

ESTE TRABAJO SE PUBLICA EN DOS ENTREGAS

Disrupción endócrina: perspectivas ambientales y salud pública

PRIMERA PARTE

La exposición involuntaria a sustancias químicas persistentes como pesticidas, detergentes, dioxinas o furanos promueve una intensa actividad de investigación por parte de los científicos ante el aumento de la aparición de cáncer o malformaciones que alteran tanto la función reproductiva humana como a una creciente cantidad de especies animales.

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

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.



INTRODUCCIÓN

La descripción de alteraciones en la función reproductiva de una cantidad creciente de especies animales, junto a la demostración de la exposición humana y animal a sustancias químicas con actividad hormonal, principalmente estrogénica, dio lugar hace dos décadas a lo que se conoce hoy día con el nombre de "disrupción endócrina". Este fenómeno suele ir acompañado de disfunciones del aparato reproductor, neoplasias, malformaciones, algunas formas de neurotoxicidad o una disminución de la respuesta inmune. La evidencia de esta asociación, demostrada en la vida salvaje, ha dado lugar a la interpretación general de un fenómeno de interferencia de estos compuestos con la homeóstasis hormonal ⁽¹⁻⁸⁾.

A nivel de la salud pública, en las últimas cuatro décadas se han observado fenómenos relacionados con problemas en el sistema endócrino-reproductivo, tales como disminución de recuento y funcionalidad espermática y aumento en la aparición de cáncer de mamas, próstata y testículos (Tabla I). En particular, en niños, pueden citarse alteraciones de ciertas funciones comportamentales y cognitivas, bajo peso al nacer y pubertad precoz. Sin embargo, mientras que se cuenta con abundante información de exposición de individuos o poblaciones a compuestos con propiedades disruptoras, por ejemplo la mayoría de los ciudadanos europeos tienen niveles detectables de algún compuestos disruptores endócrinos (CDE) en el organismo, las evidencias de una asociación

Tabla I (modificada de ISTAS 2002 y Olea et al 2002). Posibles efectos sobre la salud humana de los disruptores endocrinos.

MUJERES	HIJAS	HIJOS	HOMBRES
Cáncer de mama	Pubertad precoz	Criptorquidia o no descenso testicular.	Cáncer de testículo
Endometriosis	Cáncer vaginal	Hipospadias	Cáncer de próstata
Muerte embrionaria y fetal	Mayor incidencia de cánceres	Reducción del recuento espermático	Reducción del recuento espermático
Malformaciones en la descendencia	Deformaciones en órganos reproductores	Disminución del nivel de testosterona	Reducción de calidad del esperma
	Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central	Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central	Disminución del nivel de testosterona
	Bajo peso de nacimiento	Bajo peso de nacimiento	Modificaciones de concentraciones de hormonas tiroideas
	Hiperactividad	Hiperactividad	
	Problemas de aprendizaje	Problemas de aprendizaje	
	Disminución del coeficiente de inteligencia y de la comprensión lectora	Disminución del coeficiente de inteligencia y de la comprensión lectora	

entre exposición y enfermedad todavía son controvertidas ^(2,9-16).

Los CDE son sustancias químicas, naturales o artificiales, exógenas al organismo que tienen la capacidad de alterar la homeostasis del sistema endócrino-reproductivo. Debido a que los valores de hormonas cir-

culantes varían en función de la edad, sexo o momento de la medición, cualquier intento de estimación precisa de las consecuencias de exposición a los CDE debe tener presente el patrón hormonal de cada especie. Entre las razones que hacen difícil establecer una relación de causalidad exposición-manifes-

tación se pueden citar la universalidad de la exposición, la complejidad de los mecanismos de acción de los CDE sobre los distintos órganos blanco, la separación temporal entre la exposición y la manifestación patológica y el desconocimiento del efecto combinado de estas sustancias químicas ^(2,5-7,10,17).

Tabla II (modificada de ISTAS 2002 y Olea 2002). Compuestos plaguicidas listados en el censo Europeo de Disruptores Endócrinos.

	Producción	Persistencia	Categoría ^a	Grupo ^b
Carbendazima	*		2	II
Aldrín		*	2	II
Clordano		*	1	I
Dieldrín		*	2	II
Endosulfán	*	*	2	II
Endrín		*	2	II
Kepona		*	1	I
Mirex		*	1	I
Toxafeno		*	1	I
Nonaclor		*	3	III
2,4 D	*		2	II
Procloraz	*		2	II
DDT		*	1	I
Dicofol	*		2	II
Iprodiona	*		2	II
Vinclozolina	*		1	I
Maneb	*		1	I
Metam sódio	*		1	I
Tiram	*		1	I
Zineb	*		1	I
Ziram	*		2	II
Lindano	*		1	I
Diuron	*		2	II
Linurón	*		1	I
Diazinón	*		2	II
Dimetoato	*		2	II
Fentión	*		3	III
Malatión	*		2	II
Paratión	*		2	II
Aminotriazol	*		1	I
Atrazina	*		1	I
Simazina	*		2	II
Triadimefón	*		2	II
Alacloro	*		1	I
Dibromoetano	*		3	III
Heptacloro		*	2	II
Bromometano	*		2	II
Nitrofenol	*		1	II
Paracuat	*		3	III
Propanil	*		2	II

HPV: Volumen de Producción superior a 1000 Tm/Año

* Sí. **a** Categoría 1: Evidencia de Disrupción Endócrina; Categoría 2: Sospecha de Disrupción Endócrina; Categoría 3: Sin datos. **b** Grupo I: Alto nivel de Exposición a Animales y Humanos; Grupo II: Nivel medio de Exposición; Grupo III: Bajo nivel de Exposición o Ausencia de Datos.

En la actualidad se conocen unos 45 compuestos con propiedades disruptoras confirmadas, y unos 600 considerados potenciales disruptores endócrinos, los cuales han sido introducidos en los circuitos ambientales y están presentes en nuestra vida cotidiana (Tablas II y III). En ge-

neral se trata de sustancias lipofílicas, persistentes y bioconcentrables.

Como tales, suelen encontrarse en alimentos ricos en grasas, en particular aquellos elaborados a partir de grasas animales recicladas.

Entre los CDE naturales más importantes se pueden mencionar las feromonas y los fitoestrógenos, como por ejemplo isoflavonas y lignanos, presentes en la soja y otras legumbres. Entre los CDE artificiales encontramos insecticidas, muchos de ellos de uso doméstico, como el

¹ DDT: Diclorodifeniltricloroetano; DES: dietilestilbestrol; HAPs: Hidrocarburos aromáticos policíclicos; PCBs: Bifenilos policlorados.

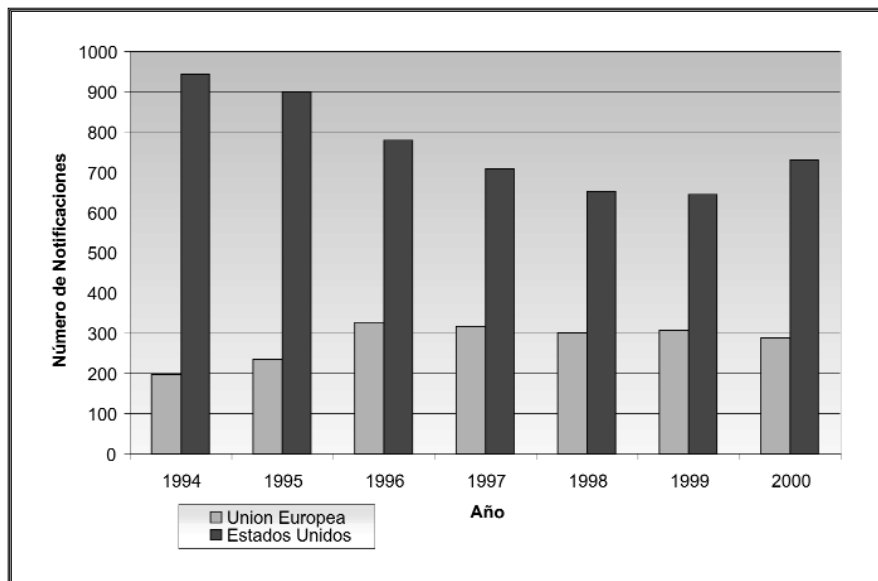
Tabla III. Compuestos Industriales listados en el censo Europeo de Disruptores Endócrinos.

	Producción	Persistencia	Categoría ^a	Grupo ^b
Estireno	*		1	I
Octaclorostireno		*	3	III
Clorofenoles	*		2	II
Hexaclorobenceno	*		1	I
Alquilfenoles	*		1	II
Bis-2-etilhexiladipato	*		3	III
Ftalatos	*		1,2,3	I,II
Bisfenol A	*		1	I
Epiclorohidrin	*		3	III
Difenil	*		3	III
o-fenilfenol	*		2	II
PCB		*	1,2,3	I,II
PBB		*	1,2	I,II
Naftol	*	*	3	III
Dioxinas		*	1	I
Furanos		*	1,2	I,II
TBT	*		1	I,II
3,4-Dicloroanilina	*		1	I
4-Nitrotolueno	*		1	III
Benzofenona	*		3	III
Disulfuro de Carbono	*		2	II
Dimetilformamida	*		3	III
Etilenglicol	*		3	III
Percloroetileno	*		2	II
Fenol	*		3	III
Resorcinol	*		1	I
Acetato de Vinilo	*		3	III
Metales	*		3	III

HPV: Volumen de Producción superior a 1000 Tm/Año

* Sí. **a** Categoría 1: Evidencia de Disrupción Endócrina; Categoría 2: Sospecha de Disrupción Endócrina; Categoría 3: Sin datos. **b** Grupo I: Alto nivel de Exposición a Animales y Humanos; Grupo II: Nivel medio de Exposición; Grupo III: Bajo nivel de Exposición o Ausencia de Datos.

Figura 1. Notificación de sustancias nuevas en la Unión Europea (EU) y EEUU (US) a partir e 1994 (modificado de Blundell 2003).



DDT¹ y metabolitos, el aldrin y el paratión; funguicidas (mancozeb, zineb), moluscocidas (tributilestaño) y herbicidas (atrazina, trifluoralin). Además pertenecen a este grupo sustancias de uso cotidiano en el hogar o la industria como alquilfenoles (tenso-activos neutros en artículos de limpieza y en ciertos alimentos elaborados), PCBs (lubricantes y aisladores en transformadores), ftalatos (componentes de plásticos blandos en juguetes infantiles), bisfenol-A (policarbonatos y resinas epoxi, en mamaderas transparentes y envases de alimentos, respectivamente), estrógenos artificiales como el DES (anticonceptivo), componentes de los filtros UV en cremas (3 benzofenona) y contaminantes ambientales como las dioxinas, los furanos y ciertos HAPs. Muchos de estos CDE artificiales forman parte de los denominados "Contaminantes orgánicos persistentes" sobre los cuales a partir la Convención de Estocolmo existe el compromiso internacional de restringirlos o erradicarlos ^(2,12-14,17-21).

Se trata de un problema emergente de salud ambiental que cuestiona los fundamentos del control y la regulación de uso de compuestos químicos. Más aún, cuando hay entre 60.000 y 100.000 sustancias a ser testeadas, y el número sigue creciendo (Figura 1).

En tal sentido, se hace necesario replantear la estrategia utilizada para la evaluación de efectos biológicos en sustancias químicas, incorporando la evaluación de la capacidad disruptora, de manera de

adoptar medidas de protección del medio ambiente y la salud pública.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

En primer lugar, se deben realizar estudios en condiciones controladas de laboratorio, de manera de establecer el accionar de las sustancias sospechadas como CDE, sobre diversos organismos. Seguido esto, debe estudiarse el funcionamiento de los compuestos sospechados en condiciones naturales.

Generalmente combinando las mediciones de la concentración del compuesto en los organismos (tejidos, sangre, orina), las mediciones en el medio (agua, sedimentos, suelos) y la recopilación de información referida a biomarcadores ^(2,5-9,22,23).

Se han propuesto tres tipos de biomarcadores, los biomarcadores de exposición, haciendo referencia a la cuantificación de CDE y a la interacción de cualquiera de ellos con células o moléculas blanco, que puedan ser identificados y cuantificados en un compartimiento corporal determinado. Por otra parte, los biomarcadores de susceptibilidad los que definen la capacidad del organismo, inherente o adquirida, para adaptarse a la exposición a CDE. Y por último, los biomarcadores de efecto, definiéndose en términos de la alteración hormonal, bioquímica o fisiológica cuantificable, con respecto a los niveles naturales, y dependiendo de su magnitud, pro-

duzcan un efecto adverso o un signo de enfermedad ^(5-9,22).

Entre los puntos finales bioquímicos (biomarcadores) que se aplican en estudios de disrupción endócrina, se pueden citar:

- Determinaciones de los niveles hormonales propios de cada especie: gónadotrofinas (GnRH), folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH), 17 β -estradiol (E2), testosterona (T), entre otros ^(4,22-24).

- Niveles de proteínas asociadas con compuestos estrogénicos, como por ejemplo la glicofosfolipoproteína VTG que se expresa en vertebrados no vivíparos ⁽²⁴⁻²⁸⁾.

- Sistemas que asocian la respuesta específica a estrógenos con sistemas señaladores como el sistema de expresión de luciferasa (ERE/Gal4), el ensayo de crecimiento de levaduras estrógeno inducibles, el ensayo de estrogénicidad E-Screen para la medida de la carga estrogénica total efectiva (TEXB), que asigna un valor de estrogénicidad a las muestras biológicas (tejido adiposo, sangre, leche materna, placenta, etc.) como biomarcador de exposición y de efecto ^(2,5,6,19).

Complementariamente, y en particular desde la perspectiva de la salud pública, existe todo otro grupo de ensayos que originalmente fueron diseñados y estandarizados para estudios toxicológicos de tipo clásico, que pueden dar cuenta de algunos efectos adversos relacionados, por ejemplo los bioensayos de toxicidad aguda, subcrónica y cróni-

ca, ensayos de teratogenicidad y de funcionalidad reproductiva y de mutagenicidad, complementados con estudios histopatológicos. En la actualidad se plantean incorporar puntos adicionales como citología vaginal, desarrollo y funcionalidad espermática, monitoreo hormonal, desarrollo físico, modificaciones en el comportamiento, estudios detallados de órganos sexuales accesorios y estudios en líneas celulares específicas, de animales o humanas. Todos estos ensayos, su complementación y su significancia, se encuentran en franco estado de desarrollo y validación ^(11-14,29).

La existencia de correlación entre los datos recolectados permiten determinar si la exposición a un determinado compuesto presenta un riesgo no admisible que ponga en peligro la supervivencia de la especie. Aún conociendo todo aquello relacionado con los efectos biológico de CDE sobre humanos y animales, es necesario conocer detalladamente las distintas vías de exposición ambientales de manera de evaluar riesgos asociados y adoptar medidas de prevención ^(2,5-9,19,22-24).

El estudio de los efectos derivados de la exposición a CDE presenta varios desafíos:

- En primer lugar hay una gran variedad de compuestos químicos (heterogeneidad) que actúan como CDE.
- Las distintas vías involucradas entre fuente y exposición son muchas

y complejas. Así, por ejemplo, si bien los pesticidas órganoclorados no se usan más en EE.UU., siguen circulando en el ambiente (aire, aguas, suelos) y por ejemplo siguen generando efectos adversos en los grandes lagos ^(2,8,19).

- Muchos de los CDE son persistentes y se bioacumulan en los tejidos. Además suelen presentar un largo período de latencia entre la exposición y la expresión del efecto biológico, así por ejemplo la exposición fetal durante el embarazo, aún en repetidos períodos cortos a CDE, puede manifestar sus efectos recién en la pubertad ^(5-9,14-16).

- Sitios fuertemente contaminados actúan como reservorios y fuentes de redistribución de CDE ^(5-9,16,17).

DISRUPCIÓN ENDÓCRINA EN ANIMALES SILVESTRES

La Endocrinología ha tomado en los últimos tiempos un fuerte impulso como ciencia aplicada a los estudios ecofisiológicos dada una creciente evidencia de que muchos compuestos químicos naturales o no, pueden producir una disfunción reproductiva, alterando el funcionamiento normal del sistema endócrino en las poblaciones naturales.

Una de las bases fundamentales para el estudio de CED en diversos organismos silvestres, se basa en

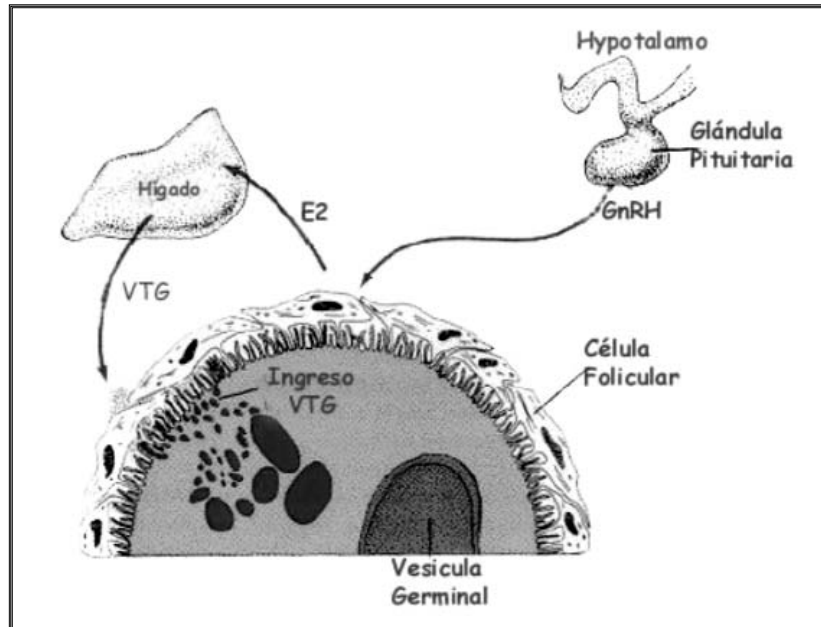
que los sistemas hormonales son similares en todos los vertebrados, si bien existen diferencias entre los organismos tetrápodos y los peces. La primera radica en que estos últimos no poseen un sistema porta sanguíneo a nivel hipotálamo-hipofisal. Otra importante diferencia consiste en la presencia de 11 keto-testosterona en peces como principal andrógeno, homologable a la dihidroxi-testosterona en tetrápodos y humanos ^(28,30,31).

Las posibles alteraciones reproductivas pueden evidenciarse por una potencialización de los caracteres sexuales propios (aumento de testosterona en machos, o bien 17-β Estradiol en hembras), procesos de feminización de machos o masculinización en hembras, u organismos sexualmente indiferenciados o comúnmente llamados intersexo.

Diferentes contaminantes pueden tener efectos de tipo androgénico o estrogénico sobre los organismos. Estas alteraciones no sólo son producidas a nivel gónadal, sino que pueden afectar en los distintos niveles del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, de acuerdo al mecanismo de acción del CDE considerado ^(23,25,28).

Entre los biomarcadores que han sido tomados en cuenta para estudios de Disrupción endócrina en organismos silvestres, se pueden destacar: alteraciones en la aromataza Citocromo P-450, alteración de los órganos reproductores (ovario-testículo), así como malformaciones e inviabilidad de las

Figura 2. Formación y acumulación de vitelogenina.
 Las hormonas GnRH estimulan la síntesis de E2 a nivel del ovario, esta es liberada al torrente sanguíneo, estimulando las síntesis de VTG a nivel hepático



gametas (óvulos-espermatozoides), y destacando un método muy particular utilizado solo para organismos ovíparos u ovíparos, mediante la determinación cuantitativa de la vitelogenina (VTG), siendo esta una fosfolipo-glico proteína sérica (300-600 kDa nativa) precursora de la formación de la yema del huevo. Como se esquematiza en la Figura 2: la síntesis de VTG es producida por la estimulación de receptores estrogénicos hepáticos, por la ac-

ción de la hormona 17-β Estradiol (E2), o bien por compuestos xenoestrógenos. Tanto machos como hembras, he incluso juveniles inmaduros, poseen dichos receptores, pero en condiciones normales solo las hembras son capaces de producirla. La síntesis de VTG en machos o juveniles, o incluso en hembras no-vitelogénicas, provee un bioindicador de exposición a disruptores ambientales ^(22,27,28).



NdR La segunda parte de éste artículo será publicado en el próximo número de La revista del ITAES: volumen 8 n° 2