los distribuidores o fabricantes de los distintos productos si existen opciones alternativas para concienciar a los

fabricantes de la necesidad de eliminar sustancias tan tóxicas.

Elegir colchones ecológicos, de algodón orgánico, así como mantas, colchones y almohadas ecológicas que no llevan este tratamiento.

### PLAGUICIDAS

Los insecticidas y plaguicidas que se utilizan en los tratamientos para el control de plagas son sustancias altamente tóxicas, a las que se ven expuestos enfermos y trabajadores pues pasan a formar parte del aire interior de los centros. Estas sustancias penetran fundamentalmente en los organismos a través de la inhalación.

Estas sustancias además de usarse en el interior de hospitales se usan también en las zonas ajardinadas exteriores suponiendo una importante fuente de toxicidad. Las personas enfermas que ven con frecuencia comprometido su sistema inmunitario son especialmente vulnerables ante estas sustancias tan tóxicas, también lo son niños, embarazadas, ancianos, personas con afecciones pulmonares, alérgicas, sensibilidad química, etc.

La exposición crónica a estas sustancias, aunque sea a bajas dosis causan importantes efectos sobre la salud, afectando principalmente al sistema nervioso, también se ve afectado el sistema inmunológico. La mayoría de ellos son cancerígenos, y a pesar de

que las dosis a las que se utiliza no desencadenan efectos de intoxicación aguda, sí que pueden las bajas dosis continuas desencadenar importantes problemas de salud. No olvidemos que estas sustancias además de ser clasificadas como cancerígenas también son en su mayoría disruptoras endocrinas y bajas dosis pueden causar importantes daños al sistema endocrino. La mayoría de ellas actúa directamente sobre el sistema nervioso porque éste es el órgano diana objeto de la acción biocida.

El método de control de plagas llamado Manejo Integral de Plagas (MIP)<sup>7</sup> elimina o reduce en gran medida el uso de estos pesticidas peligrosos. MIP es una propuesta enfocada en la prevención y en el manejo de problemas de las plagas (tanto del interior como del exterior de los establecimientos de la salud) a través de métodos menos tóxicos, tales como un mejor saneamiento, el mantenimiento de las estructuras, los controles mecánicos y biológicos y prácticas culturales.

El MIP está enfocado en la prevención del problema de las plagas al reducir o eliminar las fuentes de comida, agua o hábitat, bloqueando la entrada de plagas a los edificios y manteniendo las plantas y el suelo en condiciones saludables. Los plaguicidas químicos se utilizan como última alternativa y se da preferencia a los menos tóxicos para cumplir esta función. En las raras ocasiones en que se emplee un plaguicida, debe notificarse

ampliamente al personal, a los pacientes y al público.

## PRODUCTOS DE LIMPIEZA:

Los productos que se utilizan para limpiar los hospitales tienen una relación muy directa con la calidad del aire interior y está directamente relacionado con problemas de asma y alergias. También pueden desencadenar irritaciones, náuseas y sensibilidad química en los trabajadores. Gran parte de los componentes de estos productos tienen características de disrupción endocrina por lo que además pueden producir trastornos endocrinos a trabajadores y enfermos, que se encuentran en una situación de especial vulnerabilidad.

### ¿Cómo reemplazarlos?

Utilizar productos de limpieza menos tóxicos, libres de fragancias, gran parte de los componentes que se esconden detrás de la palabra fragancia o perfume en el etiquetado son disruptores endocrinos. Limitar el uso de desinfectantes. Su uso excesivo se ha convertido en un problema para la salud humana, contribuyendo también al desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos. Su uso debe ser manejado de manera cuidadosa, identificando las aéreas que deben ser desinfectadas de las que sólo deben limpiarse. La alternativa sería utilizar productos de limpieza que cumplan requisitos de química verde.

## ALIMENTACIÓN

La ingesta de alimentos y agua es la principal vía de exposición de la población general a sustancias tóxicas, entre ellas a disruptores endocrinos. En el caso de pacientes hospitalizados, la alimentación cobra un papel fundamental y debe cuidarse especialmente, no sólo desde el punto de vista nutricional, sino teniendo en cuenta que una menor toxicidad contribuirá a una mejor recuperación del enfermo.

Los alimentos se ven contaminados por los plaguicidas utilizados durante su cultivo y almacenaje, así como por los aditivos de su procesado y por los materiales empleados en el envasado y preparación.

### Recomendaciones

- Consumo de alimentos orgánicos, no tratados con plaguicidas.
- Reducción de alimentos ricos en grasas animales, dado que los tóxicos se acumulan especialmente en el tejido adiposo. Se prestará especial atención al consumo de pescado de gran tamaño, evitándolo en la medida de lo posible.

Los centros sanitarios tienen la tarea de velar por la salud de los pacientes, y esta finalidad debe contemplar no sólo el diagnóstico y el tratamiento de patologías, sino también llevarlos a cabo en un ambiente óptimo y libre de contaminantes.

Los disruptores endocrinos suponen una fuente de riesgo que puede y debe ser evitada a través de nuevas políticas en relación con distribuidores y fabricantes, demandando productos mucho más seguros que mejorarán la salud de enfermos y trabajadores de estos centros y contribuirán a un medio ambiente más saludable para todos.

- Consumo preferente de alimentos frescos de temporada, no precocinados y sin aditivos artificiales (colorantes, conservantes, saborizantes, etc.).
- Consumo de agua envasada en vidrio, evitando plásticos, o filtrada.
- Evitación de envases con:
  - PVC, como el film transparente y algunos envases de plástico.
  - Bisfenol A, como el recubrimiento interior de las latas.
  - Poliestireno, como las bandejas de espuma.
  - Aluminio, como el papel de aluminio para la conservación de alimentos.
- Evitación de cocinado con:
  - PFOS y PFOA, como los presentes en el teflón de sartenes u ollas antiadherentes.
  - Plásticos, ya que al calentarse sus componentes migran a los alimentos.
  - Aluminio, que también puede migrar a la comida al calentarse.





# BIBLIOGRAFÍA

1. *Enfoque Estratégico para la Gestión de Productos Químicos a Nivel Internacional*. Textos acerca del SAICM y resoluciones de la conferencia internacional sobre la gestión de los productos químicos. Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente. 2007.
2. A Prüss-Ustün, J Wolf, C Corvalán, R Bos and M Neira. *Preventing disease through healthy environments: A global assessment of the burden of disease from environmental risks.*WHO. 2016.
3. Kavlock, R. J. et al. *Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop*. Environ. Health Perspect.1996; 104 (Suppl. 4), 715-740.
4. Bern, H et al. *Statement from the work session on chemically-induced alterations in sexual development: The wildlife/human connection in Eds. T Colborn and C Clement. Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection*. NJ, U.S: Princeton Scientific Publishing Co.,1992.
5. A.C Gore, V.A Chappell, S.E Fenton, J.A.Flaws, A.Nadal, G.S Prins, J.Toppari, R.T Zoeller. *Endocrine Society's second scientific statement on Endocrine-Disrupting Chemicals*. Endocr. Rev. 2015 Dec;36(6): E1-E150.ç
6. *State of Science of Endocrine Disrupting Chemicals-2012: An assessment of the state of the science of Endocrine Disruptors* prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme and World Health Organization.
7. *Coste Sanitario en la UE. ¿Cuánto corresponde a disruptores endocrinos?*. HEAL: Alianza para la Salud y el Medio Ambiente. 2015.
8. *Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health*, World Health Organization, 2012,
9. Jaime Mendiola, Niels Jørgensen, Lidia Mínguez-Alarcón, Laura Sarabia-Cos, José J. López-Espín, Guillermo Vivero-Salmerón, Karen J. Ruiz-Ruiz, Mariana F. Fernández, Nicolás Olea, Shanna H. Swan, Alberto M. Torres-Cantero. *Sperm counts may have declined in young university students in Southern Spain*. Andrology, 2013;

10. Caserta D, Di Segni N, Mallozzi M, et al. *Bisphenol A and the female reproductive tract: an overview of recent laboratory evidence and epidemiological studies*. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:37.
11. Miquel Porta and Duk-Hee Lee. *Review of the science linking chemical exposures to the human risk of obesity and diabetes*. CHEMTrust, 2012.
12. Zoeller TR. *Environmental chemicals targeting thyroid*. *Hormones (Athens)*. 2010;9:28-40.
13. Toft G, Jönsson BA, Lindh CH, et al. *Association between pregnancy loss and urinary phthalate levels around the time of conception*. *Environ Health Perspect*. 2012; 120:458-463
14. J A Ortega García, J Ferris i Tortajada, N Molini Menchón, J A López Andreu, J García I Castell, C A Cánovas, Conesea, J Aliaga Vera, J J Alcón Sáez, A Ortí Martín, B Beseler Soto y E Andreu Alapont *Hospitales sostenibles (parte I). Exposición pediátrica a cloruro de polivinilo y ftalatos. Medidas preventivas. Revisión*.
15. *Dietihexilphalate assesment*. WHO, Geneva, 2003.
16. Ortega García JA, Ferris i Tortajada J, López Andreu JA, Marco Macián A, Garcia Castell J, Cánovas Conesa A, Ortí Martín A, Ibiza Palacios E, Molina González F, Lorente Ortega D. Grupo de Trabajo de Salud Medioambiental de la Sociedad Valenciana de Pediatría. *Hospitales Sostenibles (Parte II): Mercurio: Exposición pediátrica. Efectos adversos en la salud humana y medidas preventivas*. Trabajo publicado en *Rev Esp Pediatr* 2003;59: 274-291.
17. *Guía para la sustitución de Químicos Peligrosos en el sector de la salud*, 2015. Red de Hospitales Verdes y Saludables. Salud sin Daño.

La Fundación Alborada agradece la colaboración de European Environment and Health Initiative y las aportaciones de todos los científicos y médicos que han contribuido con su trabajo y conocimiento a la elaboración de este documento.

Copyright 2016, Fundación Alborada

IRDES es una iniciativa de la  
**Fundación Alborada**  
[www.irdes.org](http://www.irdes.org)



¡QUE NO TE ALTEREN  
LAS HORMONAS!

[quenotealterenlashormonas.wordpress.com](http://quenotealterenlashormonas.wordpress.com)



[www.fundacion-alborada.org](http://www.fundacion-alborada.org)