

ESTE TRABAJO SE PUBLICÓ EN DOS ENTREGAS

ÚLTIMA PARTE

# Disrupción endócrina: perspectivas ambientales y salud pública

## RESUMEN

Los casos crecientes de disfunciones del aparato reproductivo, tales como disminución de recuento y funcionalidad espermática, pubertad precoz en niños y niñas, el aumento en la aparición de cáncer de mamas, próstata y testículos y de malformaciones asociados con problemas hormonales genera cierta inquietud generalizada. Concomitantemente, se observan casos de alteraciones en la función reproductiva de una creciente cantidad de especies animales, por exposición a sustancias químicas persistentes, como pesticidas, detergentes, dioxinas y furanos. Como respuesta, en las últimas décadas se ha promovido una intensa actividad de investigación que caracteriza a estos compuestos en función de su capacidad de alteración de la homeostasis del sistema endócrino - reproductivo, asignándoles el nombre de disruptores endócrinos. Entre los compuestos disruptores reconocidos, se pueden citar fitoestrógenos, pesticidas organoclorados, alquilfenoles-polietoxilados, clorofenoles, PCBs, ftalatos, estrógenos artificiales, dioxinas, furanos y algunos hidrocarburos policíclicos aromáticos, es decir compuestos que se encuentran presentes en nuestra vida cotidiana. Esta situación comporta un replanteo de los sistemas de regulación y control para las aproximadamente 50.000 nuevas sustancias químicas, muchas de ellas con la capacidad potencial de disrupción. Esto incluye nuevos tests toxicológicos y nuevos objetivos de investigación, replantear la metodología de evaluación de los compuestos químicos y la re-evaluación de los existentes, utilizando como criterio central la estimación de riesgo. A tal efecto, se plantean como ejes centrales: la articulación de una red internacional, con su consecuente base de datos global, el desarrollo y validación de nuevos ensayos biológicos para la detección de compuestos disruptores, y aunar criterios para la caracterización de riesgo y peligro asociado, sobre la base de estudios epidemiológicos.

**Palabras clave:** Disrupción endócrina - Biomarcadores - Salud pública - Contaminantes orgánicos persistentes - Biota - Contaminación ambiental.

Escriben

**Federico Argemi**

Licenciado en Zoología.  
Estudiante de Doctorado  
(FCNyM, UNLP)

**Natalia Cianni**

Médica (UBA)

**Andrés Porta**

Dr. en Bioquímica (UNLP)

*E-mail: [aporta@quimica.unlp.edu.ar](mailto:aporta@quimica.unlp.edu.ar)*

**CIMA, Centro de Investigaciones  
del Medio Ambiente**

Departamento de Química,  
Facultad de Ciencias Exactas,  
Universidad Nacional de La Plata.  
Calle 47 esquina 115.  
Tel. / Fax: 4229329. La Plata.

## SITIOS DE ACCIÓN

Se pueden distinguir cuatro vías principales que describen las vías de acción de un CDE <sup>(12-14,20-22)</sup>:

### 1. Unión y Activación de Receptores Estrogénicos - androgénicos (xenoestrógenos y xenoandrogénos).

Existe una cantidad de receptores estrogénicos en una amplia variedad de tejidos como gónadas, hígado, cerebro y órganos sexuales accesorios. Muchos CDE pueden unirse y activar el receptor estrogénico presentando incluso efectos aditivos y/o sinérgicos con la consecuente acción más prolongada (Figura 3), es el caso del butilbencilftalato y del di-n-butilftalato que aumentan el efecto estrogénico natural. Otros CDE que utilizan esta vía son ejemplos son DDT, dieldrín, endosulfán.

2. Unión sin Activación del Receptor Estrogénico (actúan como antiestrógenos o antiandrogénos). Es el caso de dioxinas y PCBs: Figura 3.

3. Modificación del Metabolismo Hormonal. Los PCBs y algunos pesticidas, como el Lindano y la Atrazina, pueden actuar sobre la ruta metabólica del estradiol, aumentando la concentración plasmática de dicho esteroide, impidiendo su síntesis, aumentando la velocidad de degradación, etc.

4. Modificando el número de receptores hormonales en la célula. El número de receptores hormonales en las células es un mecanismo de control complejo. Un CDE puede reducir o incrementar el número de receptores y, por lo tanto, afectar el estado de respuesta a las hormonas naturales o artificiales.

Más específicamente, se pueden distinguir dos modos de acción de los CDE, denominado a estos compuestos como xenobióticos o xenoestrógenos - xenoandrogénos en base a su mecanismo de acción. En

la Figura 4 se muestra la cascada hormonal producida a lo largo de un eje imaginario trazado desde el hipotálamo hasta la gónada, en ella podemos observar el accionar de las hormonas GnRH (factor liberador de gonadotropinas) que desencadenan la liberación de las hormonas secretadas por la glándula pituitaria (foliculo estimulante y luteinizante) y éstas estimulan a ovario y testículo, produciendo la síntesis de E2 y T, las cuales actuarán sobre los tejidos y órganos blanco <sup>(32,33)</sup>.

Hasta aquí todo compuesto que modifique este proceso natural, estimulando o inhibiendo cualquiera de sus distintas etapas, es considerado en endocrinología toxicológica como un compuesto xenobiótico. Aquellos compuestos que interfieran directamente sobre el accionar de los esteroides sexuales como E2 y T, son denominados xenoestrógenos o xenoandrogénos. En los organismos ovíparos u ovulíparos, aquellos compuestos que estimulen la síntesis y liberación de E2, o bien, mimeticen su accionar (xenoestrógeno) producirán alteraciones en las concentraciones normales de VTG <sup>(26-28)</sup>.

## EFFECTOS SOBRE LA SALUD HUMANA

### Efectos en niños

Los niños son muy vulnerables a los tóxicos. Desde su concepción presentan menor capacidad detoxificante, ingieren más agua y alimento, y consumen más aire en relación con su tamaño que un adulto, encontrándose en un grado mayor de exposición si estos estuvieran contaminados.

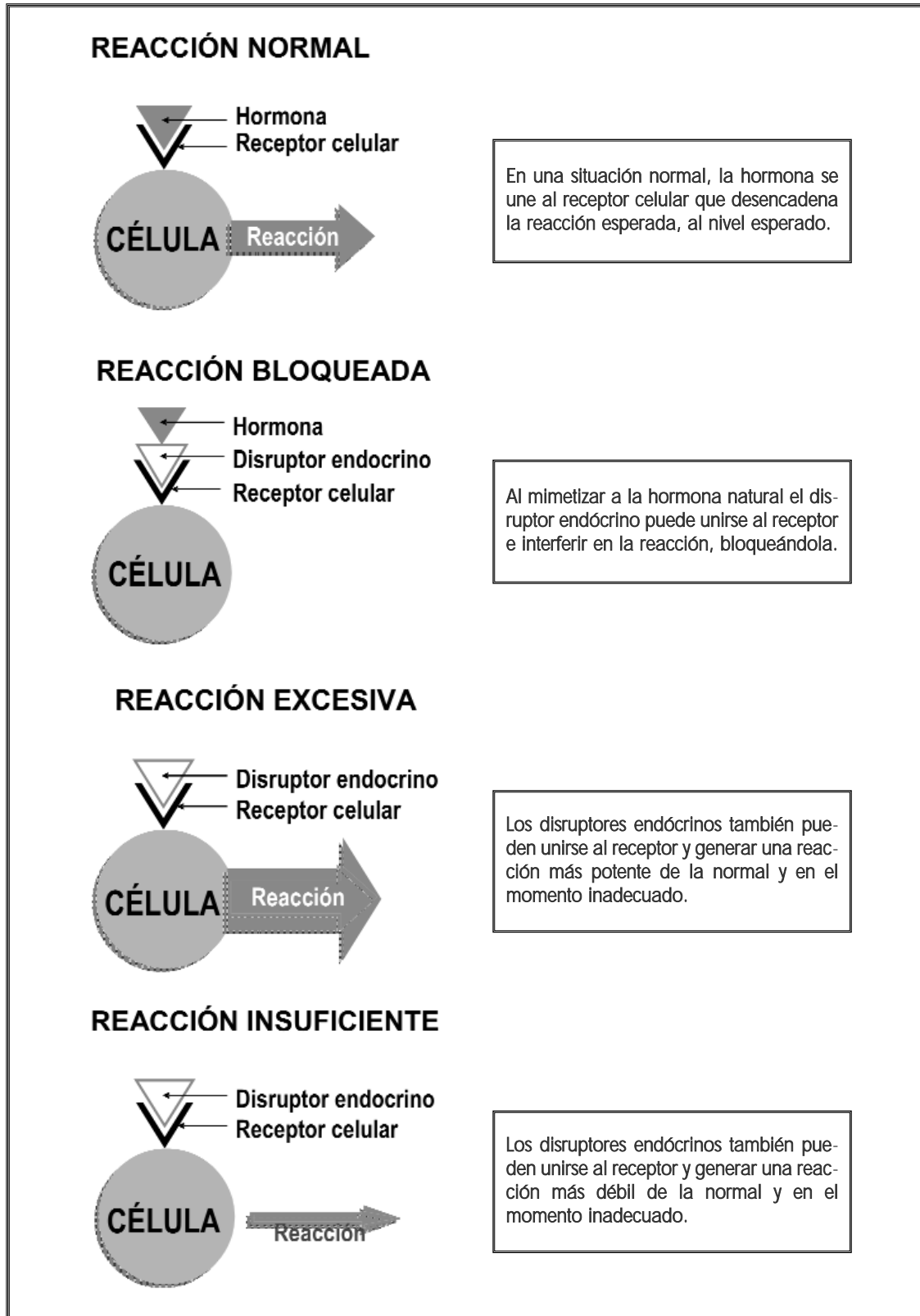
*Exposición transplacentario a CDE y efectos en el desarrollo neonatal*  
Tanto las especies animales como los seres humanos están expuestos

a los disruptores endócrinos. En el hombre, además de la exposición ocupacional, por ejemplo en las áreas de agricultura intensiva donde se prodiga el uso de pesticidas que fácilmente acceden a los trabajadores y a los asentamientos humanos circundantes, se encuentra documentada la exposición de grupos de edad muy particulares y de una profunda preocupación médico-social. Dentro de este contexto, la exposición intrauterina y postnatal se ha denunciado frecuentemente, sobre todo, para aquellas sustancias que se sabe que atraviesan la barrera placentaria o son incorporadas a través de la leche materna. Se ha sugerido que la mayor fuente de exposición del individuo en desarrollo (en la etapa gestacional y en la lactancia) a CDE bioacumulables es a través del contacto materno, quienes actúan como reservorio de estos compuestos <sup>(12-14,34-39)</sup>.

La exposición elevada a CDE también se ha relacionado con una alteración en el peso, la talla y el estado nutricional del recién nacido, tratándose en estos casos de compuesto disruptores de la acción de las hormonas específicas como la somatotropina, los factores de crecimiento asociados a insulina (IGFs) y hormonas tiroideas. También se han descrito asociaciones entre la exposición prenatal a CDE, efectos sobre el desarrollo del sistema nervioso y la exacerbación de prostatitis. Otras observaciones atribuibles a CDE, en particular los compuestos clorados persistentes, consisten en incremento de anomalías seminales, cáncer testicular, criptorquidias conjuntamente con hipospadias, todos ellos defectos ligados probablemente a un origen común durante la embriogénesis. En particular, para la hipospadia, una malformación congénita del meato urinario, en

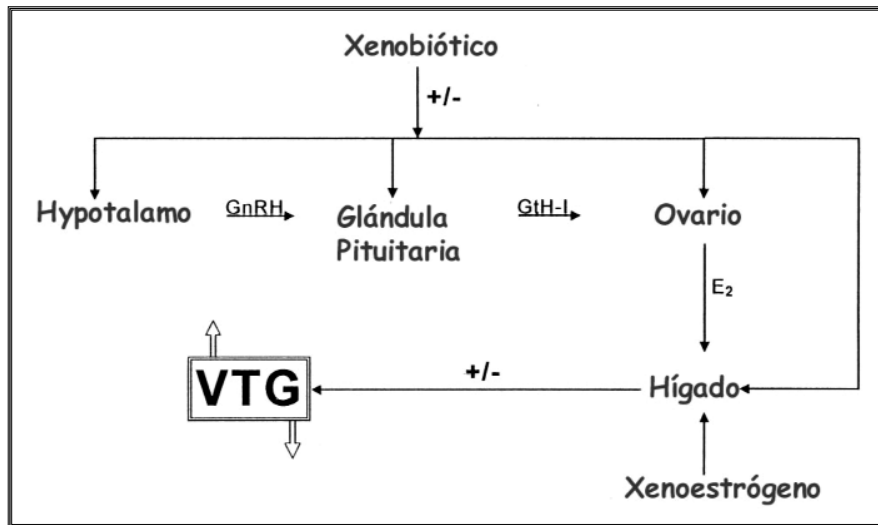
**Figura 3. Mimetizar la acción de hormonas.**

Distintas formas de acción de los disruptores endocrinos, en la unión a los receptores blanco (Modificado de ISTAS 2002)



**Figura 4. Puntos de acción de compuestos xenobióticos y xenoestrógenos.**

Planteados a lo largo del eje neuroendocrino regulador de la síntesis de vitelogenina. (Modificado de Kime et al 1999)



los países desarrollados se ha encontrado un aumento de hasta cinco veces de esta malformación en los últimos 25 años <sup>(12-14,34-39)</sup>.

Otro tipo de efectos asociados con la exposición temprana a ciertos CDE, como pesticidas organoclorados, PCBs y dioxinas, es la producción de cambios profundos y permanentes en el desarrollo del sistema nervioso. Estos cambios pueden llevar a deterioro del rendimiento mental, conjuntamente con alteraciones en el sistema endocrino reproductivo. La exposición a un mismo agente pueden resultar en efectos diferentes en el aprendizaje y la conducta, dependiendo del periodo del desarrollo y del lugar del cerebro donde se estén llevando adelante los procesos de neurodesarrollo en el momento de la exposición <sup>(12-14,34-39)</sup>.

#### Otros efectos

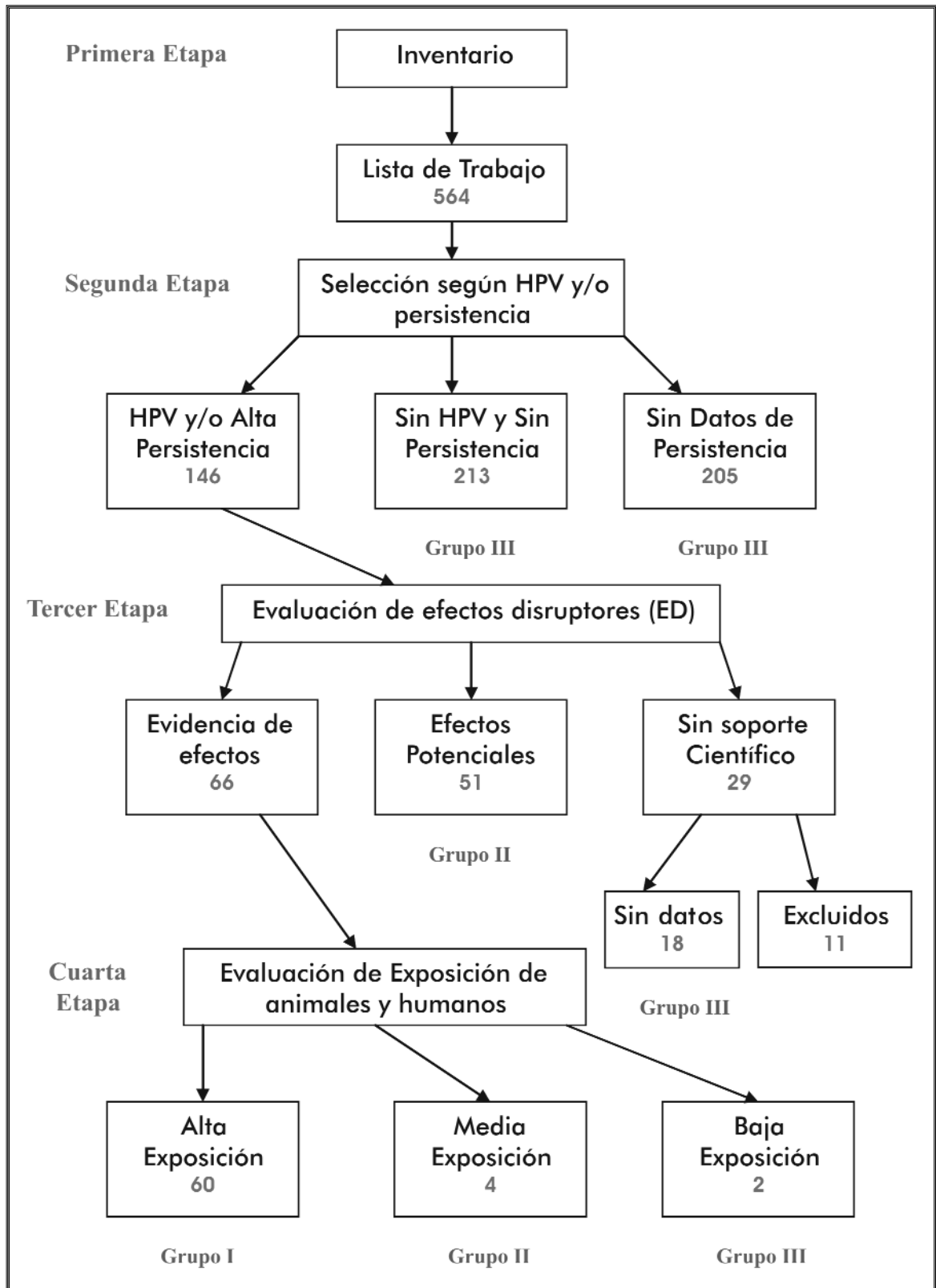
En hijas de mujeres tratadas con DES (dietilestilbestrol) durante el embarazo, se han observado pubertad precoz, cáncer de vagina (células claras) y cervix, y malformaciones de órganos reproductores (útero y cervix). También presentan

mayor riesgo de sufrir abortos espontáneos y partos ectópicos que las mujeres no expuestas. Debe destacarse que esta situación se refiere a una ingesta planificada y controlada (bajo supervisión médica) de sustancias con capacidad de disrupción y no a la exposición a sustancias liberadas al ambiente. Cabe aclarar que las excretas de las pacientes que ingieren DES si pueden considerarse como CDE <sup>(12-14,39,40)</sup>. Se ha descrito que mujeres que padecen endometriosis (tejido endometrial aberrante en diversos sitios de la cavidad pélvica) tienen niveles más elevados de PCBs en la sangre que las mujeres que no la padecen. Consecuentemente, entre el 60 y el 70 por ciento de los embarazos se malogran en la fase embrionaria inicial y otro 10 por ciento termina en las primeras semanas por un aborto espontáneo. Si bien no hay estudios definitivos que demuestren una relación directa entre exposición a PCBs y riesgo de cáncer de mama en humanos, estos CDE serían un factor importante que favorece el desarrollo de este tipo de cáncer, comparados con otros como obesidad, alcoholismo, edad y lactancia <sup>(12-14,39,40)</sup>.

## CONCLUSIONES

Evidentemente el desafío planteado por los CDE incluye la necesidad de incluir nuevos tests toxicológicos y nuevos objetivos de investigación, con referencia específica al desarrollo y crecimiento de las especies, en particular las etapas de mayor riesgo: embrionaria, infancia, embarazo, y a la homeostasis y funcionalidad de los sistemas hormonales, además de una renovada metodología de evaluación de los nuevos compuestos químicos y la re-evaluación de los existentes. Todo esto incide sobre la reglamentación y el comercio internacional, con un diseño y aplicación de sistemas de búsqueda de CDE, fundamentalmente en los países desarrollados. En éstos, asimismo se implementan programas de investigación con objeto de cualificar y cuantificar los efectos adversos sobre la salud humana y animal, generando herramientas de acción para establecer adecuadas medidas de prevención <sup>(2,5-9,17)</sup>. El Comité de Expertos para Toxicología, Ecotoxicología y Medioambiente de la Unión Europea afirma que la disrupción endocrina no es un efecto toxicológico *per se*, como

**Figura 5.** Ejemplo de aplicación de un sistema de Evaluación de Riesgo para 564 compuestos con actividad estrogénica documentada (Unión Europea) (Modificada de Blundell 2003)



pueda ser el cáncer o la alergia, sino una alteración del equilibrio hormonal, que puede o no conducir a una alteración patológica, y consecuentemente, se plantea para su análisis trabajar dentro del paradigma clásico de la estimación del riesgo. En tal sentido, se utilizan como criterios prioritarios: el volumen de producción del compuesto analizado, su persistencia en el ambiente, su biodisponibilidad, su efecto (comprobado o potencial) y su nivel de acción sobre personas o biota en relación con el grado de exposición y la susceptibilidad de los mismos (ver Figura 5).

En tal sentido, en la recientemente celebrada Conferencia de Aronsborg<sup>(41)</sup>, se señalaron cuatro ejes principales:

- a) Definir las prioridades básicas en el marco de efectos biológicos derivados de la exposición a CDE, incluyendo la salud humana,
- b) Articular la tarea constituyendo una red internacional, y generando una base de datos global

c) Revisar y desarrollar nuevos ensayos biológicos para la detección de CDE y métodos de validación  
d) Armonizar criterios para la caracterización de riesgo y peligro asociado a CDE, incorporando endocrinólogos clínicos y desarrollando estudios epidemiológicos, dado que son escasos los estudios humanos sobre base poblacional.

En cumplimiento de estos objetivos, en la actualidad se encuentra en desarrollo el Programa GEDRI<sup>2</sup> (Inventario global de investigaciones en disruptores endócrinos) liderado por los países miembros del OCDE<sup>3</sup>. En cumplimiento de alguno de estos objetivos, en la actualidad se encuentran en desarrollo unos 800 proyectos de investigación y desarrollo<sup>(5-7,12-14,17)</sup>.

Mientras se desarrollan dichos programas y se logra erradicar la incertidumbre e inquietud reinantes, el "principio de precaución" debería ser el principio rector a partir del cual las autoridades ambientales y

sanitarias de los distintos niveles, locales, nacionales e internacionales, adopten las diferentes regulaciones respectivas, teniendo siempre presente que existen grupos para los cuales la exposición es crítica, particularmente madres embarazadas y niños en los períodos prenatal y en la primer etapa de desarrollo, y que el bien que se preserva es muy valioso. De alguna manera, el desafío de los CDE es semejante al planteado por el tabaco, donde luego de décadas de trabajo de científicos y de la administración, fue posible cuantificar la magnitud social del problema. Además, extrapolando esto a los sistemas naturales, las consecuencias posibles son difíciles de evaluar, como espejo para mirarnos tenemos la experiencia reciente de los últimos 50 años, donde los niveles de inversión necesarios para remediar los sitios contaminados superan holgadamente las eventuales ganancias obtenidas en el uso y aplicación de tecnologías de inocuidad no claramente demostrada.

## Agradecimientos

**Federico Argemi** es becario de la Agencia Nacional de Promoción de la Ciencia y la Tecnología.

**Natalia Cianni** es becaria de la Comisión de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC). **Andrés Porta** es investigador de la CIC.

## REFERENCIAS

1. Ankley G.T. & J.P. Giesy. Endocrine disruption in wildlife: a weight-of-evidence perspective. En: Kendall R., R. Dickerson, J. Giesy & W. Suk, editors. Principles and processes for Evaluating endocrine disruption in wildlife. SETAC Press, Pensacola, EE.UU. 1998. Chapter 16.
2. Kendall R.J., A. Brouwer & J.P. Giesy. A risk-based field and laboratory approach to assess endocrine disruption in wildlife. En: Kendall R., R. Dickerson, J. Giesy & W. Suk, editors. Principles and processes for Evaluating endocrine disruption in wildlife. SETAC Press, Pensacola, EE.UU. 1998. Chapter 1.
3. Markaverich B, S. Mani, MA Alejandro, A Mitchell, D Markaverich, T. Brown, et al. A Novel Endocrine-Disrupting Agent in Corn with Mitogenic Activity in Human Breast and Prostatic Cancer Cells. Environmental Health Perspectives, 2002, 110(2): 169-77.
4. Melnick R., Lucier G., Wolfe M., Hall R., Stancel G., Prins G., et al. Summary of the National Toxicology Program's Report of the Endocrine Disruptors Low-Dose Peer Review. Environmental Health Perspectives, 2002, 110(4): 427-31.
5. Olea N., M.F. Fernández, P. Araque, F. Olea-Serrano. Perspectivas en disrupción endocrina. Gaceta Sanitaria, 2002, 16(3):250-56.
6. Blundell T. (Chairman). "Chemicals in Products Safeguarding the Environment and Human" Health twenty-fourth Report. Royal

<sup>2</sup> GEDRI: Global Endocrine Disruptors Research Inventory

<sup>3</sup> OCDE: Organización de Cooperación y Desarrollo Económico. Conformado básicamente por EEUU, Canadá, la Unión Europea y Japón.

- Commission On Environmental Pollution. 2003. 307 pp.
7. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). "Second National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals". Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services. 2003. 257 pp.
8. Swan SH, C. Brazil, EZ. Drobniš, Fan Liu, RL. Kruse, M Hatch, et al. Geographic Differences in Semen Quality of Fertile U.S. Males. *Environmental Health Perspectives*, 2003, 111 (4): 414-420.
9. Crisp TM.(Chair). "Special Report On Environmental Endocrine Disruption: An Effects Assessment And Analysis. Risk Assessment Forum". U.S. Environmental Protection Agency. EPA/630/R-96/012. 1997. 120 pp.
10. Miller WR, Sharpe RM. Environmental estrogens and human reproductive cancers. *Endocrine Related Cancers*, 1998. 5:69-96.
11. Safe SH. Endocrine Disruptors and Human Health--Is There a Problem? An Update. *Environmental Health Perspectives*, 2000, 108:487-93.
12. Olea Serrano N, A. Zuluaga Gómez. Exposición infantil a disruptores endocrinos. *Anales Españoles de Pediatría*. 2001, 54 (1): 58-62.
13. ISTAS. Curso de introducción a los disruptores Endocrinos. Instituto Sindical de Trabajo Ambiente y Salud de España. Madrid. 2002. 23 pp.
14. Porta M, M. Kogevinas, E. Zumeta, J. Sunyer, N. Ribas-Fitó. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gaceta Sanitaria*, 2002, 16(3):257-66.
15. Mori C, M. Komiyama, T. Adachi, K. Sakurai, D. Nishimura, K. Takashima, et al. Application of Toxicogenomic Analysis to Risk Assessment of Delayed Long-Term Effects of Multiple Chemicals, Including Endocrine Disruptors in Human Fetuses. *Environmental Health Perspectives*, 2003, 111:803-09
16. Brody JG., A. Aschengrau, W. McKelvey, RA. Rudel, CH. Swartz, T. Kennedy. Breast Cancer Risk and Historical Exposure to Pesticides from Wide-Area Applications Assessed with GIS. *Environmental Health Perspectives*, 2004, 112 (8): 889-97.
17. BKH, Consulting Engineers. Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption - preparation of a candidate list of substances as a basis for priority setting. FINAL REPORT. MO355008/1786Q/10/11/00, EUROPEAN COMMISSION DG ENV. 2000. 35 pp.
18. UNEP (Programa Ambiental de las Naciones Unidas). Convención de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes, Mayo 2001. Disponible en: <http://www.pops.int> - <http://www.chem.unep.ch/pops/>
19. Oberdorster E. & A.O. Chee. Gender benders at the beach: endocrine disruption in marine and estuarine organisms. *Annual Review ET&C*, 2000, 20(1): 23-36.
20. Fox JE, M. Starcevic, PE. Jones, ME. Burow, JA. McLachlan. Phytoestrogen Signaling and Symbiotic Gene Activation Are Disrupted by Endocrine-Disrupting Chemicals. *Environmental Health Perspectives*, 2004, 112 (6):672-77.
21. Tabb MM., V. Kholodovych, F. Grün, C. Zhou, WJ. Welsh, B. Blumberg. Highly Chlorinated PCBs Inhibit the Human Xenobiotic Response Mediated by the Steroid and Xenobiotic Receptor (SXR). *Environmental Health Perspectives*, 2004, 112 (2):163-69.
22. Shugart LR. Molecular markers to toxic agents. En: Newman CM & Jagoe CH, Editors, "Ecotoxicology. A Hierarchical Treatment". Lewis Publishers, New York, 1996, Capitulo 5.
23. Goodbred SL, Gilliom RJ, Gross TS, Denslow NP, Bryant WL, Schoeb TR. Reconnaissance of 17 $\beta$ -estradiol, 11- ketotestosterone, vitellogenin, and gonad histopathology in common carp of United States streams: potential for contaminant induced endocrine disruption. U. S. Geological Survey Open-File, Report nr 96-627, Sacramento. 1997. 47 pp.
24. Schmitt C. J. and Dethloff G. M., Eds. Biomonitoring of Environmental Status and Trends (BEST) Program: selected methods for monitoring chemical contaminants and their effects in aquatic ecosystems. U.S. Geological Survey, Biological Resources Division, Columbia, Information and Technology Report USGS/BRD-2000--0005. 2000. 81 pp.
25. Solé M., Raldua D., Piferrer F., Barcelo D., Porte C. Feminization of wild carp, *Cyprinus carpio*, in a polluted environment: plasma steroid hormones, gonadal morphology and xenobiotic metabolizing system. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 2003, 136:145-56.
26. Blázquez M., Bosma P.T., Fraser E.J., Van Look K.J.W., Trudeau V.L. Fish as models for the neuroendocrine regulation of reproduction and growth. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 1998, 119: 345-64
27. Denslow N.D., Chow M.C., Kroll K.J. and Green L. Vitellogenin as a Biomarker of Exposure for Estrogen or Estrogen Mimics. *Ecotoxicology*, 1999, 8:385-98
28. Kime D.E., Nash J.P., Scott A.P. Vitellogenesis as a biomarker of reproductive disruption by xenobiotics. *Aquaculture*, 1999, 177:345-52.
29. OCDE, 2001. Draft Detailed Review Paper: Appraisal of Test Methods for Sex Hormone Disrupting Chemicals. Available on: [www.oecd.org/dataoecd/58/28/1898477.doc](http://www.oecd.org/dataoecd/58/28/1898477.doc)
30. Kime D.E. and Nash J.P. Gamete viability as an indicator of reproductive endocrine disruption in fish. *The Science of the Total Environment*, 1999, 233:123-29
31. Schreck C.B., Contreras-Sanchez W., Fitzpatrick M.S. Effects of stress on fish reproduction, gamete quality, and progeny. *Aquaculture*, 2001, 197:3-24
32. Yaron Zvi. Endocrine control of gametogenesis and spawning induction in the carp. *Aquaculture*, 1995, 129: 49-73
33. Nagahama Y. 17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -Dihydroxy-4-pregnen-3-one, a maturation-inducing hormone in fish oocytes: Mechanisms of synthesis and action. *Steroids*, 1997, 62:190-96
34. Campoy Folgado C., M. Jiménez-Torres, I. Machado, P. Sierra, J.M. Fernández, M.F. Olea, et al. Paso transplacentario de disruptores endocrinos y desarrollo neonatal. Comunicación oral en el XXVI Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. *Anales de Pediatría*, 2004, Vol. 60, Suplemento 2: 93.
35. Matlai P, Beral V. Trends in congenital malformations of external genitalia. *Lancet*, 1985, 1 (8420):108.
36. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Gierwerman A, Grandjean P, Guillelte LJ Jr et al. Male Reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environmental Health Perspectives*, 1996, 104 (4):741-803.
37. Silver R. What is the etiology of hypospadias? A review of recent research. *Del Med J* 2000; 72 (8):343-47.
38. Olea N., Pazos P, Expósito J. Inadvertent exposure to xenoestrogens. *Eur. J. Cancer Preven*, 1998, 7:17-23.
39. Center for Disease Control. Leading major congenital malformations among minority groups in the United States, 1981-1986. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988, 37:17-24.
40. Lucena RA, Allam M F., Costabeber I H., Villarejo M L., Navajas J. Breast cancer risk factors: PCBs congeners. *Eur J Cancer Prev*. 2001 Feb;10 (1):117-19
41. EWED 2001. European Workshops on Endocrine Disrupters. Junio 18-20, 2001; Aronsborg, Sweden. European Commission.