

Efectos de la alteración endocrina durante la gestación: una revisión sistemática

Effects of endocrine disruption during pregnancy: a systematic review

Efeitos da disrupção endócrina na gestação: uma revisão sistemática

Agustín Llopis-González^{1,2,3}, Juan Carlos Dueñas Ricaurte¹, Vicente Huerta Biosca¹, María M. Morales Suarez-Varela^{1,2,3}

¹ Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública Epidemiología. Universitat de València.

² CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). España.

³ Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP-FISABIO). Valencia. España.

Cita: Llopis-Gonzales A, Dueñas Ricaurte JC, Huerta Biosca V, Morales Suarez-Varela M. Efectos de la alteración endocrina durante la gestación: una revisión sistemática. *Rev salud ambient.* 2014;14(1):29-38.

Recibido: 2 de junio de 2013. **Aceptado:** 5 de junio de 2014. **Publicado:** 15 de junio de 2014.

Autor para correspondencia: Dra. María M Morales Suarez-Varela.

Correo e: María.M.Morales@uv.es

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública Epidemiología. Universitat de València. Avenida Vicente Andrés Estelles, sn. 46100 Burjassot, Valencia, España. Tel: +34 963 544 951

Financiación: Ninguna.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

Declaraciones de autoría. Todos los autores contribuyeron al diseño del estudio y la redacción del artículo. Asimismo, todos los autores aprobaron la versión final.

Resumen

Los alteradores endocrinos son contaminantes ambientales, naturales y sintéticos, ubicuos, que pueden mimetizar, bloquear o alterar funciones hormonales. La exposición ambiental a estos contaminantes es prácticamente imposible de evitar debido a que están presentes en el aire, en el agua, en los suelos, en los alimentos, y en muchos de los materiales con los que estamos en contacto diariamente, como los plásticos. La gestación supone una etapa de vulnerabilidad para el feto porque su organismo está en proceso de desarrollo y cualquier alteración puede afectar su salud a corto o largo plazo. Hay cierta evidencia de que estas sustancias alteran procesos de crecimiento y diferenciación de tejidos, producen malformaciones y afectan la duración del embarazo. Hasta el momento se conoce algo de sus efectos en la etiología de la criptorquidia, hipospadias y micropene, abortos espontáneos, partos prematuros y el bajo peso al nacimiento, efectos que serán revisados en este documento que quiere aportar una actualización del conocimiento, concentrándose en la epidemiología ambiental y la literatura relacionada. La dificultad para estudiar este tema por la cantidad de factores que intervienen hace que los resultados existentes no sean concluyentes o incluso contradictorios, por lo que es necesario que se siga investigando.

Palabras clave: alteradores endocrinos; gestación; contaminación ambiental; malformaciones; criptorquidia; hipospadias; aborto espontáneo; parto prematuro; bajo peso al nacimiento.

Abstract

Endocrine disruptors are ubiquitous natural and synthetic environmental pollutants that can mimic, block or disturb normal hormonal function. Environmental exposure to these pollutants is almost impossible to prevent due to their presence in the air, water, soil, food and in many other materials with which we come in contact daily, such as plastics. Foetuses are vulnerable during pregnancy because their organism is in a developmental stage, and any disruption may affect their health in the short and/or long term. There is some evidence that these substances disrupt tissue differentiation and growth processes, cause birth defects and affect the length of pregnancy. In this review we will focus on environmental epidemiology and related literature in order to update current knowledge based on the actual evidence of the effects of these substances on the aetiology of preterm delivery, miscarriages, low birth weight, malformations, cryptorchidism, hypospadias and micropenis. The difficulty in studying this topic is due to the high number of involved factors, which makes the available results inconclusive or even contradictory. Consequently, further research is necessary.

Keywords: endocrine disruptors; pregnancy; environmental pollution; birth defects; cryptorchidism; hypospadias; miscarriage; preterm delivery; low birth weight.

Resumo

Os disruptores endócrinos são contaminantes ambientais ubíquos, naturais e sintéticos, que podem mimetizar, bloquear ou alterar funções hormonais. A exposição ambiental a estes contaminantes é quase impossível de evitar porque estão presentes no ar, na água, no solo, nos alimentos e em muitos materiais de uso cotidiano como os plásticos. A gestação é uma etapa de vulnerabilidade para o feto porque o organismo está em processo de desenvolvimento e qualquer alteração pode afetar gravemente a sua saúde a curto ou longo prazo. Existe alguma evidência de que estas substâncias alteram processos de crescimento e diferenciação de tecidos, produzem malformações e afetam a duração da gravidez. Neste momento já existe algum conhecimento sobre os seus efeitos na etiologia da criptorquia, hipospádia, micropénis, aborto espontâneo, parto prematuro e baixo peso à nascença. Efeitos esses que serão revisados neste documento visando uma atualização do conhecimento, concentrando-se na epidemiologia ambiental e na literatura relacionada. A dificuldade para estudar este tema pela quantidade de fatores intervenientes faz com que os resultados existentes não sejam conclusivos ou até que sejam contraditórios, pelo que, será necessário que se continue investigando.

Palavras chave: disruptores endócrinos; gestação; contaminação ambiental; malformações; criptorquia; hipospádia; aborto espontâneo; parto prematuro; baixo peso à nascença.

INTRODUCCIÓN

Los alteradores endocrinos son sustancias contaminantes naturales o sintéticas que pueden actuar como agonistas o antagonistas hormonales uniéndose a sus receptores^{1,2}, mimetizando, bloqueando o alterando funciones hormonales normales^{1,3-6}; en consecuencia, afectan a la salud, al funcionamiento normal del organismo y a las futuras generaciones cuando interfieren durante el desarrollo de los sistemas reproductivo, nervioso^{1,4}, inmunológico y hormonal⁵. Además actúan sobre varias dianas del eje hipotálamico, tiroides, adrenales y pituitario-gonadal^{6,7}. Se pueden encontrar presentes en gran cantidad de sustancias de uso habitual, tal como se puede observar en la Tabla 1.

Sustancias como el diclorodifeniltricloroetano (DDT), el metoxicloro, la vinclozolina, el dietilestilbestrol (DES), los hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAH)⁵, los ftalatos, fitoestrógenos, las dioxinas y furanos (PCDD y PCDF), los bifenilospoliclorados (PCB), los bifenilopolibromados (PBB)^{3,5}, el bisfenol A (BPA), los éteres de bifenilopolibromados (PBDE)⁴, y los compuestos perfluorados (PFC) son considerados posibles alteradores endocrinos¹. También existe la sospecha de que metales pesados como plomo, cadmio y mercurio, los parabenos, el triclosán, el perclorato, retardantes de llama clorados y bromados alternativos, y algunos compuestos fluorados podrían actuar como alteradores endocrinos⁶. Algunos de estos compuestos son lipofílicos y pueden acumularse en la grasa del cuerpo⁵. También pueden atravesar la membrana placentaria para entrar en contacto directo con el feto^{6,8}. Nuestro objetivo ha sido realizar una revisión sistemática de la literatura

que relaciona a sustancias químicas medioambientales que actúan como alteradores endocrinos durante el embarazo y sus efectos sobre el recién nacido.

MATERIAL Y MÉTODOS

Método de búsqueda

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos de Pubmed. Las principales palabras clave utilizadas han sido "pregnancy", "contaminants", "environment", "endocrinedisruption", "pollution". Se han identificado 438 publicaciones hasta el 2011, se han buscado los artículos originales, aquellos que no hemos podido localizar o que su lenguaje no era el inglés han tenido que ser excluidos del estudio. Finalmente, hemos podido revisar 46 trabajos completos sobre este tema: alteradores endocrinos y efecto durante el embarazo.

Extracción de datos

Se han estudiado cada uno de los artículos identificando donde se habían realizado, el periodo de tiempo, el diseño, el tamaño de la muestra, el tipo de sustancia química, los efectos identificados y los estimadores de riesgo.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los productos químicos con efecto alterador endocrino relacionado con alteraciones en el embarazo que aparecen en los 46 artículos identificados, sobre los que hemos realizado la revisión sistemática y su caracterización.

En la Tabla 2 se muestran las sustancias identificadas en el cordón umbilical y meconio de los recién nacidos que son consideradas alteradoras endocrinas y los efectos con los que se relacionan.

Se muestran estructurados en sustancias alteradoras de exposición durante el embarazo y asociados con abortos espontáneos (Tabla 3), asociados con bajo peso al nacimiento, parto prematuro y malformaciones congénitas (Tabla 4), con alteración de la proporción de nacimiento según género (Tabla 5) y relacionadas con alteraciones del sistema urogenital masculino (Tabla 6).

Tabla 1. Productos químicos más comunes encontrados en el ambiente⁵

Categoría	Compuestos Químicos
Herbicidas	Ácido 2,4-Diclorofenoxiacético, Ácido 2,4,5-Triclorofenoxiacético, Alachlor, Amitrole, Atrazina, Nitrophen, Trifluralin.
Fungicidas	Benomyl, Hexaclorobenceno, Iprodione, Mancozeb, Maneb, Metiram, Myclobutanil, Prokloraz, Procymidone, Triadimefon, Tributyltin, Vinclozolina, Zineb, Ziram.
Insecticidas	Carbaryl, Chlordane, Dicofol, Dieldrin, DDT y sus metabolitos, Endosulfan, Heptachlor, Epoxide, Hexaclorohexano, Lindane, Metomil, Metoxicloro, Mirex, Oxychlordane, Parathion, Permetrine, Toxaphene, Trans-nonachlor.
Nematocidas	Aldicarb, Dibromocloropropano.
Industriales	Bisfenol A, Cadmio, Dioxinas, Bifenilos polibromados (PBBs), Bifenilos policlorados (PCBs), Pentaclorophenol, Pentanonylfenol, Fthalatos, Orto-Cloroestireno, Estirenos.

Tabla 2. Sustancias con efecto endocrino detectadas en sangre de cordón umbilical y meconio ⁵

Compuestos	Fuente	Efectos
Mercurio	Tratamientos dentales, mariscos	Deterioro de funciones cognitivas y alteraciones en el estado mental
HAP (Hidrocarburos policíclicos aromáticos)	Escape de vehículos o humo de cigarrillo	Alergias, asma e infecciones recurrentes
PBDD/PBDF's (Dioxinas y furanos polibromados)	Retardantes de llama	
PCDD/PCDF (Dioxinas y furanos policlorados)	Subproductos de la producción de plásticos, blanqueamiento industrial e incineración	Problemas cognitivos y de comportamiento, desórdenes hormonales sexuales y retrasos del crecimiento
PFC (Compuestos perfluorados)	Teflon®, películas estirables conservantes de alimentos	Desórdenes hormonales tiroideos
Plaguicidas clorados	Granjas de peces, alimentos ricos en grasas	Infecciones recurrentes, alergias, deterioro de funciones cognitivas, pérdida de memoria, obesidad, déficit de atención
PBDE (Eteres dietil polibromados)	Retardantes de llama	Desórdenes endocrinos en modelos animales
Naftaleno policlorado	Preservantes de madera, barnices y pulimentos	
PCB (Bifenilos policlorados)	Aceites de máquina y materiales aislantes	Infecciones recurrentes, respuesta a infecciones reducida, respuesta inmunológica inadecuada, reducción de IQ, desórdenes de actividad, desórdenes hormonales tiroideos, cambios sexuales y pérdida de pelo
Plomo en meconio		Desórdenes del sistema inmunológico y neurológico
Plaguicidas organofosforados en meconio		Deterioro de funciones cognitivas y mentales

Tabla 3. Exposición a sustancias disruptoras durante el embarazo y su asociación con abortos espontáneos

Referencia	Localización	Periodo	Diseño	Tamaño muestra	Contaminante	Efecto	Estimación de riesgo
Gerhard ²⁰	Alemania	1989-1993	Caso-control	n=89	DDT, PCB	Asociación entre la exposición a hidrocarburos clorados y abortos espontáneos	
Korrick ²¹	China	1996	Caso-control	15 casos 15 controles	DDT	Potencial riesgo de abortos espontáneos asociado a la carga de DDT en plasma sanguíneo materno	OR 1,3 IC 95 % (1,02-1,25)
Sugiura ²²	Japón	2001-2002	Caso-control	45 casos 30 controles	PCB	No existe asociación entre las concentraciones de PCBs, hexaclorobenceno y DDT con abortos espontáneos	
Sugiura ²³ antiphospholipid antibodies (aPLs)	Japón	2001-2003	Caso-control	45 casos 32 controles	BPA	Asociación entre la exposición a BPA con los abortos espontáneos	

Tabla 4. Exposición a sustancias disruptoras durante el embarazo y su asociación con el peso al nacer, parto prematuro y malformaciones congénitas

Referencia	Localización	Periodo	Diseño	Tamaño muestra	Contaminante	Efecto	Estimación de riesgo
Bell ²⁴	California, USA	1984	Caso-control	71 casos - 611 controles	Pesticidas disruptores endocrinos	Muerte por malformaciones congénitas como anencefalia, hidrocefalia, agénesis, y otras múltiples anomalías.	OR 1,4 IC 95% (0,8-2,4)
Clement ²⁵ "container-title": "Reproductive toxicology" (Elmsford, N.Y.)	Italia	1999-2004	Estudio 6 años	n=146.239	Pesticidas disruptores endocrinos	No existe relación entre la exposición a pesticidas y la prevalencia de malformaciones congénitas en recién nacidos	
Kezios ²⁶	California, USA	1959-1966	Cohorte	300 niños - 300 niñas	DDE	No existe asociación significativa con la reducción del tiempo de gestación	
					DDT	Reducción del peso al nacer	
					DDE	Aumento del peso al nacer	
					DDT, DDE	Reducción del peso al nacer	
Khanjani ²⁷	Victoria, Australia	1990	Estudio	n=200	PCB	No existe asociación significativa entre los niveles maternos de PCB y bajo peso al nacimiento ¹ muerte prenatal o abortos espontáneos ² y niños pequeños para edad gestacional ³	¹ OR 0,17 IC 95% (0 - 1,16) ² OR 0,83 IC 95% (0,30-2,29) ³ OR 0,67 IC 95% (0,27-1,70)
Latini ²⁸	Italia	2003	Estudio piloto	n=84	Ftalatos, DEHP	La exposición a ftalatos está asociada con una menor duración de la gestación	
Longnecker ²⁹	USA	1959-1965	Prospectivo	n=1034	PCB	La exposición a PCBs no está asociada con el parto prematuro, con el peso al nacer o con la duración de la gestación	
Padmanabhan ³⁰	Michigan, USA	2006	Estudio	n=40	BPA	No existe correlación entre los niveles de BPA en sangre materna y bajo peso al nacimiento o talla de los neonatos	
Rylander ³¹	Suecia	1992;1995	Cohorte	n=4401	Compuestos organoclorados	Existe relación entre la exposición a compuestos organoclorados ingeridos del pescado y el bajo peso al nacimiento	
Zhang ³²	China	2002-2003	Estudio	n=44	Cadmio	No existe asociación significativa entre los niveles de exposición a cadmio y consecuencias en el embarazo como parto prematuro o asfisia neonatal	

Tabla 5. Exposición a disruptores durante el embarazo y su asociación con la alteración de proporción de nacimientos según género

Referencia	Localización	Periodo	Diseño	Tamaño muestra	Contaminante	Efecto	Estimación de riesgo
Hertz ³⁶	San Francisco USA	1964-1967	Cohorte	n=399	PCB	Exposición materna a PCBs reduce el riesgo relativo de nacimientos de varones en 33%	OR 0,67 IC 95% (0,48-0,94)
Mocarelli ³⁷	Seveso Italia	1976-1977	Estudio	n=674 niños	TCDD	La exposición a TCDD altera la proporción de nacimientos, aumentando el número de niñas, incluso muchos años después de la exposición.	

Tabla 6. Exposición a sustancias disruptoras durante el embarazo y su asociación con alteraciones del sistema urogenital masculino

Referencia	Localización	Periodo	Diseño	Tamaño muestra	Contaminante	Efecto	Estimación de riesgo
Brucker ³⁹	Nice, Francia	2002-2005	caso-control prospectivo	78 casos 86 controles	PCB DDE	Asociación positiva entre criptorquidia congénita y exposición a PCBs y posiblemente con exposición a DDE	
Fernandez ¹⁴	Granada, España	2002	caso-control anidado en cohorte	50 casos 114 controles	Pesticidas disruptores endocrinos (DDT)	La exposición a disruptores durante el embarazo está relacionada con la aparición de hipospadias y criptorquidia.	OR 3,47 IC 95% (1,33-9,03)
Gaspari ⁴⁰	Montpellier, Francia	2011	caso-control anidado en cohorte	39 casos 76 controles	Pesticidas y otros disruptores endocrinos	Criptorquidia (prevalencia 1,25%)	
Gaspari ⁴⁰	Montpellier, Francia	2011	caso-control anidado en cohorte	39 casos 76 controles	Pesticidas y otros disruptores endocrinos	Hipospadias (prevalencia 0,97%)	
Gaspari ⁴⁰	Montpellier, Francia	2011	caso-control anidado en cohorte	39 casos 76 controles	Pesticidas y otros disruptores endocrinos	Micropene, (prevalencia 0,35%)	
Gaspari ⁴⁰	Montpellier, Francia	2011	caso-control anidado en cohorte	39 casos 76 controles	Pesticidas y otros disruptores endocrinos	Hipospadias y micropene (prevalencia 0,14%)	
Gaspari ⁴⁰	Montpellier, Francia	2011	caso-control anidado en cohorte	39 casos 76 controles	Pesticidas y otros disruptores	La exposición a disruptores durante el embarazo está relacionada con la aparición de criptorquidia, hipospadias o micropene.	OR 4,1 IC 95% (1,21-16)
Gaspari ³⁸	Paraíba, Brasil	2010-2012	cohorte	2710 niños	Pesticidas disruptores endocrinos (DDT)	Criptorquidia (prevalencia 0,85%)	
Gaspari ³⁸	Paraíba, Brasil	2010-2012	cohorte	2710 niños	Pesticidas disruptores endocrinos (DDT)	Hipospadias (prevalencia 0,55%)	
Gaspari ³⁸	Paraíba, Brasil	2010-2012	cohorte	2710 niños	Pesticidas disruptores endocrinos (DDT)	Micropene, (prevalencia 0,66%)	
Kristensen ⁴¹	Noruega	1967-1991	cohorte retrospectivo	192.417 nacimientos 251 casos criptorquidia 270 casos hipospadias	Pesticidas disruptores endocrinos	La exposición a disruptores durante el embarazo está relacionada con la aparición de criptorquidia.	OR 1,7
Kristensen ⁴¹	Noruega	1967-1991	cohorte retrospectivo	192.417 nacimientos 251 casos criptorquidia 270 casos hipospadias	Pesticidas disruptores endocrinos	La exposición a disruptores durante el embarazo está relacionada con la aparición de hipospadias.	OR 1,3
Longnecker ⁴²	USA	1959-1966	caso-control anidado	219 casos criptorquidia 199 casos hipospadias 599 controles	DDT	No existe asociación significativa con criptorquidia ¹ e hipospadias ² . Resultados no concluyentes.	¹ OR 1,3 IC 95% (0,7-2,4) ² OR 1,2 IC 95% (0,6-2,4)
Morales ¹⁷	Dinamarca	1997-2009	cohorte	45.341 niños	Disruptores endocrinos	No hay asociación con criptorquidia (prevalencia 2,2%)	HR 0,8 IC 95% (0,4-1,2)
Morales ¹⁷	Dinamarca	1997-2009	cohorte	45.341 niños	Disruptores endocrinos	La exposición a disruptores durante el embarazo está relacionada con la aparición de hipospadias (prevalencia 0,6%)	HR 1,8 IC 95% (1-2,6)
Restrepo ⁴³	Colombia	1982-1983	caso-control emparejado	222 casos 443 controles	Pesticidas disruptores endocrinos	No hay asociación significativa entre exposición a pesticidas y criptorquidia	
Weidner ⁴⁴	Dinamarca	1983-1992	caso-control	1345 casos hipospadias 23.273 controles	Pesticidas disruptores endocrinos	No existe asociación significativa con hipospadias	OR 1,27 IC 95% (0,81-1,99)
Weidner ⁴⁴	Dinamarca	1983-1992	caso-control	6.177 casos criptorquidia 23.273 controles	Pesticidas disruptores endocrinos	La exposición a disruptores durante el embarazo está relacionada con la aparición de criptorquidia	OR 1,38 IC 95% (1,10-1,73)

DISCUSIÓN

En la exposición ambiental un factor clave es la edad, siendo las etapas de desarrollo intrauterino las más vulnerables^{9,10} porque los mecanismos de defensa no están desarrollados y el metabolismo acelerado, necesario para el crecimiento del feto, puede hacer que se potencien los efectos⁹.

Los efectos de la exposición prenatal sobre la salud son, en su mayoría, permanentes o de larga duración, mientras que los efectos de la exposición en la edad adulta se pueden revertir después de la eliminación del tóxico del organismo¹⁰.

Las dioxinas y furanos son subproductos de la destrucción de muchos compuestos químicos, incluyendo sustancias utilizadas en la producción de plaguicidas o el blanqueamiento de papel. Son contaminantes ambientales muy tóxicos presentes en el aire, el suelo, el agua, en alimentos como la carne, el pescado y hasta en la leche materna⁵, por eso se dice que son ubicuos en el medio ambiente^{1,3,11,12}.

Compuestos organoclorados persistentes como el DDT y otros no persistentes como los organofosforados, carbamatos y piretroides están constantemente presentes en el ambiente, a pesar de haber sido prohibidos en muchos países, otros lo utilizan para el control de enfermedades, como la malaria¹². El DDT y sus derivados, junto con los PCB, son los contaminantes ambientales dominantes a nivel global por su abundancia y dispersión⁸. También un consumo elevado de pescado, especialmente marisco, puede incrementar el riesgo de exposición a mercurio y PCB⁵.

Los PBDE, PBB son compuestos químicos presentes en muchos objetos de uso cotidiano como el revestimiento de televisiones y ordenadores, en focos, repuestos de vehículos, colchones, tintes y textiles sintéticos por sus propiedades retardantes de llama^{5,12}. También son utilizados en prendas de vestir y en la espuma de relleno de muebles de casa⁴.

Los PAH son subproductos de combustión, están presentes en el tabaco, en los gases de escape de motores, y en las emisiones de chimeneas e incendios forestales. La exposición a estos contaminantes es mayor en ciudades con gran contaminación atmosférica⁵.

Una de las principales fuentes de exposición a sustancias con actividad alteradora endocrina es la alimentación. Los materiales que están en contacto con los alimentos casi siempre contienen plástico o tienen una capa polimérica en forma de recubrimiento que está

compuesta de muchas sustancias que pueden migrar a la comida. Aún no existe suficiente información sobre el riesgo que representa el uso de estos materiales para la salud pública¹³.

Los PCF son compuestos utilizados por la industria como sustancias protectoras de superficies, embalajes de comida rápida, cera para pisos y en algunas fórmulas de insecticidas¹². Recientemente los fitoestrógenos, presentes en productos vegetales como soja, legumbres y granos, han sido considerados como alteradores endocrinos¹.

El BPA es un estrógeno sintético creado por el mismo laboratorio que creó el DES, y aunque nunca pudo ser usado en la industria farmacéutica, si lo fue en la industria de plásticos. Está, o ha estado, presente en recipientes para comida, botellas, interiores de latas, o biberones e inclusive en recibos de cajeros automáticos^{4,5,12}. Otra fuente de exposición a BPA son las fórmulas infantiles, la leche materna y las comidas con conservantes⁵. Los más vulnerables ante la exposición a BPA son los fetos y los niños¹².

Los ftalatos son sustancias químicas utilizadas por la industria como plastificantes en productos de cuidado personal como cosméticos, también están presentes en plásticos flexibles, tuberías de PVC, equipamiento médico, bolsas de sangre, cobertores de suelo, productos de limpieza, etc^{4,5,12}. Los ftalatos entran en contacto con el feto a través del líquido amniótico porque son hidrosolubles, al contrario de muchos otros que son liposolubles⁵. La exposición a BPA y ftalatos se da principalmente por la dieta cuando se consumen alimentos procesados y en contacto con recipientes de plástico^{4,12}. También los recién nacidos se exponen a los ftalatos de los equipamientos médicos como tubos y catéteres^{5,6,12}.

Inclusive el polvo del hogar puede ser una fuente de contacto con BPA, ftalatos y PBDE, aunque los últimos son los más preocupantes por su persistencia y capacidad de bioacumulación⁴.

Los mecanismos de acción pueden ser directos e indirectos. Los efectos directos se producen cuando el contaminante es estructuralmente similar a una molécula endógena del organismo, siendo capaz de entrar en la célula y alterar procesos como la mitosis, meiosis, diferenciación, apoptosis, comunicación intracelular, migración y reparación del ADN, llegando a interferir en el funcionamiento celular y, por tanto, tisular. Los efectos indirectos son aquellos que se presentan una vez que la molécula de contaminante es bioactivada en

el organismo dentro del tracto gastrointestinal o en el hígado, o cuando interfiere con la acción de hormonas endógenas¹.

En un principio se pensaba que solamente se unían a los receptores hormonales nucleares de estrógeno, andrógeno, progesterona, hormonas tiroideas y hormonas hipotalámicas e hipofisarias, pero se ha comprobado que también pueden unirse a receptores no nucleares de la membrana celular, receptores de hormonas no esteroideas como neurotransmisores, receptores huérfanos, y alterar rutas enzimáticas que controlan la producción y el metabolismo esteroideo^{5,9}.

Al igual que ciertas hormonas esteroideas y algunos contaminantes, como el DDT y el DES, son liposolubles y entran en las células para unirse a receptores esteroides estrogénicos o androgénicos^{1,2} para activar o reprimir genes, dando lugar a una respuesta biológica anormal. También pueden alterar los tres mecanismos epigenéticos más comunes: metilación del ADN, modificación de histonas y ARN no codificante; produciendo cambios heredables de las expresiones genéticas pero sin ninguna alteración de la secuencia de ADN¹⁰.

Los efectos sobre el embarazo van a depender de factores como la edad, el tiempo de latencia desde la exposición, la intensidad, la contaminación múltiple, que puede tener efectos aditivos o sinérgicos, la dinámica dosis-respuesta no definida, el efecto transgeneracional y epigenético que afecta a la descendencia y generaciones posteriores, y la diversidad y complejidad de los mecanismos de acción⁹.

Durante el embarazo, las hormonas controlan procesos irreversibles de organización celular, mientras que en los individuos adultos sus efectos son, en algunos casos, reversibles. Por ejemplo, el estrógeno juega un papel fundamental en el desarrollo de los órganos reproductivos y del sistema neuroendocrino relacionado con el comportamiento². La magnitud de los efectos se determinará por el estadio de desarrollo del embrión o feto durante la exposición, por el grado de exposición y por su capacidad inmunológica de resistencia¹ y estos pueden ser observados en el momento del nacimiento (Tabla 2), como malformaciones, que pueden aparecer en etapas posteriores de la vida⁵.

Varios estudios han observado que pueden producir abortos involuntarios, muerte prenatal, muerte prematura, bajo peso al nacimiento, retraso mental, cáncer^{2,3,5,11}, criptorquidia, hipospadias^{2,3,14-19} (Tabla 3 y Tabla 4) y otros efectos de tipo bioquímico como inducción de enzimas, alteración de factores de

crecimiento, cambios hormonales y alteraciones en receptores^{2,3,5,11}. También se han identificado defectos del desarrollo cerebral que afectan el comportamiento, alterando el dimorfismo sexual en ciertas zonas del cerebro que determinan la agresividad, la territorialidad, la exploración, el aprendizaje y el comportamiento sexual².

El DDT, y más concretamente su metabolito DDE, los plaguicidas organofosforados y los PAH son contaminantes que afectan al crecimiento del feto⁵. Se ha constatado que los PCB, DDT, DES, lindano, metoxicloro, dioxinas o vinclozolina alteran el desarrollo de los sistemas reproductivos en ambos géneros, niños y niñas, y bajas dosis de estos pueden provocar diferenciaciones sexuales irreversibles en el feto³. Los plaguicidas androgénicos y estrogénicos pueden provocar reducción de la fertilidad, desarrollo sexual anormal y hermafroditismo en invertebrados, peces, reptiles y mamíferos^{1,2}. También existe evidencia de que altas exposiciones poblacionales a dioxinas, especialmente 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD) pueden incrementar la proporción de nacimientos de mujeres con respecto a hombres^{33,34}, al igual que otro tipo de contaminantes con acción disruptora³⁵ (Tabla 5).

Los esteroides sexuales como los estrógenos y los andrógenos son muy importantes para la diferenciación sexual intrauterina. Los andrógenos intervienen en la diferenciación sexual masculina más que los estrógenos, mientras que la diferenciación femenina depende de ambos. Los alteradores endocrinos interfieren en estos procesos porque mimetizan la acción de los estrógenos o bloquean la acción de los andrógenos⁵, y contribuyen especialmente a la aparición de malformaciones genitales en varones³⁸ (Tabla 6).

En la actualidad, estos conocimientos sobre los efectos de las sustancias químicas con efecto alterador durante el embarazo han dado lugar a la adopción de medidas de protección. Diferentes instituciones, como la Environmental Protection Agency (EPA) o la Unión Europea (UE) han elaborado reglamentos que permitan un mayor control de las sustancias con actividad alteradora endocrina. La EPA está desarrollando el Programa de Detección de Alteradores Endocrinos (PESD, por las siglas en inglés), desde 1998, La aplicación de este programa ha supuesto el análisis de miles de sustancias, entre las que se incluyen pesticidas, contaminantes del agua o elementos inertes. Los resultados obtenidos en sus análisis, permiten seleccionar las sustancias que presentan una mayor peligrosidad y avanzar en el conocimiento de su peligrosidad.

Por otra parte, la Unión Europea (UE), adoptó en 1999 la Estrategia Comunitaria sobre Alteradores Endocrinos (COM(1999) 706). Uno de los puntos clave de esta estrategia es el establecimiento de una lista de sustancias prioritarias en relación con su actividad en la alteración endocrina. Desde el inicio de su aplicación, se han llevado a cabo sustanciales avances en relación con el desarrollo de la investigación, la homogeneización de métodos de ensayo o la adaptación de la legislación.

También cabe destacar, en relación con la UE, el reglamento para la clasificación, etiquetado y envasado de sustancias químicas (CLP), que se encarga de garantizar que los riesgos de las sustancias sean claramente comunicados a los trabajadores y consumidores. Este reglamento utiliza dos tipos de clasificaciones; la primera, es la clasificación armonizada que se decide a nivel comunitario y tiene una lista de sustancias que se incluyen en el Anexo VI del reglamento CLP; y la segunda, es la clasificación provisional o autclasificación, que se aplica a las sustancias que no están incluidas en la lista y se basa en la información disponible de una sustancia tomando en cuenta los criterios de clasificación establecidos en el CLP. Antes de introducir un producto químico en el mercado, la industria debe determinar sus potenciales riesgos para la salud humana y el medio ambiente, para poder clasificarlo de conformidad a los peligros identificados para la salud y el medio ambiente⁴⁶.

Los alteradores endocrinos, según el reglamento CLP están clasificados como tóxicos para la reproducción en tres categorías 1A, 1B y 2. En la categoría 1A y 1B están todas las sustancias que pueden afectar la fertilidad, o al niño aún no nacido, y en la categoría 2 están todas las sustancias que se sospecha que pueden hacerlo. Las sustancias carcinogénicas, mutagénicas y tóxicas para la reproducción (CMR's) son de especial preocupación debido a los efectos a largo plazo que pueden provocar en la salud humana⁴⁵.

CONCLUSIONES

La revisión sistemática que hemos realizado sobre la exposición a sustancias químicas con efecto de alteradores endocrinos sobre el embarazo, nos muestran que la exposición ambiental a estas sustancias es prácticamente imposible de evitar en la actualidad, ya que están presentes en el aire, el agua, los suelos, los alimentos, y en muchos de los materiales con los que estamos en contacto diariamente. Tal como se ha visto en este trabajo, los efectos causados por sustancias con actividad alteradora son múltiples y muy variados durante el periodo de desarrollo embrionario. A esto hay que añadir la dificultad para estudiar este tema

por la cantidad de factores que intervienen como la exposición múltiple, los mecanismos de acción complejos o la dinámica dosis-respuesta no definida, hace que muchos de los resultados existentes no sean concluyentes o incluso contradictorios, por lo que es necesario ampliar las investigaciones utilizando mayores tamaños de muestra, mayor cantidad de información sobre la exposición, y otros datos que sirvan para obtener evidencias claras y reales de los efectos de la exposición ambiental a estos contaminantes durante el embarazo y en otras etapas de la vida. Por otro lado, cabe destacar los esfuerzos de las autoridades competentes en la elaboración de reglamentos y leyes que permitan regular todo el universo de las sustancias con actividad alteradora endocrina.

REFERENCIAS

1. Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril*. 1998;70(4):613-22.
2. Palanza P, Morellini F, Parmigiani S, vom Saal FS. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on behavioral development. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999;23(7):1011-27.
3. Goldman LR. New approaches for assessing the etiology and risks of developmental abnormalities from chemical exposure. *Reprod Toxicol*. 1997;11(2-3):443-51.
4. Sathyanarayana S, Focareta J, Dailey T, Buchanan S. Environmental exposures: how to counsel preconception and prenatal patients in the clinical setting. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(6):463-70.
5. Ünüvar T, Büyükgebiz A. Fetal and neonatal endocrine disruptors. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(2):51-60.
6. Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(10):952-8.
7. Fowler PA, Bellingham M, Sinclair KD, Evans NP, et ál. Impact of endocrine-disrupting compounds (EDCs) on female reproductive health. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;355(2):231-9.
8. Soechitram SD, Athanasiadou M, Hovander L, et ál. Fetal exposure to PCBs and their hydroxylated metabolites in a Dutch cohort. *Environ Health Perspect*. 2004;112(11):1208-12.
9. García-Mayor RV, Larrañaga Vidal A, Docet Caamaño MF, Lafuente Giménez A. Endocrine disruptors and obesity: obesogens. *Endocrinol Nutr*. 2012;59(4):261-7.
10. Uzumcu M, Zama AM, Oruc E. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod Domest Anim*. 2012;47 Suppl 4:338-47.
11. Birnbaum LS. Developmental effects of dioxins. *Environ Health Perspect*. 1995;103 Suppl 7:89-94.

12. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;355(2):240-8.
13. Muncke J. Endocrine disrupting chemicals and other substances of concern in food contact materials: an updated review of exposure, effect and risk assessment. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;127(1-2):118-27.
14. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, et ál. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2007;115 Suppl 1:8-14.
15. Giordano F, Carbone P, Nori F, et ál. Maternal diet and the risk of hypospadias and cryptorchidism in the offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008;22(3):249-60.
16. Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, et ál. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect.* 2004;112(15):1570-6.
17. Morales-Suárez-Varela MM, Toft GV, et ál. Parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals and male genital malformations: a study in the Danish National Birth Cohort study. *Environ Health.* 2011;10(1):3.
18. Vidaeff AC, Sever LE. In utero exposure to environmental estrogens and male reproductive health: a systematic review of biological and epidemiologic evidence. *Reprod Toxicol.* 2005;20(1):5-20.
19. Main KM, Skakkebaek NE, Virtanen HE, Toppari J. Genital anomalies in boys and the environment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(2):279-89.
20. Gerhard I, Daniel V, Link S, et ál. Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages. *Environ Health Perspect.* 1998;106(10):675-81.
21. Korrick SA, Chen C, Damokosh AI, et ál. Association of DDT with spontaneous abortion: a case-control study. *Ann Epidemiol.* 2001;11(7):491-6.
22. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, et ál. PCBs, hexachlorobenzene and DDE are not associated with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2003;50(6):485-9.
23. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, et ál. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2005;20(8):2325-9.
24. Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. *Epidemiology.* 2001;12(2):148-56.
25. Clementi M, Causin R, Marzocchi C, et ál. A study of the impact of agricultural pesticide use on the prevalence of birth defects in northeast Italy. *Reprod Toxicol.* 2007;24(1):1-8.
26. Kezios KL, Liu X, Cirillo PM, et ál. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), DDT metabolites and pregnancy outcomes. *Reprod Toxicol.* 2013;35:156-64.
27. Khanjani N, Sim MR. Maternal contamination with PCBs and reproductive outcomes in an Australian population. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2007;17(2):191-5.
28. Latini G, De Felice C, Presta G, et ál. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2003;111(14):1783-5.
29. Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Guo X. Maternal levels of polychlorinated biphenyls in relation to preterm and small-for-gestational-age birth. *Epidemiology.* 2005;16(5):641-7.
30. Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, et ál. Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *J Perinatol.* 2008;28(4):258-63.
31. Rylander L, Strömberg U, Hagmar L. Lowered birth weight among infants born to women with a high intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Chemosphere.* 2000;40(9-11):1255-62.
32. Zhang Y-L, Zhao Y-C, Wang J-X, et ál. Effect of environmental exposure to cadmium on pregnancy outcome and fetal growth: a study on healthy pregnant women in China. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2004;39(9):2507-15.
33. Barlow S, Kavlock RJ, Moore JA, et ál. Teratology Society Public Affairs Committee position paper: developmental toxicity of endocrine disruptors to humans. *Teratology.* 1999;60(6):365-75.
34. Ishihara K, Warita K, Tanida T, et ál. Does paternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) affect the sex ratio of offspring? *J Vet Med Sci.* 2007;69(4):347-52.
35. Rittler M, Castilla EE. Endocrine disruptors and congenital anomalies. *Cad Saude Publica.* 2002;18(2):421-8.
36. Hertz-Picciotto I, Jusko TA, Willman EJ, et ál. A cohort study of in utero polychlorinated biphenyl (PCB) exposures in relation to secondary sex ratio. *Environ Health.* 2008;7:37.
37. Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, et ál. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet.* 2000;355(9218):1858-63.
38. Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, et ál. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int J Androl.* 2012;35(3):253-64.
39. Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, et ál. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod.* 2008;23(8):1708-18.
40. Gaspari L, Paris F, Jandel C, et ál. Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study. *Hum Reprod.* 2011;26(11):3155-62.
41. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, et ál. Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology.* 1997;8(5):537-44.
42. Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, et ál. Maternal serum

level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol.* 2002;155(4):313-22.

43. Restrepo M, Muñoz N, Day N, et ál. Birth defects among children born to a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Scand J Work Environ Health.* 1990;16(4):239-46.
44. Weidner IS, Møller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect.* 1998;106(12):793-6.
45. European Chemicals Agency. CMR substances from Annex VI of the CLP Regulation registered under REACH and/or notified under CLP. Report 2012.
46. Marcello I, Giordano F, Costamagna FM. Information gathering for CLP classification. *Ann Ist Super Sanita.* 2011;47(2):132-9.