

IMPACTOS EN LA SALUD Y EL MEDIO AMBIENTE. ACTUALIZACIÓN DEL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO

Ponente: *Nicolás Olea*

Lab. Investigaciones Médicas. Hospital Clínico. Universidad de Granada

El término disruptor endocrino sirve para definir a cualquier compuesto químico, contaminante medio ambiental, que una vez incorporado a un organismo vivo afecta al equilibrio hormonal. Aunque cualquier sistema hormonal puede verse implicado, la información disponible sobre la disrupción hormonal causada por los agonistas-antagonistas de las hormonas sexuales femeninas o estrógenos, es cualitativa y cuantitativamente muy superior (Olea y cols., 1999).

Las pautas de presentación de los efectos causados por los disruptores endocrinos varían de una especie a otra y son específicas de cada sustancia química. No obstante, pueden formularse algunas premisas generales (Statement, 1999):

- I. Los efectos de los disruptores endocrinos pueden ser distintos sobre el embrión, el feto o el adulto,
- II. Los efectos se manifiestan con mayor frecuencia en la descendencia que en el progenitor expuesto;
- III. El momento de la exposición en el organismo en desarrollo es decisivo para determinar el carácter, la gravedad y su evolución., iv) Aunque la exposición crítica tenga lugar durante el desarrollo embrionario, las manifestaciones pueden no ser evidentes hasta la madurez del individuo.

La capacidad de contaminantes medio ambientales, en general, para interferir en la función endocrina fue establecida hace más de 30 años cuando se describió la caída en la población de pájaros piscívoros en los Estados Unidos debido a los graves problemas reproductivos provocados por el DDE, un metabolito del pesticida organoclorado DDT. Otras observaciones medioambientales relacionadas con la exposición masiva de poblaciones animales han ayudado a entender el problema de la disrupción hormonal. Algunos ejemplos son:

- I. La población de caimanes del lago Apopka en Florida que resultaron expuestos al pesticida dicofol/keltano,
- II. Los desórdenes de expresión del fenotipo sexual en peces de ríos ingleses y canadienses expuestos a los alquilfenoles utilizados, entre otros usos, como surfactantes y detergentes,
- III. La masculinización de gastrópodos y moluscos en aguas marítimas de Galicia, Cataluña o Huelva/Faro y que se asocia con la exposición a tributilestaño y otros derivados utilizados como antialgas en pinturas marítimas.

La década de los 90 significó un cambio radical en la aproximación conceptual de la comunidad científica al tema de la exposición humana y los efectos sobre la salud de los disruptores endocrinos. De una parte por el descubrimiento de nuevos disruptores endocrinos que se corresponden, hoy día, tanto con compuestos organohalogenados –bromados y clorados—como con sustancias químicas de estructura molecular muy diversa que están siendo utilizados en muchos productos con empleo en muy variadas actividades de la vida moderna.

Por ejemplo, el grupo de los alquilfenoles es bien conocido tras las publicaciones de principios de los 90 que demostraban la estrogenicidad del p-nonilfenol y señalaban su presencia como aditivo del plástico poliestireno, como componente de los detergentes industriales, como inerte en la formulación de pesticidas y como espermicida, entre sus aplicaciones farmacológicas. El descubrimiento de la estrogenicidad de los alquilfenoles fue seguido de la demostración, en 1993, de un caso similar de contaminación por material plástico, en este caso el policarbonato, cuyo monómero base resultó ser el bisfenol-A. El bisfenol-A está presente en las latas de conserva con recubrimiento interior de resina epóxi, los selladores dentales, los biberones de policarbonato y los pegamentos de dos componentes. Bisfenol-A, al igual que nonilfenol, es un mimetizador de los estrógenos naturales.

Publicaciones aún más recientes han expandido la lista de los *nuevos* disruptores endocrinos, que incluye ahora compuestos con múltiples aplicaciones como los ftalatos, los parabens y los retardantes de la llama. Es previsible el crecimiento de esta lista, ya que:

- I. El número de sustancias químicas investigadas en cuanto a su toxicidad hormonal es mínimo, si se tiene en cuenta el gran número de compuestos químicos sintetizados por la industria;
- II. Las actividades hormonales investigadas se han limitado a la aplicación de unos pocos tests de estrogenicidad y androgenicidad y no se ha incluido aún la investigación sistemática de efectos sobre otros sistemas hormonales como tiroides, suprarrenales, etc..

Además, en estos diez últimos años nuevos estudios intentan asociar exposición a disruptores endocrinos y enfermedad. Pero si es difícil probar la asociación entre hormonas naturales y el desarrollo de una determinada enfermedad tumoral, aún más lo es el establecer cómo los xenoestrógenos, por ejemplo, pueden encontrarse en la base del proceso de transformación maligna y crecimiento tumoral. Algunas de las dificultades que se encontrarán para establecer esta asociación son:

- I. La baja potencia hormonal de los xenoestrógenos,
- II. La variedad en cuanto a su naturaleza y estructura química dificulta su identificación y fuente de exposición,
- III. La posibilidad de que los efectos combinados puedan ser críticos para ejercer un efecto hormonal y la falta de disponibilidad de métodos para evaluar tales efectos,
- IV. La incertidumbre que rodea al efecto de estos compuestos químicos que varía dependiendo del órgano diana y de las circunstancias de la exposición.

Característica común a los disruptores endocrinos organoclorados es su liposolubilidad, lo que favorece que estos compuestos químicos sean bioacumulados en el tejido adiposo. Por esta razón, algunos estudios epidemiológicos han tratado, con mayor o menor éxito, establecer una asociación entre la exposición a pesticidas organoclorados bioacumulables y el riesgo de padecimiento de cáncer de mama (Fernández y cols, 1998). Apoyados en observaciones previas (Para una revisión ver Helzlsouer y cols., 1999), varios estudios de grandes series de pacientes fueron sucesivamente desarrollados en New York (1993), San Francisco (1994), Vietnam (1997), varios países de Europa, entre ellos España (1997), México (1997), Dinamarca (1998) y US/Washington (1999). Los resultados de estos trabajos son muy dispares. Algunos de los estudios han asignado un papel al DDT en el riesgo de cáncer de mama (Wolff y cols, 1995), mientras que la mayor parte de los trabajos han fallado en el establecimiento de tal asociación. En otros casos el riesgo de enfermedad tumoral se ha asociado con la presencia de otros pesticidas distintos del DDT, como es el caso del dieldrín (Hoyer y cols., 1998) o del mirex (Moysich y cols. 1998).

Hoy día se presume que el efecto disruptor endocrino puede manifestarse a través de efectos más sutiles como pudieran ser ciertos fracasos funcionales en sistemas dependientes de las hormonas. Por esta razón, se está prestando especial atención a la exposición intrauterina, que podría alterar en el embrión-feto expuesto el desarrollo normal aunque sus consecuencias no se manifiesten clínicamente hasta la pubertad o la edad adulta. De hecho, criptorquidia o no descenso testicular, calidad seminal,

pubertad precoz y problemas en el rendimiento intelectual encabezan los objetivos de investigación de numerosos grupos de Europa y EE.UU.

BIBLIOGRAFÍA:

Fernández MF. y cols. Estrogens in the Environment: is there a breast cancer connection?. *Cancer J.*11:11-17, 1998

Hoyer AP. y cols. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 352:1816-1820, 1998

Moysich KB, y cols.: Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 7:181-188, 1998

Olea N, y cols. Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. *Toxicol. Industrial Health* 15: 151-158, 1999

Statement from the work session on health effects of contemporary-use pesticides: the wildlife/human connection. *Toxicol Industrial Health* 15:1-5, 1999

Wolff MS, y cols Blood levels of organochlorines residues and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 85:648-652, 1993