



Universidad de Valladolid

**Facultad de Enfermería de
Valladolid
Grado en Enfermería
Curso 2018/19**

INFLUENCIA DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS EN LA APARICIÓN DE CÁNCER DE MAMA

Revisión Bibliográfica

Alumna: Cristina Grande Altable

Tutora: Carmela Molina Azorín

RESUMEN

El tema abordado en este Trabajo de Fin de Grado pertenece a un área de conocimiento actual y original que se encuentra en expansión. Es un dato establecido que existen cientos de sustancias con capacidad de interferir en el sistema endocrino humano, principalmente químicos hechos por el hombre y que se utilizan en una amplia gama de materiales, a los que estamos en continua exposición y que pueden causar efectos adversos en la salud.

El cáncer de mama, el cáncer más frecuente en mujeres, es estrógeno-dependiente. La exposición a estas sustancias, con propiedades estrogénicas, puede ser un factor de riesgo para su desarrollo.

Este documento plantea una revisión de la literatura actual relativa a la influencia de los disruptores endocrinos en la aparición del cáncer de mama. Existe evidencia acumulada que vincula ciertas de estas sustancias con la carcinogénesis mamaria, pues interactúan con los receptores de los estrógenos e interfieren en los procesos celulares.

Para su realización se seleccionaron un total de 15 documentos de los últimos 5 años, de los cuales 8 son revisiones bibliográficas, 6 son estudios y 1 es una tesis doctoral.

El tema tratado en este trabajo representa una amenaza global que precisa de una actuación interdisciplinar, siendo necesaria de manera inmediata la actuación de enfermería mediante la puesta en marcha de proyectos de Educación para la Salud basada en evidencia científica, como la plasmada en este trabajo, en búsqueda de la Promoción de la salud.

PALABRAS CLAVE

Disruptores endocrinos, cáncer de mama, carcinogénesis, estrógeno.

ABSTRACT

This Degree Final Project contains information of a current and original area of knowledge that is expanding. It is an established fact that there are hundreds of substances capable of interfering with the human endocrine system, mainly man-made chemicals that are used in a wide range of material to which we are continuously exposed and which may cause adverse health effects.

Breast cancer, the most common cancer in women worldwide, is estrogen-dependent. Exposure to these substances, with estrogenic properties, can be a risk factor for its development.

This document presents a review of the current literature regarding the influence of endocrine disruptors in the appearance of breast cancer. There is accumulated evidence that links the exposure to certain of these substances with the development of mammary cancer, as they interact with receptors and interfere with cellular processes.

A total of 15 documents published in the last 5 years were selected for the realization of this project, 8 of which are bibliographic reviews, 6 are studies and 1 is a doctoral thesis.

The issue dealt with in this paper represents a global threat that requires interdisciplinary action. Nursing action is immediately needed through the implementation of Education for Health projects based on scientific evidence, such as the one embodied in this work, in pursuit of Health Promotion.

KEY WORDS

Endocrine disruptors, breast cancer, carcinogenesis, estrogen.

ÍNDICE GENERAL

Resumen	II
Abstract	III
Índice general	IV
Índice de figuras	V
Abreviaturas	VI
1. Introducción	7
1.1 El cáncer de mama	7
1.2 El sistema hormonal o endocrino	9
1.3 Disruptores endocrinos (EDC).....	9
2. Justificación	13
3. Objetivos.....	14
4. Material y métodos.....	15
4.1. Fuentes documentales utilizadas y estrategia de búsqueda	15
4.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	16
4.3. Resultados	16
5. Resultados y desarrollo del contenido.....	18
5.1 Análisis de los resultados	18
5.2 Desarrollo del tema	19
5.2.1 La exposición humana a los EDC	19
5.2.2. Ventanas de vulnerabilidad humana a la exposición de los EDC para el cáncer de mama.....	20
5.2.3 Cáncer de mama: tumor estrógeno-dependiente	21
5.2.4. Receptores de estrógenos: moduladores clave de la acción de los EDC.....	22
5.2.5. Efectos de la exposición a los EDC y el riesgo de cáncer de mama	23
5.2.6. Disruptores endocrinos más relacionados en la literatura científica actual con la aparición de cáncer de mama.....	24
6. Limitaciones y futuras líneas de investigación.....	31
7. Conclusiones	33
8. Bibliografía.....	34

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 - componentes de la pregunta PICO 15

Tabla 2 - Resultados tras la búsqueda de bibliografía útil..... 17

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de los artículos utilizados según su contenido.. 18

Figura 2. Clasificación de los artículos por distribución temporal..... 18

ABREVIATURAS

- BBP: Butilbencilftalato.
- BPA: Bisfenol A.
- COPs: Contaminantes orgánicos persistentes.
- DBP: Ftalato de Dibutilo.
- DDT: Dicloro Difenil Tricloroetano.
- DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud.
- DEHP: Di(2-etilhexil) ftalato
- DES: Dietilestilbestrol.
- ECIS: European Cancer Information System.
- EDC: Endocrine Disrupting Chemicals.
- ER: Estrogen Receptors.
- E2: Estradiol.
- IARC: Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer.
- MeSH: Medical Subject Headings.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PBBs: Bifenilos Polibromados.
- PBDE: Polibromodifenil Éteres.
- PCB: Bifenilos Policlorados.
- PCDDs: Policloro-Dibenzo-Dioxinas.
- PFos: Sulfonato de Perfluorooctano.
- PNUMA: Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente.
- REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer.
- TCDD: 2,3,7,8-tetracloridibenzo- p- dioxina.
- TEDX: The Endocrine Disruption Exchange.
- WCRF: World Cancer Research Fund International.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es una enfermedad hormono-dependiente, es decir, precisa de determinadas hormonas, fundamentalmente estrógeno, para su crecimiento (1).

En este cáncer, las células de la mama se dividen más rápidamente que las células sanas y se acumulan formando un tumor que se puede observar en una radiografía o palpar como un bulto o masa. El tumor se puede diseminar (maligno) invadiendo los tejidos circundantes o propagándose (metástasis) a través del sistema linfático y/o de la sangre a áreas distantes del cuerpo (2-4).

1.1.1 Incidencia del cáncer de mama

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres y el segundo más común globalmente. En 2018 se presentaron más de 2 millones de casos nuevos en todo el mundo, contribuyendo con el 12,3% del número total de casos nuevos de cáncer diagnosticados en 2018, según la World Cancer Research Fund International (WCRF) (5).

Las tasas de incidencia de cáncer de mama más altas se encuentran en los países desarrollados y se especula que esto ocurre como consecuencia de programas de despistaje que han permitido diagnosticar casos tempranos que de otro modo no hubieran sido detectados (6).

Respecto a España, según el Sistema Europeo de Información del Cáncer (ECIS), en 2018 se diagnosticaron un total de 32.825 nuevos casos de cáncer de mama. Siendo aproximadamente el 30% de los cánceres de las mujeres españolas (7).

La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) estima para 2019 un total de 277.234 casos/año de cáncer, de los que 116.170 son mujeres. Dentro de éstas, el cáncer de mama es, efectivamente, el tipo tumoral más frecuente, con una estimación de 32.536 nuevos casos en 2019 (8).

1.1.2 Causas del cáncer de mama

A pesar de que el estudio científico del cáncer de la glándula mamaria tiene más de 100 años, actualmente, se desconoce el origen directo de la enfermedad (9).

Existen datos epidemiológicos consistentes que han identificado factores de riesgo para esta patología. Se pueden agrupar en factores de riesgo no modificables (sexo, edad, etnia, factores genéticos, antecedentes familiares, menarquia), factores de riesgo modificables (IMC, historial reproductivo, dieta, actividad física, hábitos de fumar, consumo exógeno de estrógenos o alcohol) y potencialmente modificables (edad al primer embarazo, lactancia o edad menopáusica) (1).

Teniendo en cuenta los factores de riesgo no modificables, se sabe que la herencia y el sexo femenino son algunos de los factores más importantes para el desarrollo de este cáncer. La herencia representa aproximadamente hasta un tercio de los casos. En cuanto al sexo femenino, la incidencia de los hombres es 100 veces menor que en la mujer. Esto es debido a que las células de la glándula mamaria de las mujeres están sometidas al estímulo constante de los factores de crecimiento hormonal, los estrógenos y la progesterona, implicados en el desarrollo y crecimiento de las neoplasias mamarias (1,2,9,10).

Es por ello, que muchos de los factores que influyen en el riesgo de cáncer de mama son, por lo tanto, procesos asociados con el sistema endocrino, como la edad en la menopausia, en la menarquia o la edad en su primer embarazo (1,12).

Se ha planteado la hipótesis de que las sustancias capaces de alterar las funciones de este sistema, los disruptores endocrinos, también pueden producir un riesgo para la aparición de cáncer de mama. En las últimas décadas, se han demostrado muchas asociaciones entre el incremento de su exposición en el mundo industrializado y el aumento de las enfermedades o disfunciones relacionadas con el sistema endocrino como el cáncer de mama, como expone la OMS en el informe *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals* en 2012 (1,13).

1.2 EL SISTEMA HORMONAL O ENDOCRINO

El sistema endocrino coordina y regula numerosas actividades vitales. Ejerce su función de control a través de glándulas, hormonas y células especializadas (receptoras o diana), que actúan como un complejo sistema de comunicaciones. Las glándulas endocrinas reaccionan a los estímulos externos secretando unas sustancias químicas denominadas hormonas. La sangre transporta estos “mensajeros químicos” por todo el organismo, pero las hormonas solo actúan sobre aquellas células que posean los receptores específicos para ellas, conocidas como células diana. Las proteínas específicas receptoras, funcionan como una llave o cerradura, desencadenando una serie de reacciones según el tipo de hormona, bien fabricando proteínas o secretando otra hormona; dando lugar a una gran cantidad de respuestas y funciones del organismo como regular el crecimiento, desarrollo y reproducción (1,14).

1.3 DISRUPTORES ENDOCRINOS (EDC)

Otros términos utilizados en la bibliografía actual para definir a los disruptores endocrinos son: estrógenos ambientales, xenoestrógenos, moduladores endocrinos, ecoestrógenos, hormonas ambientales, compuestos activos hormonalmente y fitoestrógenos (15).

Un disruptor endocrino se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “sustancia o mezcla exógena que altera la(s) función(es) del sistema endocrino y, en consecuencia, causa efectos adversos en un organismo intacto, o su progenie, o (sub)poblaciones” (16).

La capacidad de interferir en el sistema hormonal humano que tienen algunas sustancias identificadas hoy en día como disruptores endocrinos, se conoce desde los años 40, cuando se empezó a utilizar el fármaco dietilestilbestrol (DES). Esta forma sintética de la hormona femenina estrógeno, buscaba evitar los abortos espontáneos. A pesar de ello, años más tarde se demostró que el fármaco

provocaba trastornos endocrinos aumentando el riesgo de padecer enfermedades como cáncer de mama en las hijas de las mujeres tratadas (17,18).

Sin embargo, es 50 años más tarde, en 1991, cuando se propone por primera vez el término «disruptor endocrino», tomado del inglés «Endocrine Disruptor Chemical (EDC)» en una conferencia organizada por la Dra. Theo Colborn, del World Wildlife Fund, en Wingspread, Wisconsin. En ella, un grupo de expertos se reunió 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 en órganos hormono dependientes entre otros (18,19).

Los EDC están relacionados con importantes enfermedades: con el desarrollo de tumores en órganos hormono dependientes como el cáncer de mama, así como de próstata, testículo y tiroides; con daños al sistema reproductor masculino (disminución de la calidad del semen, criptorquidia e hipospadias) y femenino (pubertad precoz, reducción de la fecundidad femenina, síndrome de ovarios poliquísticos, reducción de la fertilidad y daños congénitos, endometriosis y fibroides uterinos), alteraciones en el desarrollo del sistema neurológico, enfermedades metabólicas y trastornos del sistema neuroinmunológico (18).

1.3.1 Mecanismos de acción

Los disruptores endocrinos son capaces de alterar la síntesis, liberación, transporte, metabolismo, enlace, acción o eliminación de las hormonas naturales del organismo mediante una serie de mecanismos de actuación estudiados hasta la fecha (14,15,17,20):

- Mimetizar la acción de las hormonas.
- Antagonizar la acción de las hormonas.
- Alterar su patrón de síntesis y metabolismo.
- Modular los niveles de los receptores correspondientes.

1.3.2 Características singulares de los disruptores endocrinos

Los EDC cuentan con características toxicológicas particulares a tener en cuenta, considerándose sustancias sin umbral de exposición seguros (14,17,18):

- Pueden actuar a dosis muy bajas. Una misma sustancia EDC tiene diferentes modos de actuación según la concentración a la que se encuentre. Aunque los niveles de exposición sean extremadamente bajos (en el rango de partes por billón), como los niveles a los que está expuesta la población general actualmente en su vida diaria, pueden igualmente afectar a la salud de manera significativa.
- La relación dosis-efecto no es lineal. Muchas de estas sustancias no presentan un patrón curva dosis-respuesta relacionando un mayor efecto negativo con una mayor dosis, sino que presentan curvas dosis respuesta en forma de U o de U invertida.
- Momento de exposición. Hay una amplia evidencia sobre la exquisita sensibilidad del organismo a ciertas sustancias químicas que pueden interferir en la actividad hormonal en el transcurso de periodos más críticos.
- Efecto combinado. En la actualidad, la población general está expuesta a un cóctel de concentraciones bajas de centenares de sustancias químicas diferentes. Y esto es de especial preocupación debido a que algunos EDC pueden producir efectos adversos al combinarse con otras sustancias, que a nivel individual no presentan efectos negativos detectables.
- Latencia. Los efectos negativos de los EDC pueden manifestarse muchos años después de que ocurra la exposición. Además, los efectos de la exposición a EDC en una generación pueden transmitirse a las generaciones futuras a través de los mecanismos involucrados en la actividad de programación genética, conocidos como cambios epigenéticos.
- Ubicuidad de la exposición. Los estudios de monitorización de EDC en humanos muestran la contaminación de la población en todas las edades.

1.3.3 Grupos de disruptores endocrinos

Según la última actualización de la base de datos “The endocrine disruption exchange” (TEDX) en Septiembre de 2018, la lista de disruptores endocrinos que se conocen o sospechan asciende a 1.484 (21).

Los EDC son tanto artificiales como naturales. Algunos se encuentran en una gran variedad de materiales, productos, artículos y bienes. También pueden ser subproductos de procesos industriales. Estos productos químicos también están sujetos a transformaciones biológicas y ambientales que pueden formar otros EDC.

Los EDC se encuentran en muchas clases de productos químicos, incluidos los contaminantes orgánicos persistentes, pesticidas de uso actual, fitoestrógenos, metales, ingredientes activos en productos farmacéuticos y aditivos o contaminantes en alimentos, productos para el cuidado personal, cosméticos, plásticos, ropa y materiales de construcción (13).

Algunos de los grupos EDC más conocidos son (1,17):

- Contaminantes orgánicos persistentes (COPs): sustancias como bifenilos policlorados (PCBs), dioxinas policloradas (PCDDs), plaguicidas organoclorados (DDT), sustancias perfluoradas (PFos), bifenilos polibromados (PBBs) y polibromodifenil éteres (PBDE).
- Contaminantes de vida corta pero ubicuos: Ftalatos (BBP, DBP, DEHP), Bisfenol A (BPA) y alquilfenoles.
- Productos cosméticos y de higiene: parabenos, triclosan, almizcles.
- Plaguicidas, biocidas y herbicidas: pesticidas organofosforados, carbamatos, atrazina, tributilestaño.
- Productos de uso industrial: disolventes, resorcinol, estireno, parafinas cloradas.
- Metales: Cadmio, plomo, níquel, mercurio, compuestos organoestánicos.
- Metaloides: Arsénico.

2. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, los seres humanos vivimos en un mundo industrializado en el que la exposición a los disruptores endocrinos es continua, contribuyendo a las epidemias modernas de la salud.

El aumento de la exposición a ellos se ha relacionado con el incremento significativo en la prevalencia de enfermedades o disfunciones relacionadas con el sistema endocrino, entre ellas, el cáncer de mama (13).

La incidencia del cáncer de mama se ha ido incrementando, registrando más de 2 millones de casos nuevos en el mundo en 2018. En la actualidad es el cáncer más frecuente en mujeres y el segundo más común en todo el mundo, así como la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres (5,8).

Sorprendentemente, aunque este problema de salud pública mundial está recibiendo más atención en los últimos años, todavía se trata de un proceso en sus etapas más iniciales con escasez de estudios publicados (22).

Es por ello, que se hace necesaria la elaboración de una revisión bibliográfica que permita sintetizar la literatura científica de los últimos 5 años respecto a la influencia de los disruptores endocrinos en la aparición del cáncer de mama, y así poder abordar de inmediato este problema de salud mundial de manera interdisciplinaria, siendo imprescindible la labor de enfermería, con el fin de prevenir este cáncer tan prevalente en la mujer.

3. OBJETIVOS

Objetivo general

- Conocer la influencia de la exposición humana a los disruptores endocrinos sobre la aparición de cáncer de mama según la literatura científica actual.

Objetivos específicos

- Determinar las formas de exposición humana a los disruptores endocrinos y sus efectos en relación con la carcinogénesis mamaria.
- Distinguir los momentos más vulnerables de la mujer a la exposición de los disruptores endocrinos para la posible aparición del cáncer de mama.
- Describir el papel de los estrógenos en relación con el desarrollo del cáncer de mama y con la acción de los disruptores endocrinos.
- Identificar los disruptores endocrinos con mayor evidencia científica de poseer propiedades cancerígenas para la mama.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en las principales bases de datos en busca de publicaciones de los últimos 5 años relacionadas con la influencia de los disruptores endocrinos en la aparición de cáncer de mama en mujeres. Fue realizada durante los meses de diciembre de 2018 a marzo de 2019.

4.1. FUENTES DOCUMENTALES UTILIZADAS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Los recursos electrónicos utilizados para la realización de la búsqueda fueron *PubMed*, *Medline* y *LILLACS*, así como la Biblioteca Sanitaria Online de Castilla y León. También se emplearon documentos de diferentes Universidades Nacionales, como la de Granada con el “programa oficial de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública” y la de las Islas Baleares. Además, se habló con expertos endocrinos y se consultó un artículo de la confederación española “Ecologistas en Acción”, así como una publicación del periódico “El País”.

Por otra parte, se revisaron la Biblioteca de la Universidad de Valladolid y las bases de datos bibliográficas *Scielo*, *Cuiden*, *Cochrane plus* y *Enfispo* sin encontrar información relevante para incorporar en este trabajo.

Para realizar la búsqueda, se formuló la pregunta formato PICO (Paciente/Problema, Intervención, Comparación/Tratamiento, Resultado): “la influencia de los EDC en la aparición de cáncer de mama en la mujer”.

Tabla 1 - componentes de la pregunta PICO

Pacientes	Mujeres
Intervención	Exposición a los disruptores endocrinos
Comparación	No exposición a los disruptores endocrinos
Outcome/Resultados	Aparición de cáncer de mama

Fuente - Elaboración propia.

En la búsqueda y recuperación de bibliografía científica en las bases de datos, se utilizaron los descriptores DeCS y MeSH indicados a continuación. El operador booleano empleado fue únicamente “AND”.

Los descriptores en castellano (DeCS) empleados fueron: disruptores endocrinos, femenino, neoplasias de la mama.

En cuanto a los descriptores en inglés (MeSH) se incluyeron: endocrine disruptors, female, breast neoplasms.

El gestor bibliográfico empleado fue Mendeley.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron: artículos que traten el tema de la aparición de cáncer de mama en la mujer influenciado por los disruptores endocrinos, que hayan sido publicados en los últimos 5 años (2014-2019), tanto en lengua española, como inglesa, francesa y portuguesa y con disponibilidad de resumen y texto completo gratuito.

Los criterios de exclusión fueron publicaciones no gratuitas o con acceso restringido, la duplicidad de más de un resultado en una misma búsqueda, la aparición de un mismo artículo en más de una base de datos, investigaciones que no se realicen en humanos y artículos publicados hace más de 5 años.

4.3. RESULTADOS

En la siguiente tabla se plasman los resultados de la búsqueda en las diferentes bases de datos para la realización de la presente revisión bibliográfica. (Tabla 2)

Tabla 2 - Resultados tras la búsqueda de bibliografía útil.

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	RESULTADOS OBTENIDOS
PUBMED	Endocrine disruptors AND breast neoplasms AND female	36
BVS: MEDLINE	Endocrine disruptors AND breast neoplasms AND female	54
LILLACS	Endocrine disruptors AND breast neoplasms AND female	3
BIBLIOTECA SANITARIA ONLINE de Castilla y León	Disruptores endocrinos AND neoplasias de la mama	3
SCIELO, CUIDEN, COCHRANE PLUS, ENFISPO	Endocrine disruptors AND breast neoplasms	0
	Disruptores endocrinos AND neoplasias de la mama	0

Fuente – Elaboración propia

Tras aplicar las limitaciones, los resultados totales de la búsqueda fueron 100, de los cuales tras la lectura del título y resumen, se descartaron 53, quedando en total 47 artículos.

Tras una lectura de los artículos, se comprobó que 7 eran repetidos. Asimismo, se observó que 6 de los artículos no aportaban datos relevantes, así que se decidió prescindir de ellos. Finalmente, quedaron seleccionados 34 artículos.

5. RESULTADOS Y DESARROLLO DEL CONTENIDO

5.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Para la realización de los resultados de la presente revisión bibliográfica, se han seleccionado 15 artículos: 8 revisiones bibliográficas, 6 estudios cuantitativos y 1 tesis doctoral. De los 6 estudios encontrados, 2 corresponden a estudios de cohorte prospectivos, 2 son experimentales, 1 se clasifica como exploratorio y 1 como correlacional.

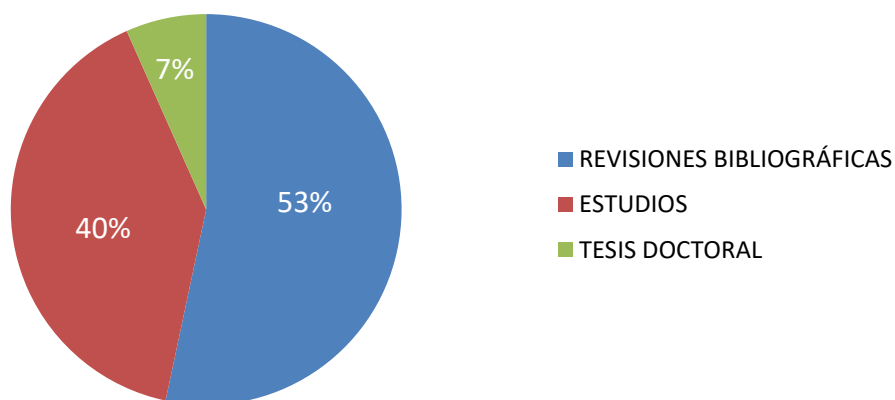


Figura 1. Clasificación de los artículos utilizados según su contenido. Elaboración propia.

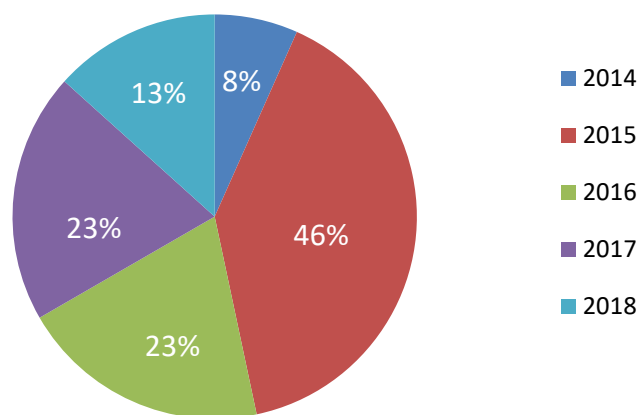


Figura 2. Clasificación de los artículos por distribución temporal. Elaboración propia.

Respecto al idioma empleado en la redacción de los artículos, se obtienen 12 artículos en inglés, 1 en francés, 1 en portugués y 1 en español.

En función de la temática de los artículos, 4 de ellos estudian los EDC respecto a los cánceres dependientes de hormonas, otros 4 se basan únicamente en el Bisfenol A (2 de ellos relacionándolo con los cánceres hormonodependientes y los otros 2 con el cáncer de mama más específicamente), 2 realizan estudios sobre los EDC localizados en los productos de cuidado personal y su relación con el cáncer de mama, 3 realizan revisiones bibliográficas relacionando los EDC y el cáncer de mama, 1 realiza una revisión respecto la exposición de EDC en el medio ambiente y finalmente 1 basa su investigación en los EDC con respecto a distintos tipos de cáncer (cáncer de mama, de próstata, testículo y tiroides).

5.2 DESARROLLO DEL TEMA

5.2.1 La exposición humana a los EDC

Hoy en día estamos expuestos a gran cantidad de EDC con distintas propiedades y mecanismos de acción que se producen directa e indirectamente, en diferentes concentraciones y tiempos. Su carácter persistente y su facilidad de difusión les hacen estar ampliamente distribuidos por todo el planeta por encima de las divisiones geográficas (23-25).

Las formas de exposición a los EDC son muy diversas, por ingestión de alimentos, por el polvo y el agua, por inhalación de gases y partículas en el aire y por absorción cutánea (cosméticos, papel térmico) (23).

Así bien, debido a su abundancia en la cadena alimentaria, la vía digestiva es la mayor fuente de exposición humana, con ingestión y acumulación de estas sustancias. En general, tienen baja solubilidad en agua, pero al ser liposolubles, se acumulan en el tejido adiposo, pudiendo ser transmitidos a la descendencia a través de la madre durante la gestación y después en la lactancia (24).

En cuanto a la vía transdérmica, se ha planteado la hipótesis de que las sustancias químicas que contienen muchos productos para el cuidado personal,

como cosméticos, lociones y fragancias, podrían actuar como disruptores endocrinos y, por lo tanto, aumentar el riesgo de cáncer de mama (26,27). Un estudio prospectivo de cohorte publicado en 2018 (26), examinó la asociación entre los productos de cuidado personal y la incidencia de cáncer de mama, obteniendo como resultados un mayor riesgo del cáncer en los usuarios de uso frecuente de productos de belleza y para el cuidado de la piel en comparación con los infrecuentes.

Respecto al momento de exposición, la presencia generalizada de EDC provoca la exposición continua de fetos, neonatos, niños, adolescentes y adultos, que puede comenzar muy temprano, incluso en el útero materno, a través del paso transplacentario (23,24).

5.2.2. Ventanas de vulnerabilidad humana a la exposición de los EDC para el cáncer de mama

Las ventanas de vulnerabilidad humana a la exposición de los EDC son aquellos períodos particulares de la vida en los que los órganos y sistemas se encuentran en desarrollo y son especialmente sensibles a los efectos de la exposición a estas sustancias. Generalmente, son aceptadas con respecto al cáncer de mama la gestación, la pubertad y el embarazo, pues son periodos de cambios morfológicos intensos y proliferación celular (1,28).

Se ha planteado que la exposición perinatal puede ser más importante para el desarrollo de neoplasias mamarias que la exposición en los adultos. La exposición a los EDC *in utero* puede afectar al proceso de desarrollo de la glándula mamaria imitando la acción estrogénica e influenciando la formación prenatal del tejido mamario (23).

Por lo tanto, desde antes del nacimiento hasta los años de maternidad, las mujeres experimentan múltiples ventanas de vulnerabilidad de duración variable en las que las exposiciones a EDC podrían afectar el equilibrio de las hormonas y desempeñar un papel central en el desarrollo del cáncer de mama. Se ha planteado que las exposiciones no solo pueden inducir la carcinogénesis

inmediatamente, sino también crear un evento iniciador para ejercer sus efectos negativos muchos años después de haber ocurrido la exposición, en los que ésta se mantendrá y aumentará. Además, durante el embarazo, no solo están expuestas la madre y el feto, sino también la siguiente generación a través de las células germinales que se están formando en el feto (23,24,28).

5.2.3 Cáncer de mama: tumor estrógeno-dependiente

El cáncer de mama está considerado un tumor estrógeno-dependiente; el crecimiento y/o diseminación de las neoplasias mamarias depende principalmente de los estrógenos. Aproximadamente, el 70% de los cánceres de mama son ER-positivos, es decir, presentan receptores de estrógeno en las células tumorales (25,33). Además, el primer fármaco eficaz contra el cáncer de mama fue el Tamoxifeno, un potente antiestrogénico (30).

El estrógeno puede producir efectos cancerígenos a través de tres mecanismos principales. En primer lugar, el estrógeno puede estimular la proliferación del epitelio mamario a través de su unión al receptor de estrógeno (ER). En segundo lugar, el estrógeno o sus metabolitos pueden ejercer efectos genotóxicos directos. Por último, puede inducir aneuploidía, mutación cromosómica que presenta una anomalía en la cantidad de cromosomas (23,27).

Es por ello, que cualquier EDC que muestre efectos estrogénicos puede unirse a los ER, alterar la expresión de los genes sensibles al estrógeno y realizar acciones directas en la mama, órgano diana del estrógeno (1,29).

Además, los EDC estrogénicos pueden afectar indirectamente al riesgo de desarrollo de neoplasias mamarias al influir en otros factores de riesgo. Por ejemplo, la menarquia temprana y la menopausia tardía prolongan la exposición de los estrógenos durante toda la vida de las mujeres, lo que aumenta también el riesgo de neoplasias malignas dependientes de estrógeno. Por lo tanto, cualquier EDC que influya en estos dos eventos en la vida de la mujer también puede afectar significativamente en el riesgo de desarrollo de cáncer de mama (29).

5.2.4. Receptores de estrógenos: moduladores clave de la acción de los EDC

Los órganos blanco o diana son aquellos en los que las hormonas ejercen su efecto, produciendo respuestas al reaccionar a éstas por contener receptores específicos a los que unirse. La mayor parte de los efectos de los estrógenos en los órganos blanco se deben a la cadena de eventos celulares conocida como “señalización estrogénica”, que es una vía de transducción celular que se inicia con la activación de los receptores de estrógeno (ER) y que finalmente induce la expresión o regulación de ciertos genes.

Los estrógenos principales, el 17β - estradiol y la estrona, actúan sobre los órganos diana (la mama, el endometrio y los ovarios) a través de los subtipos de receptores de estrógeno ER α y ER β , y el receptor de estrógeno acoplado a la proteína G1 (GPER1) que interactúan con secuencias de ADN consideradas elementos sensibles al estrógeno. Estos receptores varían en la distribución tisular y en las actividades transcripcionales. En estudios con animales, se demostró que ER α puede mediar la proliferación inducida por estrógenos, mientras que ER β reprime la proliferación y promueve la apoptosis.

Hay dos formas de señalización de estrógeno. La vía clásica, llamada “genómica”, está mediada principalmente por ER α y ER β ubicadas en el núcleo de manera directa o indirecta. Modula la expresión de los genes seleccionados, lo que influye en los niveles de mRNA y proteínas seleccionados. En segundo lugar, la vía no genómica involucra el GPER1 unido a la membrana. Este camino es más rápido y se basa en transducciones de señales celulares (23).

Los EDC potencialmente interfieren con la señalización celular dependiente de estrógenos (vías genómicas y no genómicas), lo que lleva a la carcinogénesis de diferentes maneras, pueden influir en el ciclo celular y su proliferación, en la muerte celular, así como en la inestabilidad del genoma. La inestabilidad del genoma es un aumento en la tendencia de un genoma a adquirir mutaciones, que se ve afectada por la exposición a dosis bajas de EDC y que es uno de los principales mecanismos que conducen al desarrollo del cáncer (27,31).

5.2.5. Efectos de la exposición a los EDC y el riesgo de cáncer de mama

Adicionalmente a los mecanismos estrogénicos de algunos EDC, existe una creciente evidencia que sugiere que estos productos químicos también pueden causar cáncer de mama a través de otros mecanismos de acción (1).

Los EDC son capaces de modificar el ADN e histonas que influyen en los niveles de expresión génica sin alterar las secuencias de codificación subyacente. Algunas de estas modificaciones, denominadas “epigenéticas”, como la metilación del ADN o la modificación de histonas, están implicadas en el desarrollo del cáncer de mama. La señalización de estrógenos también está estrechamente conectada con estos mecanismos. Se ha demostrado que los plásticos más comunes, como Bisfenol A, aumentan estas modificaciones (23,31-33).

Además, ciertos estudios efectuados en pacientes con cáncer de mama, permitieron demostrar que algunos EDC pueden modificar la actividad enzimática celular, provocando un aumento del número de células con mayor capacidad de metastización y alterando la actividad de las enzimas involucradas en la esteroidogénesis (reacciones metabólicas que permiten la síntesis de hormonas esteroideas) del estrógeno (34,35) [citado en (24 p189)], lo que resulta en un aumento de la concentración del estrógeno sérico, relacionado con la aparición de neoplasias mamarias (23,29).

Asimismo, varios estudios recientes sugieren que la exposición prenatal a EDC está asociada con el desarrollo de obesidad más adelante en la vida (36) [citado en (29 p361)], así como que la bioacumulación de algunos contaminantes orgánicos persistentes (EDC que no pueden ser degradados fácilmente) en el tejido adiposo, promueve el desarrollo de la obesidad y, en última instancia, influyen en el desarrollo y/o la progresión del cáncer de mama (37) [citado en (29 p361)].

5.2.6. Disruptores endocrinos más relacionados en la literatura científica actual con la aparición de cáncer de mama

En la sociedad actual se puede encontrar una gran abundancia de disruptores endocrinos de mucha diversidad. Distintas instituciones científicas y comités han considerado ciertos contaminantes ambientales con propiedades de alteración endocrina, cancerígenas para la mama (25):

Tabla 3 – Disruptores endocrinos considerados cancerígenos para la mama por distintas instituciones y comités.

Institución o comité	IARC	OMS/ PNUMA	Comisión Europea	Agencia Europea de Medio Ambiente	La sociedad endocrina
EDC	- PCB - Óxido de etileno	- Dioxinas - Furanos - PCB - Solventes	- Disolventes de cadmio	- EDC estrogénicos (BPA)	- Dioxinas

Fuente – IARC: Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer. OMS: Organización Mundial de la Salud. PNUMA: Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente. (25)

A continuación, se describen los disruptores endocrinos con mayor evidencia, en los artículos seleccionados de esta revisión bibliográfica, de presentar una relación con la carcinogénesis mamaria: El Bisfenol A, el Diclorodifeniltricloroetano, las dioxinas, los bifenilos policlorados, el Dietilestilbestrol y los disolventes de Cadmio.

5.2.6.1. Bisfenol A (BPA)

Mucha de la literatura científica existente sobre los disruptores endocrinos con efectos cancerígenos para la mama se concentra sobre el Bisfenol A (BPA), ya que se trata del EDC con actividad estrogénica más prevalente, encontrado en muchos productos de consumo (29,31). Sin embargo, no son estudios definitivos que muestren una asociación clara.

El Bisfenol A es un compuesto sintético que exhibe propiedades similares a las hormonas. Puede imitar al estrógeno para interactuar con los receptores de estrógeno α y β . A nivel genético, se ha demostrado que el BPA está involucrado en múltiples vías de señalización oncogénicas. Es soluble en agua y se metaboliza rápidamente, pero es de naturaleza lipofílica, es decir, es bioacumulable en el medio ambiente y en las reservas de grasa de animales y humanos (29,31,38-40).

Es un producto químico comercial con un alto volumen de producción; cada año, varias toneladas de BPA se sintetizan en todo el mundo. Se usa comúnmente en la fabricación de una amplia variedad de bienes de consumo: en la producción de plásticos de policarbonato y resinas epoxi, en envases de alimentos, botellas, equipos electrónicos, cosméticos, dispositivos médicos, juguetes, tuberías de agua, etc. Mediante calor intenso, manipulación física o uso repetido, el BPA puede filtrarse de estos productos y exponer involuntariamente a los consumidores. El consumo oral es el método principal de exposición al BPA en los seres humanos (23,29,31,33,38,40). En los países industrializados, se demostró la presencia de BPA en más del 95% de las investigaciones realizadas en muestras de orina (24).

Gran número de estudios realizados sobre la exposición a BPA perinatal e *in utero* de animales, especialmente roedores, así como alguno con monos Rhesus, muestran anomalías en el desarrollo de las glándula mamarias, alteraciones en la morfología general del tejido mamario, aumento de la sensibilidad a E2, aumento de la proliferación celular, disminución de la apoptosis y alteración del tiempo del desarrollo físico (31,33,39,40). Estas alteraciones tempranas en la glándula mamaria aumentan la susceptibilidad de los animales a la carcinogénesis mamaria, lo que indica que la exposición crónica al BPA puede acentuar el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en la edad avanzada (40).

Además, algunos estudios han demostrado que el BPA es un co-carcinógeno mamario más potente a dosis bajas, 0,25 µg/kg, que a dosis más altas (41) [citado en (38 p444)].

Por otra parte, las alteraciones mamarias y el riesgo de desarrollo de un tumor podría explicarse por causas epigenéticas, como ha sido evidenciado por diversos estudios hasta la fecha, aunque actualmente su mecanismo sigue siendo desconocido (42,43) [citado en (31 p36)].

La exposición al BPA altera la expresión de los genes del desarrollo, como los genes HOX, en los tractos reproductivos de los animales. Algunos de estos genes, como el HOXC6 y HOXB9, son genes que contienen homeobox y que juegan un papel clave en el desarrollo de la glándula mamaria y están asociados con el cáncer de mama. Un estudio realizado en 2015 por Hussain et al., evidencia la sobreexpresión de HOXC6 en tejidos de cáncer de mama y su inducción transcripcional por E2 y la exposición a BPA (33). Un estudio publicado recientemente, en 2016, demostró que la expresión de HOXB9 estaba regulada transcripcionalmente por el estradiol (E2) y que el BPA inducía *in vitro* la expresión del gen HOXB9 en células de cáncer de mama humanas cultivadas, así como *in vivo* en las glándulas mamarias de ratas ovariectomizadas (32).

5.2.6.2. Dicloro difenil tricloroetano (DDT)

El DDT es un insecticida sintético organoclorado estrogénico, así como las dioxinas y el PCB, con una vida útil larga (10 años). Es un agroquímico utilizado para combatir enfermedades humanas y plagas agrarias. Estos tres organoclorados persistentes son de naturaleza lipídica como el BPA, con la diferencia de ser hidrófobos. Se acumulan en el medio ambiente, las grasas y la cadena alimenticia (31,38,39).

Los estudios *in vitro* han demostrado la capacidad del DDT para simular el estradiol al unirse a ER α y regular los genes diana del cáncer de mama (44-46) [citado en (31 p45)]. Asimismo, se ha demostrado que el DDT y sus metabolitos

regulan los genes diana del estrógeno en mecanismos independientes de ER α (47,48) [citado en (31 p45)].

De 1940 a 1970 se usó contra los mosquitos para combatir las enfermedades que transmiten a los seres humanos. En esa época se recomendó precaución para los seres humanos, pues se comprobó que su persistencia en el medio ambiente era responsable de efectos estrogénicos observados en los animales, siendo prohibido en Estados Unidos en 1972 (31,38,39).

Más adelante, ningún estudio epidemiológico en adultos confirmaba un efecto carcinogénico en humanos. Es en 2011, cuando resultados de grandes estudios de cohorte de California, con un seguimiento de más de 50 años, mostraron que había un riesgo probable asociado con la exposición prenatal o perinatal al DDT. El riesgo de cáncer de mama resultaba 5 veces mayor para las altas concentraciones de DDT, pero solo para las niñas expuestas menores de 10 años (49) [citado en (38 p443)]. Más adelante, un estudio de casos y controles realizado por Cohn et al (50) [citado en (29 p360)] en 2015 demostró que en el útero, la exposición al pesticida estrogénico DDT se asociaba con un mayor riesgo de cáncer de mama en el futuro.

Otros dos estudios han confirmado que la toxicidad del DDT depende de la precocidad de la exposición, sin observarse un efecto de dosis baja, como en el BPA (51,52) [citado en (38 p443)].

5.2.6.3. Dioxinas: 2,3,7,8-tetracloridibenzo- p- dioxina (TCDD)

Otros EDC relacionados con el cáncer de mama son las dioxinas. Existen más de 400 tipos de dioxinas; de ellas, 30 son tóxicas para los humanos, siendo 2,3,7,8-tetracloridibenzo- p- dioxina (TCDD) la más tóxica (39).

El TCDD es un subproducto contaminante de la combustión y la fabricación de productos químicos, una sustancia con gran capacidad lipófila y una larga vida útil (7 a 11 años) que se ha utilizado como herbicida y pesticida y que tiende a acumularse tanto en el medio ambiente como en los cuerpos humanos. Por su

capacidad antiestrogénica, TCDD reduce los niveles de estradiol en el plasma y altera el desarrollo mamario (31,39).

Los estudios en animales de dioxinas, demuestran consistentemente tumorigénesis mamaria frecuente y con mayor frecuencia en las hembras. Gran cantidad de estudios en ratas han revelado que la exposición de TCDD en la lactancia y la gestación da lugar a alteraciones permanentes en el desarrollo del epitelio mamario de las hembras. Estas ratas mostraron una maduración retardada de las estructuras mamarias y múltiples estructuras no diferenciadas inmaduras, lo que condujo a una mayor susceptibilidad a la carcinogénesis inducida por carcinógenos químicos (53) [citado en (31 p41)].

También se han llevado a cabo estudios epidemiológicos para determinar si el TCDD tiene un impacto medible en el riesgo de cáncer de mama en humanos, con distintos resultados. Aquellos llevados a cabo en Bélgica por Den Hond et al (54) [citado en (39 p260)] y en los Países Bajos por Lejis et al (55) [citado en (39 p260)], evaluaron a los niños que viven en áreas contaminadas por dioxinas, quienes mostraron signos evidentes de retraso en el desarrollo mamario.

Por otra parte, una explosión química en Seveso (Italia) en 1976, provocó niveles extremadamente altos de exposición a TCDD entre los residentes locales. Los estudios longitudinales de la población expuesta inicialmente sugirieron una asociación fuerte (56) [citado en (28 p5)]. Sin embargo, un estudio retrospectivo realizado en 2008 que examinó a mujeres que eran premenopáusicas en el momento de la explosión, encontró que había una mayor prevalencia de los diagnósticos de cáncer de mama medible, pero no estadísticamente significativa en comparación con la población general (57) [citado en (28 p5) y (31 p 41)].

En otro estudio epidemiológico, realizado por Revich et al. en la región rusa de Chepayevsk, donde también se produjo una contaminación por dioxinas, se reveló una mayor incidencia de cáncer de mama entre las mujeres que vivían cerca del área de contaminación (58) [citado en (39 p260)].

5.2.6.4. Bifenilos policlorados (PCB)

Los PCB son organoclorados persistentes que interfieren con el metabolismo del estrógeno, elevan la cantidad de estradiol biodisponible y regulan sinérgicamente los genes sensibles al estrógeno. Además, se han identificado como EDC capaces de influir en los procesos de modificación epigenética (31).

Fueron intensamente utilizados en la industria hasta los años 70, fecha a partir de la cual se prohibieron al descubrirse sus efectos nocivos sobre la salud como su poder cancerígeno. Actualmente, el uso de estos compuestos continúa prohibido para aparatos nuevos en España, pero todavía existen materiales y aparatos de vida útil muy larga que los contienen (24,38). Se utilizaron como refrigerantes o agentes de transferencia de calor en transformadores eléctricos (23,31).

Existe controversia entre los estudios epidemiológicos que relacionan los PCB con el cáncer de mama, pues los resultados de algunos estudios como el realizado por Moysich et al. en 1998 (59) [citado en (31 p42)], Dorgan et al. en 1999 (60) [citado en (31 p42)] o Millikan et al. en el 2000 (61) [citado en (31 p42)], indican asociaciones positivas, en oposición con otros que no demuestran ningún riesgo, como el realizado por Hoyer et al. en 1998 (62) [citado en (31 p42)], Zheng et al. en el 2000 (63) [citado en (31 p42)] o Laden et al. en 2001 (64) [citado en (31 p42)].

5.2.6.5. Dietilestilbestrol (DES)

El DES es un compuesto sintético del estrógeno con una fuerte afinidad por ER α . Fue el primer EDC carcinógeno probado en humanos, usado en los años 40 ampliamente en Estados Unidos y Europa para evitar los abortos espontáneos. Acabó prohibiéndose en 1971 al demostrarse en muchos estudios de cohorte, que la exposición de las mujeres al fármaco en el útero aumentaba el riesgo de padecer cáncer de mama en aproximadamente el doble que en la población general (28,38,39). También hubo una mayor incidencia de cáncer de mama en

las madres que recibieron DES durante el embarazo, aunque esto no fue evidente hasta décadas después del tratamiento inicial (65) [citado en (31 p41)].

Por otra parte, la creciente evidencia ha implicado un papel para la epigenética en la carcinogénesis mamaria relacionada con el DES. Si bien se han realizado pocos estudios que examinan las alteraciones epigenéticas por DES en el tejido mamario, se pueden extraer pruebas de otros tejidos en los que los efectos estrogénicos causan una predisposición al desarrollo del tumor (31).

5.2.6.6. Disolventes de Cadmio

El Cadmio es un metal pesado que puede actuar como disruptor endocrino en diferentes tejidos. Tiene una vida media muy larga dentro del organismo y una notoria capacidad de bioacumulación. En concentraciones nanomolares es capaz de mimetizar los efectos del estrógeno. Es usado en la industria y está presente en altas concentraciones en el humo del cigarrillo (66).

Existe evidencia en la literatura científica de que la exposición al Cadmio puede ser un factor de riesgo para el cáncer de mama. Se han registrado concentraciones más altas de Cadmio en el tejido mamario de pacientes con cáncer de mama que en el tejido mamario normal (67,68) [citados en (66 p7)].

Algunos estudios epidemiológicos han observado un mayor riesgo de cáncer de mama en general entre las mujeres con niveles más altos de Cadmio en la orina (69,70) [citados en (34 p)], mientras que uno no informó asociación con la ingesta de Cadmio en la dieta (71) [citado en (66 p7)].

También existe cierta evidencia que apoya la plausibilidad biológica de que la exposición a largo plazo a dosis bajas de estrógeno que altera el Cadmio del aire ambiente podría aumentar el riesgo de cáncer de mama, al considerarse estrogénico por estudios tanto *in vitro* como *in vivo* (72,73) [citado en (66 p7)].

6. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

A la hora de hacer la revisión bibliográfica, se han encontrado escasos estudios epidemiológicos, sin conclusiones claras relacionadas con la asociación entre la exposición a disruptores endocrinos y el riesgo de padecimiento de cáncer de mama y diversas áreas de incertidumbre científica debido a las múltiples dificultades a las que se enfrentan estos estudios. Algunas de estas dificultades se encuentran en definir, rastrear y analizar las exposiciones mixtas de EDC tan presentes en nuestra vida cotidiana (generalmente los estudios se diseñan para valorar la exposición a un único compuesto) (14,24,38). Es por ello, que sería primordial realizar valoraciones de las exposiciones conjuntas a diversos EDC.

Este Trabajo de Fin de Grado pretende ser un incentivo para futuras investigaciones con el fin de lograr entender plenamente las relaciones entre los disruptores endocrinos y el cáncer de mama. Coincidiendo con el informe “State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals”, creado por el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2012, se señala que estudios más exhaustivos y mejores métodos analíticos podrán reducir el riesgo de cáncer de mama, así como generar ahorros considerables para la salud pública (13); además, se busca el conocimiento del problema por todos los profesionales de la salud y se anima a la elaboración de recomendaciones enfermeras para la realización de educación para la salud a toda la población, sobre todo a las mujeres en los momentos ventana de vulnerabilidad para el desarrollo mamario y el cáncer de mama, con respecto a la necesidad de disminución de la exposición a los EDC y más concretamente, de aquellos más relacionados con esta patología.

Finalmente, en cuanto a la legislación existente, muy recientemente, en Marzo de 2019, el Departamento de Política de Derechos de los Ciudadanos y Asuntos Constitucionales del Parlamento Europeo publica un informe científico titulado “Disruptores endocrinos: de la evidencia científica a la protección de la salud humanas” a solicitud de la Comisión de Peticiones del Parlamento Europeo. La

normativa europea había reconocido estos peligros desde 1999 con una “Estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos”¹, sin embargo ha sido novedosamente este año cuando este informe ha revisado de forma más profunda las evidencias científicas sobre el concepto de EDC, el alcance de la exposición, efectos y costes asociados a la salud y revisado la legislación vigente en Europa (74).

Como se plasma en este informe, la situación actual es claramente perjudicial para el medio ambiente, la salud humana, la sociedad, la sostenibilidad e incluso para la economía de la UE. La regulación actual parece inconsistente, la regulación de ciertos sectores con una probabilidad muy fuerte o cierta de exposición humana, como la de alimentos, ni siquiera menciona a los EDC como una preocupación genérica (74).

Por lo tanto, para garantizar objetivo del VII Programa de Acción Medioambiental², que abarca el período 2013-2020 y que establece que la UE ha acordado alcanzar para 2020 el objetivo de que los productos químicos se produzcan y utilicen en formas que conducen a la minimización de efectos adversos significativos para la salud humana y medio ambiente, se precisará intensificar los esfuerzos estableciendo una definición válida para todos los sectores, así como estableciendo un nuevo marco regulatorio y político que acelere el desarrollo e implantación de alternativas menos tóxicas, garantizando la información sobre las sustancias químicas presentes en artículos y productos de consumo, en los alimentos y agua e impulsando la formación de los profesionales de la salud sobre ello (74).

¹ COM (1999) 706 final, de 17.12.1999.

² VII Programa de Acción Medioambiental (Decisión nº. 1386/2013/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de noviembre de 2013, relativa al Programa General de Acción de la Unión en materia de Medio Ambiente hasta 2020 << Vivir bien, respetando los límites de nuestro planeta>> (DO L 354 de 28.12.2013, p. 171).

7. CONCLUSIONES

Sin existir actualmente evidencias claras decisivas sobre la asociación entre la exposición a ciertos EDC y la aparición de cáncer de mama, diferentes estudios parecen señalar que es un factor de riesgo importante.

Los EDC presentan unas particularidades toxicológicas que hacen que sea muy improbable que exista un umbral de acción para ellos, que escapan al proceso tradicional de evaluación de riesgo y que hacen necesario enfocar los riesgos que ocasionan desde una nueva perspectiva, la precaución.

Los EDC están actualmente presentes en todos los medios, existiendo múltiples fuentes de exposición a los EDC en nuestra vida, pues los EDC pueden acceder a nuestro organismo por la piel, el agua, la respiración o la ingesta de alimentos, siendo esta última la principal fuente de exposición humana.

Los EDC alteran el mensaje endocrino de varias formas. Pueden mimetizar la hormona ocupando su lugar, pueden bloquear su acción o pueden modificar la síntesis de la hormona o del receptor correspondiente. Los EDC potencialmente interfieren con la señalización celular dependiente de estrógenos (vías genómicas y no genómicas), lo que lleva a una alteración del sistema hormonal que puede tener como consecuencias el desarrollo de neoplasias mamarias. Además, los EDC pueden realizar modificaciones epigenéticas, así como influir en otros factores de riesgo del desarrollo de neoplasias mamarias.

La sensibilidad a la disrupción endocrina es mayor durante los periodos de la vida de la mujer que representan cambios morfológicos intensos y de proliferación celular: la gestación, la pubertad y el embarazo.

Las sustancias disruptoras endocrinas con mayor evidencia científica, valoradas en esta revisión bibliográfica, de poseer propiedades cancerígenas para la mama son: el Bisfenol A, el Diclorodifeniltricloroetano, las dioxinas, los bifenilos policlorados, el Dietilestilbestrol y los disolventes de Cadmio.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cordón Artacho F. Environmental exposure to hormone-mimicking chemicals and the risk of hormone-dependent cancer. [Tesis doctoral]. [Granada]: Universidad de Granada; 2016 [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <http://hdl.handle.net/10481/45402>
2. ¿Qué es el cáncer de mama? AECC. [Internet]. 2019. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/que-es-cancer-mama>
3. Breast Cancer. Mayo Clinic. [Internet]. 2019. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/breast-cancer/symptoms-causes/syc-20352470?p=1>
4. Breast Cancer Treatment - Health Professional Version. [Internet]. 2019. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq#_306
5. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. Contin Updat Proj Expert Rep 2018 [Internet]. 2018; 50. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1007/s12082-007-0105-4>
6. Colegio Médico del Perú, A. Cáncer en el Siglo XXI. Acta Médica Peru. 2006; 23(2): 112-16.
7. Incidencia del cáncer de mama. GEICAM. [Internet]. 2019. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <https://www.geicam.org/cancer-de-mama/el-cancer-de-mama-se-puede-prevenir/incidencia-del-cancer-de-mama>
8. Galceran J, Amejide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Red Española Regist Cáncer. [Internet]. 2019; 59. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: http://redecan.org/es/download_file.cfm?file=837&area=210
9. Vargas AN, Aguilar MP, Cima RB. Artículo de revisión Historia natural del cáncer de mama. Ginecol y Obstet Mex. 2006; 74: 115-20.

10. Osborne G, Rudel R, Schwarzman M. Evaluating chemical effects on mammary gland development: A critical need in disease prevention. *Reprod Toxicol*. 2015; 54: 148–55.
11. Olea N, Cabrera MFF, Cecilio HCS. Xenoestrógenos y cáncer de mama. [Internet]. 2006 [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <http://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/24901/Xenoestrogenos.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
12. Li M, Guo J, Gao W, Yu J, Han X, Zhang J, et al. Bisphenol AF-induced endogenous transcription is mediated by ER α and ERK1/2 activation in human breast cancer cells. *PLoS One*. 2014; 9(4): 3–10.
13. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd AK, Zoeller R. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals [Internet]. 2013. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78102/WHO_HSE_PHE_IHE_2013.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
14. Introducción a los Disruptores Endocrinos. [Internet]. ISTAS. 2002. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <http://istas.net/descargas/Introducci%C3%B3n%20a%20los%20Disruptores%20Endocrinos.pdf>
15. Moreno NA. Disruptores endocrinos, un posible riesgo tóxico en productos de consumo habitual. *Unirevista* [Internet]. 2012; 1(1): 35–43.
16. Los disruptores endocrinos como tema normativo en SAICM. IPEN. [Internet]. 2012; 42: 1–5. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <https://ipen.org/sites/default/files/documents/ipen-edc-emerging-saicm-es.pdf>
17. Estors B. Exposición a disruptores endocrinos y otros factores paternos en la etiología del hipospadia y la criptorquidia. [Tesis doctoral]. Universitat de les Illes Balears. 2018; 3: 224–34. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/665571/tbes1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
18. Romano D. Disruptores Endocrinos. Nuevas respuestas para nuevos retos. *Disruptores Endocrinos* [Internet]. 2013; 1–6. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: http://www.istas.ccoo.es/descargas/disruptores_endocrinos_final.pdf

19. Soto AM, Sonnenschein C. Disruptores endocrinos: una historia muy personal y con múltiples personalidades. *Gac Sanit.* 2013; 16(3): 209–11.
20. García K, Romano D HK. Directo a tus hormonas. [Internet]. 2018. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <http://ecologistasenaccion.org/?p=98821>
21. Updates. The endocrine disruption exchange (TEDX). [Internet]. 2018. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/updates>
22. ¿Qué es el cáncer de seno? American Cancer Society [Internet]. 2017. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/que-es-el-cancer-de-seno.html>
23. Bhan A, Hussain I, Ansari KI, Bobzean SA, Perrotti LI, Mandal SS. Bisphenol-A and diethylstilbestrol exposure induces the expression of breast cancer associated long noncoding RNA HOTAIR in vitro and in vivo. [Internet]. 2015; 141: 160–70. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24533973>
24. Castro-Correia C, Fontoura M. A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab.* 2015; 10(2): 186–92.
25. Benedetti M, Zona A, Beccaloni E, Carere M, Comba P. Incidence of breast, prostate, testicular, and thyroid cancer in italian contaminated sites with presence of substances with endocrine disrupting properties. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14(4):355
26. Taylor KW, Troester MA, Herring AH, Engel LS, Nichols HB, Sandler DP, et al. Associations between Personal Care Product Use Patterns and Breast Cancer Risk among White and Black Women in the Sister Study. *Environ Health Perspect.* 2018; 126(2): 5-7.
27. Jeong H, Kim J, Kim Y. Identification of linkages between EDCs in personal care products and breast cancer through data integration combined with gene network analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14(10): 11-13.
28. Teitelbaum SL, Belpoggi F, Reinlib L, Cancer M, Services H, Carolina N. Breast Cancer : Expert Panel Recommendations. [Internet]. 2015; 1(919): 2–7. [Citado 15

- de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25549947>
29. Rachoń D. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and female cancer: Informing the patients. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015; 16(4): 359–64.
 30. Affairs C. Requested by the PETI committee Endocrine Disruptors : from Scientific Evidence to Human Health Protection. [Internet]. 2019. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: [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)
 31. Knowler KC, To SQ, Leung Y-K, Ho S-M, Clyne CD. Endocrine disruption of the epigenome: a breast cancer link. *Endocr Relat Cancer*. 2014; 21(2): 33–55.
 32. Deb P, Bhan A, Hussain II, Ansari K, Bobzean S, Pandita T, et al. Endocrine disrupting chemical, bisphenol-A, induces breast cancer associated gene HOXB9 expression in vitro and in vivo. [Internet]. 2016; 590(2): 234-43. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27182052>
 33. Hussain I, Bhan A, Ansari KI, Deb P, Bobzean SA, Perrotti LI, et al. Bisphenol A induces expression of HOXC6 , an estrogen-regulated homeobox-containing gene associated with breast cancer. [Internet]. 2015; 1849 (6): 697-708. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25725483>
 34. Brown NM, Manzolillo PA, Zhang JX, Wang J, Lamartiniere CA. Prenatal TCDD y la predisposición al cáncer en la mama de rata. *Carcinogénesis*, 1998; (19): 1623-29
 35. Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasia and carcinoma in situ following fetal BPA exposure *Reprod Toxicol*. 2007; (23): 383-90
 36. Halldorsson TI, Rytter D, Haug LS, Bech BH, Danielsen I, Becher G, et al. Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect*. 2012; 120(5): 668–73.
 37. Reaves DK, Ginsburg E, Bang JJ, Fleming JM. Persistent organic pollutants and obesity: are they potential mechanisms for breast cancer promotion? *Endocr Relat Cancer*. 2015; 22(2): 69–86.

38. Rochefort, H. Endocrine disruptors (EDs) and hormone-dependent cancers: Correlation or causal relationship? *Comptes Rendus – Biologies*. 2017; 340(9–10): 439–445.
39. Piazza, MJ, Urbanetz AA, Urban C. Endocrine disruptors and their influence in the origin of breast neoplasm and other breast pathologies. *Mastology*. 2018; 23(4): 257–67.
40. Gao H, Yang BJ, Li N, Feng LM, Shi XY, Zhao WH, et al. Bisphenol A and Hormone-Associated Cancers: current progress and perspectives. *Medicine*. 2015; 94(1): 211.
41. Rochefort H, Jouannet P. Rapport complet de l'Académie de médecine sur perturbateurs endocriniens. Endocrine disruptors and hormone-dependent cancers. *Bull Acad Natl Med*. 2011; 195(8): 1965-79
42. Weng YI, Hsu PY, Liyanarachchi S, Liu J, Deatherage DE, Huang YWZ, et al. Epigenetic influences of low-dose bisphenol A in primary human breast epithelial cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2010; 248(2): 111–21.
43. Doherty LF, Bromer JG, Zhou Y, Aldad TS, Taylor HS. *In utero* exposure to diethylstilbestrol (DES) or bisphenol-A (BPA) increases EZH2 expression in the mammary gland: an epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer. *Hormones & Cancer* 2010; 1(3): 146–55.
44. Klotz DM, Beckman BS, Hill SM, McLachlan JA, Walters MR, Arnold SF. Identification of environmental chemicals with estrogenic activity using a combination of *in vitro* assays. *Environmental Health Perspectives*. 1996; 104: 1084–9.
45. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, Vader PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology*. 1998; 139(19): 4252–63.
46. Qin XY, Zaha H, Nagano R, Yoshinaga J, Yonemoto J, Sone H. Xenoestrogens down-regulate aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator 2 mRNA expression in human breast cancer cells via an estrogen receptor α -dependent mechanism. *Toxicology Letters*. 2011; 206(2): 152–7.
47. Frigo DE, Burow ME, Mitchell KA, Chiang TC, McLachlan JA. DDT and its metabolites alter gene expression in human uterine cell lines through estrogen

- receptor-independent mechanisms. *Environmental Health Perspectives*. 2002; 110: 1239–45.
48. Bratton MR, Frigo DE, Vigh-Conrad KA, Fan D, Wadsworth S, McLachlan JA, et al. Organochlorine-mediated potentiation of the general coactivator p300 through p38 mitogen-activated protein kinase. *Carcinogenesis*. 2009; 30(1): 106–13.
49. Cohn BA. Development and environmental origins of breast cancer. *Reprod Toxicol*. 2011; 31: 302.
50. Cohn BA, Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park JS, Zimmermann L, et al. DDT exposure in utero and breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(8): 2865–72.
51. Fenton SE, Birnbaum LS. La sincronización de las exposiciones ambientales como un elemento crítico en el riesgo de cáncer de mama. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(9): 3245-50
52. Ho ML, Hsaio YH, Su SY, Chou MC, Liaw YP. Mortalidad del cáncer de mama en Taiwán, 1971–2010: cambios temporales y un análisis de cohorte por período de edad. *J Obstet Ginecol*. 2015; 35: 60.
53. Fenton SE, Hamm JT, Birnbaum LS, Youngblood GL. Persistent abnormalities in the rat mammary gland following gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Toxicological Sciences*. 2002; 67(1): 63–74.
54. Den Hond E, Roels HÁ, Hoppenbrouwers K, Nawrot T, Thijs L, Vandermeulen C, et al. Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited. *Environ Health Perspect*. 2002; 110: 764-71.
55. Leijds MM, Koppe JG, Olie K, van Aalderen WM, Voogt Pd, Vulsma T, et al. Delayed initiation of breast development in girls with higher prenatal dioxin exposure: a longitudinal cohort study. *Chemosphere*. 2008; 73: 999-1004.
56. Warner M, Eskenazi B, Mocarelli P, Gerthoux PM, Samuels S, Needham L, et al. Las concentraciones séricas de dioxinas y el riesgo de cáncer de mama en el Estudio de salud de la mujer de Seveso. *Perspectiva de salud ambiental*. 2002; 110: 625–8.
57. Warner M, Mocarelli P, Samuels S, Needham L, Brambilla P, Eskenazi B. Dioxin exposure and cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environmental Health Perspectives*. 2011; 119: 1700–5.

58. Revich B, Aksel E, Ushakova T, Ivanova I, Zhuchenko N, Klyuev N, et al. Dioxin exposure and public health in Chapayevsk, Russia. *Chemosphere*. 2001; 43: 951-66.
59. Moysich KB, Ambrosone CB, Vena JE, Shields PG, Mendola P, Kostyniak P, et al. Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1998; 7:181–88.
60. Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, Needham LL, Miller R, Stephenson HE, et al. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes & Control*. 1999; 10:1–11.
61. Millikan R, Voto E, Duell EJ, Tse CK, Savitz DA, Beach J, et al. Dichlorodiphenyldichloroethene, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among African-American and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2000; 9: 1233–40.
62. Hoyer AP, Grandjean P, Jorgensen T, Brock JW, Hartvig HB. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet*. 1998; 352(9143): 1816–20.
63. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Tessari J, Ward B, Carter D, et al. Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2'-bis (*p*-chlorophenyl) ethylene. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2000; 9:167–74.
64. Laden F, Collman G, Iwamoto K, Alberg AJ, Berkowitz GS, Freudenheim JL, et al. 1,1-Dichloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five U.S. studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001; 93 (10): 768–76.
65. Troisi R, Hatch EE, Titus-Ernstoff L, Hyer M, Palmer JR, Robboy SJ, et al. Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. *International Journal of Cancer*. 2007; 121(2): 356–60.
66. Liu R, Nelson D, Hurley S, Hertxz A, Reynolds P. Residential Exposure to Estrogen Disrupting Hazardous Air Pollutants and Breast Cancer Risk: the California Teachers Study. [Internet]. 2015; 26(3): 365-73. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25760782>
67. Nagata C, Nagao Y, Nakamura K, Wada K, Tamai Y, Tsuji M, et al. Cadmium exposure and the risk of breast cancer in Japanese women. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 138(1): 235-9.

68. Strumylaite L, Kregzdyte R, Bogusevicius A, Poskiene L, Baranauskiene D, Pranys D. Association between cadmium and breast cancer risk according to estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2: epidemiological evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 145(1): 225-32.
69. Nagata C, Nagao Y, Nakamura K, Wada K, Tamai Y, Tsuji M, et al. Exposición al cadmio y el riesgo de cáncer de mama en mujeres japonesas. *Tratamiento del cáncer de mama.* 2013; 138(1): 235-9.
70. Strumilala L, Kregzdyte R, Bogusevicius A, Poskiene L, Baranauskiene D, Pranys D. Asociación entre el cadmio y el riesgo de cáncer de mama según el receptor de estrógeno y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano: evidencia epidemiológica. *Tratamiento del cáncer de mama.* 2014; 145(1): 225-32.
71. Adams SV, Quraishi SM, Shafer MM, Passarelli MN, Freney EP, Chlebowski RT, et al. Exposición al cadmio en la dieta y riesgo de cáncer de mama, endometrio y ovario en la Iniciativa de Salud de la Mujer. *Perspectiva de salud ambiental.* 2014; 122(6): 594-600.
72. Davey JC, Bodwell JE, Gosse JA, Hamilton JW. Arsenic as an endocrine disruptor: effects of arsenic on estrogen receptor-mediated gene expression in vivo and in cell culture. *Toxicol Sci.* 2007; 98(1): 75-86.
73. Dyer CA. *Heavy metals as endocrine-disrupting chemicals.* Humana Press Inc. 2007; 111–33.
74. Demeneix B, Slama R. Requested by the PETI committee Endocrine Disruptors : from Scientific Evidence to Human Health Protection. [Internet]. 2019. [Citado 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: [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)