

# Los disruptores endocrinos y su efecto sobre la Salud

**Autor:** Palacio Roda, Mayte (Graduada en Enfermería).

**Público:** Estudiantes de grado de Enfermería. **Materia:** Endocrinología. **Idioma:** Español.

**Título:** Los disruptores endocrinos y su efecto sobre la Salud.

## Resumen

Los disruptores endocrinos son sustancias capaces de alterar el normal funcionamiento del sistema hormonal, por ello, pueden provocar diferentes efectos adversos sobre las personas principalmente a nivel metabólico y reproductivo. Estas sustancias se encuentran presentes a nivel mundial en muchos objetos de uso cotidiano. Una de sus principales características es su curva de toxicidad, diferente a la de otras sustancias, lo que dificulta su estudio. En este trabajo nos hemos centrado en el Bisphenol-A, por ser uno de los más presentes a nivel mundial y hemos desarrollado tres trabajos que demuestran los efectos que este produce en la salud humana.

**Palabras clave:** "disruptores endocrinos", "bisphenol-A", "disruptores endocrinos y salud reproductiva", "disruptores endocrinos y metabolismo", "dosis y mecanismo de acción de los disruptores endocrinos".

**Title:** Endocrine disruptors and their effect on Health.

## Abstract

Endocrine disruptors are substances capable of altering the normal functioning of the hormonal system, therefore, they can cause different adverse effects on people mainly at the metabolic and reproductive level. These substances are present worldwide in many everyday objects. One of its main characteristics is its toxicity curve, different from that of other substances, which makes its study difficult. In this work we have focused on Bisphenol-A, for being one of the most present worldwide and we have developed three works that demonstrate the effects that this produces on human health.

**Keywords:** "Endocrine disruptors", "bisphenol-A", "endocrine disruptors and reproductive health", "endocrine disruptors and metabolism", "dose and mechanism of action of endocrine disruptors".

Recibido 2018-08-22; Aceptado 2018-08-31; Publicado 2018-09-25; Código PD: 099110

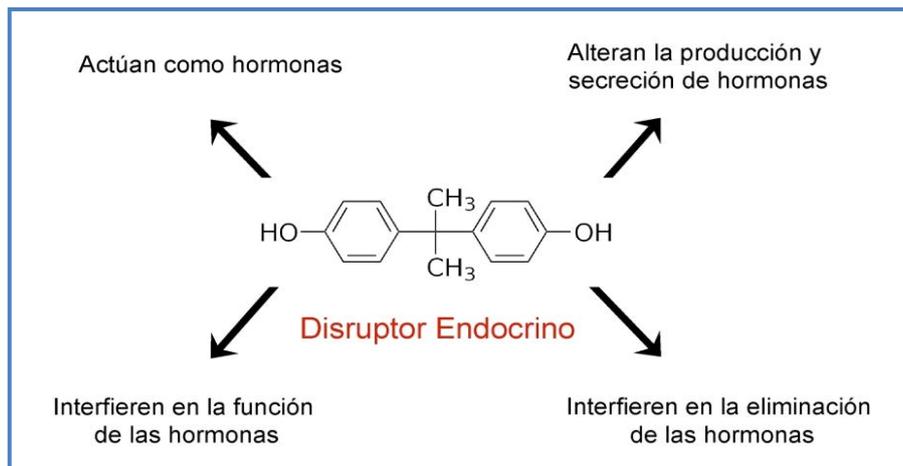
## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. ¿Qué son los disruptores endocrinos?

Los disruptores endocrinos han sido definidos como: "una variedad de productos químicos y naturales que imitan e interfieren en el normal funcionamiento de las hormonas" (Crews y cols., 2000). Las consecuencias de estas alteraciones pueden ser graves, debido al papel decisivo que desempeñan las hormonas en el control del desarrollo humano y en numerosas funciones fisiológicas específicas.

La exposición de los seres vivos a los disruptores endocrinos es universal, ya que se encuentran repartidos por todo el mundo, como consecuencia de su empleo generalizado. Contribuye a ello su baja biodegradabilidad, el transporte a otros lugares por el aire o el agua, así como su bioacumulación en la cadena trófica. Además, estos compuestos, acumulados en la grasa, son transmitidos a la descendencia a través de la madre durante la gestación y después a través de la lactancia (Rivas y cols., 2004).

Es importante tener en cuenta las diferencias que existen entre los disruptores hormonales naturales y los sintéticos. Los disruptores artificiales suponen un peligro mayor que los compuestos naturales, porque pueden persistir en el cuerpo durante años, mientras que los estrógenos vegetales pueden ser eliminados en un día (Andrade-Ribeiro y cols., 2006).



**Figura 1. Diferentes mecanismos de acción de los disruptores endocrinos**

## 1.2. ¿Dónde podemos encontrarlos?

La “disrupción endocrina” es un problema emergente de salud medioambiental. Podemos encontrar compuestos químicos que actúan como disruptores endocrinos en muchos productos de uso cotidiano, como por ejemplo en el revestimiento de las latas de conserva, el plástico con el que están fabricados los biberones, el espermicida que llevan incorporados los preservativos, el sellador blanco de los dientes, algunos materiales de uso sanitario, los detergentes industriales, filtros solares, o los cosméticos.

Otros, como los pesticidas, se liberan intencionalmente. Alrededor de 40 de ellos, de uso actual en Europa, demuestran tener propiedades de disruptores endocrinos, y 30 de los mismos pueden ser detectados también en los alimentos que consumimos, sobre todo en las frutas y las verduras (Rivas y cols., 2004).

Algunos son derivados de procesos industriales y eliminación de desechos, por ejemplo los detergentes industriales.

La ropa es otro de los lugares en los que la incidencia de estas sustancias es mayor, ya que desde el inicio del proceso de fabricación se aplican a las propias fibras, “sustancias químicas” con el fin de mejorar su conservación, facilitar su manejo o dotar a las prendas de un acabado especial. Por ello se van acumulando “tóxicos” que al contacto con nuestra piel terminan por entrar en nuestro organismo.

Evitar totalmente el contacto con estas sustancias es casi imposible, ya que se producen millones de toneladas anualmente en todo el mundo (Rivas y cols., 2004).

## 1.3. Formas de exposición

Las formas de exposición y las vías de entrada de los “contaminantes hormonales” son muy diversas; pero debido a su acumulación en la cadena alimentaria, la vía digestiva es la principal ruta de exposición para el hombre. Tanto es así, que la composición de las mezclas encontradas en los tejidos humanos, varía de acuerdo con las diferencias regionales en los hábitos dietéticos de las poblaciones expuestas (Woodruff y cols., 1994).

El momento de la exposición es decisivo para determinar el carácter, la gravedad y la evolución posterior del efecto, ya que éstos son distintos sobre un embrión, un feto o sobre el adulto. Si la exposición a estas sustancias se produce durante un periodo crítico, como por ejemplo en los estadios tempranos de la vida, caracterizados por una rápida diferenciación celular y la organogénesis, se pueden producir en el individuo lesiones irreversibles (Fernández y Olea, 2007).

## 1.4. Sustancias de interés

Podemos encontrar miles de sustancias que actúan como disruptores endocrinos y que presentan una estructura química muy variada. Un ejemplo de ello lo tenemos en los bifenoles policlorados (PBC’s), usados hasta hace poco en los transformadores eléctricos, como aceites refrigerantes o en la formulación de pesticidas. Otro ejemplo son los alquifenoles, utilizados en los detergentes industriales en forma de polietoxilatos (aditivos en la fabricación del plástico).

También nos encontramos algunos ftalatos usados en la industria del envasado de alimentos, tratamientos de suelos, antioxidantes alimentarios y como aditivos en el plástico, o también en productos tales como bolsas de transfusión de sangre, tetinas y mordedores infantiles (Fernández y Olea, 2007).

Las concentraciones de estos productos en los tejidos humanos han permanecido constantes en los últimos años, aun cuando la mayoría de los países industrializados pusieron fin a la producción de dichas sustancias hace ya más de una década. Esto podría ser debido a que gran parte de los mismos continúan todavía en uso formando parte de transformadores u otros equipos eléctricos y, por consiguiente, pueden ser objeto de liberación accidental (Andrade-Rivero y cols., 2006).

#### **1.4.1. Bisphenol-A**

Uno de los alteradores endocrinos de mayor producción mundial es el bisphenol-A [(BPA=2,2-(4,4'-dihidroxi-difenil)propano; ó 4, 4'-isopropilideno-difenol; ó 2,2'-bis (4-hidroxifenil) propano], lo que ha favorecido que la exposición a este compuesto sea hoy en día generalizada.

El BPA es un producto de reacción intermedio en la fabricación de plásticos de policarbonato y resinas epoxi. El policarbonato se utiliza ampliamente en la fabricación de materiales en contacto con alimentos, como: biberones, vajillas, utensilios de horno y microondas, envases de alimentos, botellas de agua, leche u otras bebidas, en equipos de procesamiento y en tuberías de agua. Las resinas epoxi se usan como revestimiento de protección de diversas latas de alimentos y bebidas, y como revestimiento de las tapas metálicas de jarras y botellas de vidrio (incluidos los envases de las preparaciones para lactantes). Estos usos provocan la exposición de los consumidores al BPA a través de la alimentación. En menor medida, se emplea en la producción de resinas de poliéster, resinas de polisulfona, resinas de poliacrilato y retardantes de llama, o como aditivo en la manufactura de otros muchos productos (Fernández, 2013).

En los humanos el BPA administrado oralmente, se absorbe rápidamente y se transforma en el glucurónido de BPA, durante el paso entre las paredes intestinales y el hígado; asimismo, una pequeña cantidad del BPA se convierte en su conjugado con sulfato. Más del 80% del BPA administrado oralmente se elimina del cuerpo en 5 horas (Fernández, 2013).

El BPA modifica principalmente el funcionamiento de las células implicadas en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, es decir los adipocitos y las células  $\beta$ -pancreáticas (Soriano y cols., 2012). También se comporta como un antagonista tiroideo que interfiere con sus hormonas, uniéndose al receptor e impidiendo la unión de la T3 (Vandenberg y cols., 2009).

#### **1.5. Mecanismos de acción**

Se comportan, como hemos comentado, como “disruptores endocrinos” y por ello interfieren en el papel que tienen las hormonas, a través de diferentes mecanismos de acción. Una de las formas de acción de estas sustancias es la mimetización de los efectos de las hormonas endógenas, por ejemplo, los que actúan como estrógenos, y que reciben el nombre de xenoestrógenos o estrógenos ambientales (compuestos químicos no esteroideos, que se encuentran en los vegetales, pero que son similares a los estrógenos humanos), entre ellos encontramos el DDT, algunos PCBs y muchos fitoestrógenos.

Otro de los mecanismos de acción que pueden emplear es la “antagonización” de la acción hormonal, como es el caso de los “antiestrógenos” (por ejemplo algunos PCBs). O bien la alteración del patrón de síntesis y metabolismo de las hormonas naturales, como es el caso del PBDE-99 (un retardante de llama) que altera la síntesis de las hormonas tiroideas. O por último, pueden modificar los niveles de los receptores hormonales, como sucede con el bisphenol-A, que interfiere fundamentalmente con los receptores estrogénicos (Fernández y Olea, 2007).

Otros mecanismos menos estudiados de la acción de los “alteradores endocrinos” son sus efectos directos sobre los genes (las alteraciones epigenéticas). Los disruptores endocrinos con acción estrogénica, por ejemplo, fueron sugeridos hace algunos años, como causantes de daños sobre el ADN, que promoverían la diferenciación maligna de las células afectadas (Bolton y Tatcher, 2008).

### 1.6. Dosis a las que actúan

Estas sustancias tienen la particularidad de que ocasionan efectos a niveles extremadamente bajos, en el límite de la capacidad de análisis. La medición de estos niveles exige, por tanto, equipos de análisis muy sofisticados lo que imposibilita en la práctica, un control efectivo de su presencia en los lugares de exposición.

Generalmente la evaluación del riesgo que presenta cualquier sustancia se basa en que a mayor dosis de exposición se corresponde un mayor riesgo, suponiendo así, una respuesta tóxica en forma de *curva monótonica* (a mayor dosis mayor efecto) y también que existe un límite por debajo del cual no existe riesgo. Sin embargo, a diferencia de éstas, los disruptores endocrinos pueden no tener límites “sin efecto” y además, pueden presentar *curvas de toxicidad cuadráticas*. De forma que se produzcan efectos a dosis bajas y altas, y no los produzcan a dosis más altas, y viceversa (Fagin, 2012).

Este concepto tiene gran importancia en relación a la respuesta del organismo ante una dosis de químico, en medicina ambiental. Pequeñas dosis pueden tener un efecto estimulante sobre el organismo y dosis grandes, sin embargo, pueden llegar a ser inhibitoras.

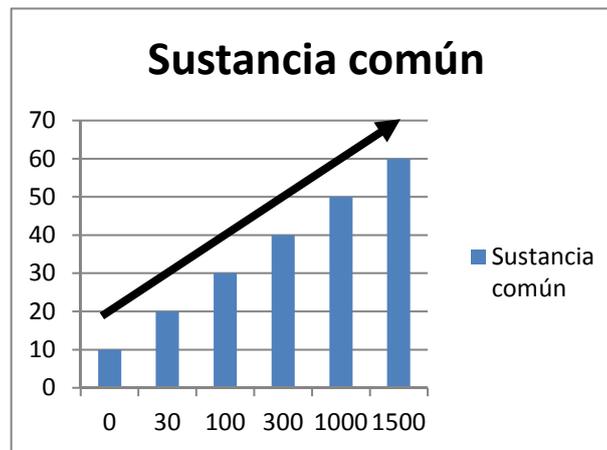


Figura 2. Curva monótonica en relación a la respuesta dosis-efecto (tomado de Fagin, 2012)

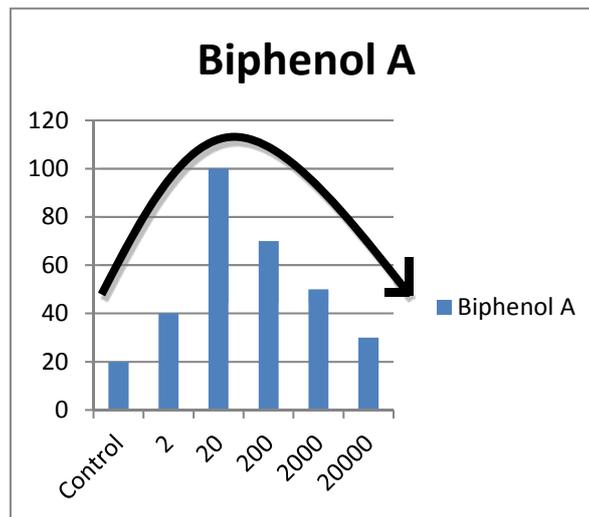


Figura 3. Curva de toxicidad de los disruptores endocrinos. Dosis moderadas de bisphenol-A producen efectos en la salud en mayor medida que dosis muy bajas o muy altas (tomado de Fagin, 2012)

## 1.7. Efectos sobre la Salud

No son bien conocidas las consecuencias que estos compuestos pueden tener sobre la salud y sobre el desarrollo y la funcionalidad de los diferentes órganos y sistemas, pero las mismas abarcan desde alteraciones neurológicas, reproductivas, endocrinas o inmunológicas; a fracasos funcionales y/o alteraciones importantes del comportamiento (Fernández y Olea, 2007). Entre todas estas consecuencias las más estudiadas, hasta el momento, han sido las que afectan a la salud reproductiva y a la fertilidad, tanto del hombre como de la mujer.

Numerosas publicaciones indican una relación causal entre la alteración endocrina por productos químicos contaminantes medioambientales y el riesgo de sufrir patologías tales como la infertilidad y el cáncer. Los “disruptores endocrinos” pueden alterar la homeostasis de los organismos vivos modificando el equilibrio hormonal y alterando los patrones normales de regulación génica durante el desarrollo y la diferenciación celular. Consecuentemente, tanto el desarrollo gonadal como su funcionalidad pueden ser afectados por la exposición a disruptores endocrinos específicos o sus mezclas (Briño-Enríquez y cols., 2013).

### 1.7.1. Efectos reproductores

Por parte del sistema reproductor masculino, el desarrollo y la función testicular han sido identificados claramente como una diana importante en la acción de los disruptores endocrinos. Un clásico, aunque controvertido estudio (Toppari y cols., 1996), puso de manifiesto la disminución global de la calidad espermática humana. A ello parecen asociarse otras entidades patológicas relacionadas con el denominado “síndrome de disgenesia testicular” como son: hipospadias, criptorquidia, recuentos bajos de espermatozoides y tumores testiculares (Asklund y cols., 2004).

En cuanto a las alteraciones que se producen sobre el sistema reproductor femenino, estas sustancias pueden producir en primer lugar alteraciones en el ovario como aneuploidia (Crain y cols., 2008), síndrome del ovario poliquístico (Takeuchi y cols., 2004) o endometriosis (Mayani y cols., 1997). También producen trastornos en la función placentaria, con sus consecuencias sobre el embarazo, como la pérdida temprana del feto, o la restricción del crecimiento fetal (Gerhard y cols., 1998). Por último, y no por ello menos importante, producen alteraciones en la mama como el cáncer de ésta, o la reducción en la duración de la lactancia (Olaya-Contreras y cols., 1998).

### 1.7.2. Efectos metabólicos

Como hemos visto los primeros trabajos se han centrado en las consecuencias sobre la salud reproductiva y la fertilidad. Sin embargo la hipótesis de que diferentes productos químicos pueden afectar al metabolismo del cuerpo y producir así obesidad, ha surgido más recientemente, desarrollándose al hilo, líneas de investigación diferentes.

Una revisión en 2002 articula por primera vez esta hipótesis, mencionando los productos químicos para los que el aumento de peso es un efecto secundario conocido; y argumentando que el incremento de peso que sufren las personas, puede haber pasado casi inadvertido, ya que los toxicólogos están preocupados fundamentalmente con la pérdida de peso, como un signo relacionado con la toxicidad (Baillie y Hamilton, 2002).

Más tarde en 2006 fue acuñado el término *obesógenos*, para definir a "las moléculas que regulan de manera inapropiada el metabolismo lipídico y la adipogénesis y que por ello promueven la obesidad" (Grun y Blumberg, 2006). En este ámbito, otros autores han propuesto más recientemente la identificación de una subclase de disruptores endocrinos que afectan ampliamente a la señalización metabólica relacionada con la homeostasis del peso, y han propuesto denominarlos "disruptores metabólicos" (Casals-Casas y Feige, 2008).

Además de estos riesgos para la salud, la exposición continua a ciertos niveles de determinadas sustancias, incluye un mayor riesgo para padecer diabetes tipo 2. Existen evidencias científicas de que algunos disruptores endocrinos pueden afectar a la función de las células  $\beta$ -pancreáticas (cuya apoptosis está implicada en el desarrollo de la diabetes), probablemente a través de la inhibición del receptor para la insulina (Rhodes, 2005).

## 1.8. Estudio de los disruptores

El problema de la exposición humana a los disruptores endocrinos y las consecuencias sobre la Salud puede ser investigado desde diferentes aspectos y con propósitos muy distintos. Resaltan, los estudios clínico-epidemiológicos que tratan de establecer relaciones entre la exposición a los disruptores endocrinos y la frecuencia de aparición de una determinada enfermedad. Este proceso parece sencillo, pero requiere la definición de instrumentos para la medida de la

exposición y de las variables, que una vez cuantificadas, permitan clasificar a los pacientes de acuerdo a su grado de exposición.

La medida de la exposición a los disruptores endocrinos es, más que nada, compleja. Por un lado, la información sobre la producción, uso y aplicaciones de los compuestos químicos incluidos bajo esta denominación es muy escasa. Por otro, no se dispone, hasta la actualidad, de tests adecuados para su identificación y catalogación, y hasta el presente sólo se han desarrollado para las actividades hormonales estrogénicas y androgénicas. Además, la cuantificación de los compuestos químicos de una forma aislada puede que no dé la información requerida sobre el efecto biológico que es necesario investigar, ya que la acción combinada de varios tóxicos (*efecto cóctel*) y/o junto con las hormonas endógenas, pueden presentar un efecto sinérgico, aditivo o antagónico de los compuestos estudiados (Rivas y cols., 2004). Y por último, porque el censo de disruptores endocrinos parece no estar acabado, y cada día surgen sustancias nuevas perturbadoras de la homeostasis corporal.

Así en la “declaración de Berlaymont”, de junio de 2013, un total de 89 científicos firmaron una carta dirigida a varios responsables de la Unión Europea solicitando una mayor investigación del efecto conjunto de los disruptores endocrinos y una mejor regulación de su comercialización.

## 2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo se ha basado en dar a conocer los efectos que los disruptores endocrinos producen sobre la salud humana, principalmente en cuanto a sus consecuencias negativas, pero también nos hemos centrado en analizar los mecanismos de acción de éstos, además de los tipos de sustancias que pueden actuar como disruptores endocrinos. Se pretende estudiar también las características más comunes de los mismos, así como los lugares en los que habitualmente los podemos encontrar.

Particularmente nos hemos centrado en el estudio del bisphenol-A; con el objetivo de analizar más a fondo los efectos de uno de los disruptores endocrinos más ampliamente distribuido, y conocer lo que se ha estudiado sobre él y en relación a que aspectos. Para ello hemos analizado los efectos referidos por los autores de tres publicaciones sobre dicha sustancia, en las cuales se pretende demostrar los efectos adversos sobre la Salud en los aspectos metabólicos y reproductivos, así como poner de manifiesto su presencia en objetos utilizados cotidianamente por el hombre.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar este trabajo de revisión bibliográfica se llevó a cabo una búsqueda de datos en bases como pueden ser: Google académico y Pubmed, utilizando para ello como palabras clave: “*disruptores endocrinos*”, “*bisphenol-A*”, “*disruptores endocrinos y salud reproductiva*”, “*disruptores endocrinos y metabolismo*”, “*dosis y mecanismo de acción de los disruptores endocrinos*”.

En la obtención de los resultados que presentamos en el apartado correspondiente, se estableció únicamente como “límites” de las búsquedas bibliográficas los artículos relacionados con la especie humana, dejando de lado los datos concernientes a los estudios experimentales llevados a cabo en cultivos celulares o en animales de experimentación.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Publicaciones de trabajos sobre los disruptores endocrinos en los últimos años

Los disruptores endocrinos han estado presentes en nuestro planeta desde hace siglos, si bien han pasado desapercibidos para la población en general y se han ignorado sus efectos sobre la Salud. No obstante, durante los últimos veinte años han comenzado a ser estudiados ampliamente, descubriéndose, al mismo tiempo, nuevas sustancias que actúan como disruptores y analizándose los efectos que las mismas presentan.

El término *disruptor endocrino* aparece reflejado por primera vez en la bibliografía en el año 1995, concretamente en un trabajo de T. Colborn, titulado: “Pesticides how research has succeeded and failed to translates ciencein to policy: endocrinological effects on wild life. *Environ. HealthPerspect.* 1995; 103 (6): 81-85”; en el que el autor pone de manifiesto que además de la investigación sobre aspectos como la mortalidad aguda y la aparición de cáncer, debidos a la utilización de plaguicidas y otros productos químicos, es necesario “modernizar” los programas de investigación de las instituciones

públicas de salud estadounidenses, con el fin de contestar a la “preocupación pública” ante la existencia de alteraciones sobre los problemas detectados a nivel del sistema endocrino, el sistema nervioso y el sistema inmunológico, debidos a estos disruptores endocrinos.

A partir de ese momento, y tal y como se pone de manifiesto en la Figura 4, puede observarse como las revisiones y los trabajos de investigación alrededor de estos temas han ido aumentando, sobre todo a partir del año 2004, donde se pasaron de menos de 50 trabajos publicados por año, a casi 150 llegando los datos a su “auge” en 2012, en el que ya nos encontramos con 238 artículos publicados.

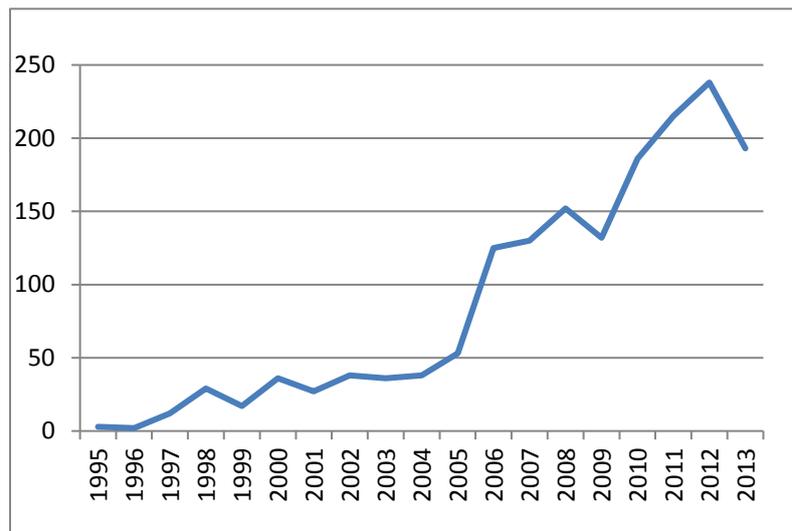


Figura 4. Aumento de las publicaciones sobre los disruptores endocrinos a lo largo de los últimos años

#### 4.2. Publicaciones sobre el bisphenol-A aparecidas en Pubmed

Tabla1. Relación del bisphenol-A con diferentes términos en referencia a artículos publicados y año de la primera publicación

PALABRAS CLAVE	Nº DE PUBLICACIONES	AÑO DE LA PRIMERA PUBLICACIÓN	AÑO DE LA ÚLTIMA PUBLICACIÓN
Obesidad	60	2004	2013
Cáncer	265	1990	2013
Cáncer de mama	147	1990	2013
Tumores	192	1990	2013
Diabetes	58	2007	2013
Metabolismo	927	1984	2013
Reproducción	280	1997	2013
Factores epigenéticos	26	2007	2013
Embarazo	200	1997	2013

En Tabla 1 se muestran el número de artículos recuperados de la base de datos Pubmed cuando cruzamos como palabras clave *bisphenol-A* (el disruptor endocrino más presente actualmente en el mundo, y en el cual nos vamos a

centrar en este apartado) y las diferentes alteraciones registradas en la bibliografía originadas por la presencia del mismo (desde el año 1995 hasta el año 2013). De esta forma, y en base al número de los estudios publicados, podremos hacernos una idea de la importancia del tema; además de saber el tiempo que lleva estudiándose, ya que hemos reflejado el año de la primera publicación encontrada.

Como puede observarse la línea de investigación más antigua (año 1984) relacionada con el bisphenol-A esta centrada en los efectos metabólicos del mismo, con un total de 927 artículos (un 43% de los 2155 artículos recogidos hasta la actualidad). Más tarde surgieron, en el año 1990, los primeros estudios que relacionan esta sustancia con el cáncer, especialmente con el de mama y con los tumores. Sobre el cáncer se han publicado un total de 265 artículos de los cuales 147 son sobre el cáncer de mama (lo que corresponde con un 13% y un 7% respectivamente de los 2155 artículos). Otro de los temas con más importancia en su relación con el bisphenol-A, con su primera publicación en 1997, es la reproducción, sobre la cual se han publicado un total de 280 artículos (un 13% de total de archivos publicados).

En cuanto a los temas que más recientemente se han relacionado con el bisphenol-A, han sido los factores epigenéticos o la diabetes. Ambos surgieron con su primera publicación en el 2007, y aunque son pocos los estudios realizados hasta el momento (26 sobre los factores epigenéticos y 58 sobre la diabetes, con un 1,2% y un 2,7% entre el total de artículos) se ha avanzado mucho en el estudio de ambos ámbitos.

A continuación, analizaremos tres estudios relacionados con el bisphenol-A. En el primero de ellos se pone en manifiesto el uso de esta sustancia y sus derivados en materiales tan comunes como los usados por el dentista. En el siguiente estudio analizaremos la relación entre el bisphenol-A y la aparición de obesidad en los niños. Y por último estudiaremos esta sustancia en relación con aspectos relacionados con la reproducción, específicamente con la capacidad de las mujeres sometidas a fecundación *in vitro* para quedarse embarazadas.

#### 4.3. Capacidad disruptora de los compuestos utilizados en el dentista

Para realizar este estudio clínico, publicado en 1996 por Olea y colaboradores, fueron tratados 18 hombres y mujeres con edades comprendidas entre los 18 y los 25 años. Se aplicó un sellador a 20 molares, de acuerdo con una técnica estándar, y se recogieron muestras de saliva una hora antes y una hora después del tratamiento. La cantidad de sellador que se utilizó por persona fue de 50 miligramos.

Ninguna de las muestras recolectadas una hora antes del tratamiento mostro ningún tipo de actividad endocrina. Sin embargo, después del tratamiento todas las muestras de saliva contenían cantidades variables de bisphenol-A que iban desde 90 a 931 picogramos, (datos determinados mediante espectrometría de masas). Es decir, la cantidad de este compuesto varió de un 0,1% a un 2% después de aplicar los 50mg del sellador. Además del propio bisphenol-A, presente en el 100% de las muestras de saliva analizadas, su metacrilato derivado estuvo también presente en 3 de cada 18 muestras.

Uno de los sujetos seleccionados inicialmente para el estudio había sido tratado con el sellador de diente dos años antes, hallándose cantidades de bisphenol-A y metacrilato de bisphenol-A en su saliva en la primera recogida (una hora antes del tratamiento), por lo que estos datos fueron eliminados del estudio.

**Tabla 2. Identificación de los compuestos encontrados en el sellador dental y sus componentes (Ólea y cols., 1996)**

Producto y pH	Bis GMA	Badge	Bis metacrilato	Bisphenol-A
µg/100mg de producto comercial				
Sellador 1				
7	45.8	75.0	29.2	7.4
13	32.8	117.0	4.6	84.4
1	49.4	164.8	6.4	18.2

Compuesto 1				
7	105.0	19.6	ND	67.7
13	16.7	1.7	186	53.1
1	0.4	ND	1.8	49.9
Compuesto 2				
7	18.1	10.0	ND	0.5
13	53.2	24.2	878.4	ND
1	46.8	140.0	ND	ND
Compuesto 3				
7	22.0	3.2	ND	4.2
13	1809.4	338.6	ND	ND
1	1802.0	5.2	3.6	11.4

#### 4.4. Niveles de BPA en orina en relación a la obesidad/sobrepeso en niños en edad escolar

Este estudio publicado el año pasado por De-Kun y colaboradores tuvo como objetivo determinar si el nivel de bisphenol-A en orina está relacionado con la presencia de obesidad en niños chinos, de ambos sexos, en edad escolar. Para ello fueron recogidas muestras de orina de 1326 estudiantes en Shangai (con materiales libres de bisphenol-A). En cada muestra de orina, la concentración de BPA total de orina (la especie libre más sus conjugados) se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Las mediciones antropométricas: peso, talla, circunferencia de cintura y los pliegues cutáneos fueron tomadas por personal capacitado en el momento en que se recogieron las muestras de orina. Se utilizó el peso como la principal medida de sobrepeso/obesidad y el percentil 90 por edad y la distribución del peso de la población en función del género, como punto de corte para el sobrepeso. En el momento de la recolección de datos, se administró a todos los estudiantes participantes, un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos con 24 preguntas para determinar sus hábitos dietéticos, recabar la información sobre las actividades físicas llevadas a cabo y los posibles antecedentes de obesidad en los padres (a fin de eliminar las interacciones de estos factores sobre el ámbito de estudio de la presencia de BPA en orina).

Se concluyó que un alto nivel de BPA en orina se asocia con la presencia de sobrepeso entre los estudiantes analizados, sobre todo entre las niñas que entran en la etapa puberal de desarrollo (9-12 años); aquellos con nivel de BPA en la orina 2 mg/L o más alto (por encima de la media en esta población) tenían más del doble de riesgo de tener sobrepeso (> percentil 90 de la edad y la distribución del peso de la población en función del género) que aquellos cuyo nivel de BPA en orina era <2 mg/L. Sin embargo el nivel de BPA en orina no se asoció con sobrepeso /obesidad en la caso de las alumnas mayores (>12 años de edad).

**Tabla 3. Relación entre el nivel de BPA orina y el sobrepeso en estudiantes varones y mujeres por separado (tomado de De-Kun y cols., 2013)**

EDAD		Niveles BPA	
		Peso > percentil 90	
Mujeres		NO	SI
Todas	<2	310	66
	>2	220	59
9-12 años	<2	114	31
	>2	62	35
>12	<2	196	35
	>2	158	24
Hombres			
Todos	<2	281	91
	>2	229	70
9-12 años	<2	84	34
	>2	83	31
>12	<2	197	57
	>2	146	39

#### **4.5. Concentración de BPA en orina y su relación con la capacidad reproductiva en mujeres sometidas a fecundación *in vitro***

De acuerdo con los resultados llevados a cabo en animales experimentales, los posibles efectos sobre la salud humana de la exposición al bisphenol-A pueden incluir la disminución de la fertilidad debido a la maduración de los ovocitos, la supresión de los estrógenos y la pérdida precoz del embarazo causado por anomalías cromosómicas. Sin embargo, pocos estudios se han centrado sobre la reproducción humana.

En el siguiente estudio que comentamos, publicado por Ehrlich y colaboradores en el año 2012 se analiza la acción del bisphenol-A en cuanto a la reproducción en mujeres con problemas de fertilidad que utilizan la fecundación *in vitro*.

Las parejas fueron reclutadas entre noviembre de 2004 y agosto de 2010 y continuaron en los ciclos de fecundación *in vitro* hasta noviembre de 2010. Las mujeres estaban comprendidas entre los 18 a los 45 años de edad. Estas fueron seguidas desde el ingreso al estudio, a través de cada uno de sus ciclos de fecundación *in vitro*, hasta que se produjo el nacimiento de un niño vivo o interrumpieron el tratamiento en el Centro de Fertilidad.

Las 74 mujeres incluidas en este análisis tenían en promedio 35,6 años de edad en el momento del reclutamiento para el estudio; el 87% eran caucásicas y menos del 5% eran actuales fumadoras (Tabla 4).

Características	Total (%)
EDAD	
<37	105(60)
>37	69(40)
IMC	
<25	118(68)
>25	56(32)
RAZA	
Blanca	152(87)
Negra	5(3)
Asiática	10(6)
Hispanica/otros	7(4)
FUMADORES	
En algún momento	47(27)
Nunca	127(73)
Actualmente	6 (4)
DIAGNOSTICO	
Factor femenino	56(33)
Factor masculino	63(37)
Inexplicada	48(28)

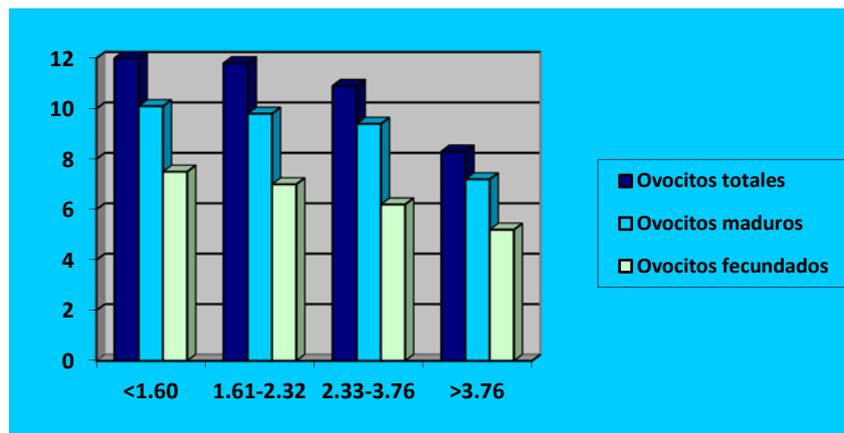
**Tabla4. Características generales de las mujeres sometidas a fecundación *in vitro* incluidas en el estudio (tomado de Ehrlich y cols., 2012)**

Aproximadamente un tercio de las parejas tenían un diagnóstico de infertilidad femenina primaria, otro tercio de ellas tenía factor de la infertilidad masculina y el resto infertilidad inexplicada. Las mujeres se sometieron a un total de 237 ciclos de fecundación *in vitro*.

Se encontraron concentraciones detectables de BPA en el 88% de las muestras de orina analizadas. La media para las concentraciones de BPA urinario era 1,50 (2,22) mg/L. Después de ajustar por la edad y otros factores de confusión potenciales (fumar, índice de masa corporal, etc.), hubo una asociación dosis-respuesta significativa entre el aumento de la concentración del BPA urinario y la disminución del número de ovocitos (general y maduro), la disminución del número de ovocitos fertilizados normalmente y la disminución de estrógenos.

Además, los resultados de este estudio indican una asociación dosis-respuesta negativa entre las concentraciones urinarias de BPA y el pico de estrógenos sérico y el rendimiento de los ovocitos.

Por último, se encontró una asociación entre las concentraciones de bisphenol-A en orina y una disminución de la formación del blastocisto, lo que se traduce en que esta sustancia produce una disminución de la fertilidad en mujeres sometidas a fecundación *in vitro*.



**Figura5. Relación del número de ovocitos con el nivel de bisphenol-A detectado en orina en mujeres sometidas a fecundación in vitro (tomado de Ehrlich y cols., 2012)**

## 5. DISCUSIÓN

De los resultados expuestos en este trabajo podemos afirmar que los disruptores endocrinos si producen daños en la salud humana, ya que los datos obtenidos en los estudios analizados son claros.

Los tres artículos que hemos examinado sobre el bisphenol-A demuestran que esta sustancia produce daños a los humanos en cuanto a la salud metabólica, por un lado, produciendo obesidad en niños y a la salud reproductiva, por otro lado, disminuyendo la capacidad de las mujeres sometidas a fecundación *in vitro* para quedarse embarazadas. Además, en el otro estudio analizado, hemos comprobado la presencia de estas sustancias en productos utilizados de forma común, en este caso en la consulta del dentista.

Los trabajos encontrados que estudian este mismo campo, coinciden en los efectos adversos que éstos producen sobre la salud humana, aunque no todos los estudios consiguen demostrar científicamente dichos efectos, generalmente debido a la dificultad de medición cuantitativa que tienen los disruptores endocrinos, ya que actúan como hemos comentado en dosis extremadamente bajas.

Además, como se muestra en el apartado de Resultados, éste es un tema de estudio es relativamente reciente, ya que hace apenas dos décadas que se publicó el primer artículo sobre los disruptores endocrinos. Aun así, debería considerarse como uno de los principales problemas emergentes de Salud y aumentar la investigación para encontrar una solución a estos problemas. Pero aún queda un largo camino por recorrer, ya que en pocos de los artículos que hemos encontrado se propone una solución para el cambio, como podría ser rediseñar los procesos de producción o las sustancias químicas que se utilizan en ellos. Pero sobretodo concienciar a las personas que estas sustancias son realmente nocivas para su salud y que de esta manera estén bien informadas para protegerse así del daño que podrían causarles los disruptores endocrinos.

## 6 .CONCLUSIONES

En relación a los resultados obtenidos y según los objetivos establecidos podemos decir que los disruptores endocrinos si producen efectos negativos en la salud humana en el campo metabólico, concretamente produciendo obesidad infantil, además también producen efectos en la salud reproductiva en cuanto a la capacidad de la mujer para quedarse embarazada.

Analizando la exposición a estas sustancias, podemos concluir que, por un lado, no hay niveles de exposición seguros, ya que causan daños a niveles muy bajos, los cuales son casi indetectables. Por otro lado, el momento de exposición es muy importante ya que no afectan a todos por igual, si no que los fetos son especialmente sensibles a estas sustancias.

Además los disruptores endocrinos son sustancias presentes en objetos de uso cotidiano como los alimentos, el agua, el aire o incluso el polvo, por lo que todos estamos expuestos a ellos de forma continua e inconsciente. Y de ahí la conveniencia de mantener informada a la población sobre los efectos que presentan los disruptores endocrinos y la posible toma de medidas sociales contra su producción o difusión ambiental.

## Bibliografía

- Andrade-Rivero A., Pacheco-Ferreira A., Nóbrega da Cunha C., Mendes-king A. Disruptores endocrinos: potencial problema para la salud pública y medio ambiente. *Rev. Biomed.* 2006; 17:146-150.
- Asklund C., Jørgensen N., Kold Jensen T., Skakkebaek NE. Biology and epidemiology of testicular dysgenesis syndrome. *BJU Int.* 2004;93 (3):6-11.
- Baillie P., Hamilton F. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J. Altern. Complement. Med.* 2002;8(2):185-192.
- Bolton J., Thatcher G. Potential mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Chem. Res. Toxicol.* 2008; 21(1):93-101.
- Brieño-Enríquez M., García-López J., del Mazo J. Especificidad de los alteradores endocrinos en la expresión génica durante el desarrollo. *Rev. Salud Ambient.* 2013;13:63-82
- Casals-Casas C., Feige J.N. Interference of pollutants with PPARs: endocrine disruption meets metabolism. *Desvergne. Int. Obes. (Lond).* 2008; 32(6):S53-S61.
- Crain D.A., Janssen S.J., Edwards T.M., Heindel J., Ho S.M., Hunt P., Iguchi T., Juul A., McLachlan J.A., Schwartz J., Skakkebaek N., Soto A.M., Swan S., Walker C., Woodruff T.K., Woodruff T.J., Giudice L.C., Guillette L.J. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil. Steril.* 2008; 90(4):911-940.
- Crews D., Willingham E., Skipper J.K. Endocrine disruptors: present issues, future directions. *Q. Rev. Biol.* 2000;75(3):243-260.
- De-Kun L., Maohua M., Zhijun Z., Chunhua W., Huijing S., Xiaolin L., Siqi W., Wei Y. Urine Bisphenol-A Level in Relation to Obesity and Overweight in School-Age Children. *PLoS One.* 2013; 8(6): e65399. Published online 2013 June 12. doi: 10.1371/journal.pone.
- Ehrlich S., Williams P., Missmer S., Flaws J., Ye X., Calafat A., Petrozza J., Wright D., Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations and early reproductive health outcomes among women undergoing IVF. *Hum. Reprod.* 2012; 27(12): 3583-3592.
- Fagin D. Toxicology: The learning curve. *Nature.* 2012; 25;490(7421):462-465.
- Fernández M. Bisphenol A: un ejemplo paradigmático en la alteración endocrina. *Rev. Salud Ambient.* 2013; 13:63-82
- Fernández M., Olea N. Chemicals in the environment and human male fertility. *Occup. Environ. Med.* 2007; 64(7): 430-431.
- Gerhard I., Daniel V., Link S., Monga B., Runnebaum B. Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages. *Environ. Health Perspect.* 1998;106(10):675-681.
- Grün F., Blumberg B. Endocrine disruptors as obesogens. *Mol. Cell Endocrinol.* 2009;304(1-2):19-29.
- Mayani A., Barel S., Soback S., Almagor M. Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 1997;12(2):373-375.
- Olaya-Contreras P., Rodríguez-Villamil J., Posso-Valencia H.J., Cortez J.E. Organochlorine exposure and breast cancer risk in Colombian women. *Cad. Saude Publica.* 1998; 14(3):125-132.
- Olea N., Pulgar R., Pérez P., Olea-Serrano F., Rivas A., Novillo-Fertrell A., Pedraza V., Soto A.M., Sonnenschein C. Estrogenicity of resin based composites and sealants used in dentistry. *Environ. Health Perspect.* 1996;104(3):298-305.
- Rhodes C.J. Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? *Science.* 2005;307(5708):380-384.
- Rivas A., Granada A., Jiménez M., Olea F., Olea N. Exposición humana a disruptores Endocrinos. *Ecosistemas* 2004; 13(3):7-12.
- Rudel R.A., Camann D.E., Spengler J.D., Korn L.R., Brody J.G. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environ. Sci. Technol.* 2003; 15;37(20):4543-4553.
- Soriano S., Alonso-Magdalena P., García-Arévalo M., Novials A., Muhammed S.J., Salehi A., Gustafsson J.A., Quesada I., Nadal A. Rapid insulinotropic action of low doses of bisphenol-A on mouse and human islets of Langerhans: role of estrogen receptor  $\beta$ . *PLoS One.* 2012;7(2):e31109. doi: 10.1371/journal.pone.0031109. Epub 2012 Feb 8.
- Takeuchi T., Tsutsumi O., Ikezaki Y., Takai Y., Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr. J.* 2004;51(2):165-169.
- Toppari J., Larsen J.C., Christiansen P., Giwercman A., Grandjean P., Guillette L.J., Jégou B., Jensen T.K., Jouannet P., Keiding N., Leffers H., McLachlan J.A., Meyer O., Müller J., Rajpert-De Meyts E., Scheike T., Sharpe R., Sumpter J., Skakkebaek N.E. Male

reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ. Health Perspect.* 1996; 104(4):741-803.

- Vandenberg L.N., Maffini M.V., Sonnenschein C., Rubin B.S., Soto A.M. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr. Rev.* 2009; 30(1):75-95.
- Woodruff T., Wolff M.S., Davis D.L., Hayward D. Organochlorine exposure estimation in the study of cancer etiology. *Environ. Res.* 1994; 65(1):132-144.