

## Efectos de los disruptores endocrinos en la salud humana y animal

### *EFFECTS OF ENDOCRINE DISRUPTORS ON HUMAN AND ANIMAL HEALTH*

Manuel Jesús PÉREZ GIRÁLDEZ, Santiago GRANDE BELTRÁN, Esther del CASTILLO QUESADA, Adelaida MESA ALONSO, Vanessa TORRES SAURA

Unidad de Protección de la Salud. Área Sanitaria Norte de Málaga. Antequera. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía (España). Correo-e: giraldez8@gmail.com

#### RESUMEN

Cada vez son más las investigaciones que vinculan la exposición a ciertos productos químicos con efectos perjudiciales sobre la salud humana y animal; amén de los conocidos efectos tóxicos conocidos desde hace mucho tiempo, son objeto de estudio por su implicación en lo que se ha dado en llamar disrupción endocrina. Plaguicidas, bifenilos policlorados, dioxinas, ftalatos, bisfenol A, alquilfenoles, metales pesados, entre otros químicos, están en el punto de mira de los investigadores.

**Palabras clave:** Disruptores endocrinos, salud humana, efectos tóxicos.

#### ABSTRACT

More and more research linking exposure to certain chemicals with harmful effects on human and animal health. In addition to the known toxic effects from long ago, are being studied for their involvement in what has come to be called endocrine disruption. Pesticides, polychlorinated biphenyls, dioxins, phthalates, bisphenol A, alkylphenols, heavy metals, among other chemicals, are in the focus of researchers.

**Keywords:** Endocrine disruption, human health, animal health, toxic effects.

#### LAS PRIMERAS SOSPECHAS

La observación de ciertas alteraciones reproductivas observadas en animales salvajes y de laboratorio levantó las primeras sospechas sobre las consecuencias de la exposición a productos químicos; la caída en la población de pájaros piscívoros en los Estados Unidos debido su exposición a p,p-DDE, un metabolito del DDT (Hickey and Anderson, 1.968; Heath and cols, 1.969) o las alteraciones sexuales observados en pollos tratados con DDT, como menor tamaño de los testículos y la ausencia de crestas y barbillas en un experimento llevado a cabo en la Universidad de Siracusa en 1950, representan el inicio de una larga carrera de investigación sobre este tema; tres años más tarde, se publica el libro “La primavera silenciosa”, de Rachel Carlson, una denuncia sobre el daño que ocasionan estas sustancias.

#### ¿DE QUÉ SUSTANCIAS SE TRATA?

Existe una amplia gama de productos químicos considerados disruptores endocrinos: plaguicidas, sustancias presentes en los plásticos, como el bisfenol A y los ftalatos, alquilfenoles, bifenilos policlorados, dioxinas, benzopirenos, hidrocarburos alifáticos policíclicos y metales pesados, entre otros.

La exposición a estas sustancias por parte de animales y humanos es amplia, ya sea vía alimentaria o ambiental. Así, es común la exposición a plaguicidas a través de la dieta o mediante su inhalación; a productos empleados en la industria del plástico, como el bisfenol A (empastes dentales, envases para alimentos y bebidas, incluidos biberones, material médico, juguetes.); a ftalatos, utilizados como disolventes y como flexibilizantes, por lo que están presentes en envases alimentarios, adhesivos, detergentes o cosméticos -hay un curioso estudio (1) que

vincula la exposición a lacas en el primer trimestre de embarazo con el nacimiento de hijos con hipospadias; o a alquilfenoles, empleados en detergentes y cosméticos. Los bifenilos polihalogenados, presentes en aparatos eléctricos o utilizados como pirorretardantes, las dioxinas o metales pesados vertidos como resultado de diversas actividades son otros de los productos químicos que llegan a los animales y al hombre, con serios perjuicios para la salud.

## EFFECTOS DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

Aves con cáscaras de huevos demasiado delgadas y desarrollo alterado de las gónadas por exposición a DDT, síndrome de anomalías embrionarias (GLEMEDs) en aves piscívoras por exposición a PCBs; alteración de los sistemas inmune y reproductivo, así como del tiroides, en focas del Ártico por influencia de los COPS (Compuestos Orgánicos Persistentes); ballenas blancas del Río San Lorenzo, en Canadá, con alta tasa de tumores, a la vez que presentaban en sus tejidos elevadas concentraciones de PCBs y varios plaguicidas; anomalías gonadales y del desarrollo en caimanes del lago Apopka, en Florida, tras un vertido accidental de dicofol/keltano; peces con alteraciones reproductivas tras la exposición a residuos procedentes de industrias papeleras... Son sólo algunos de los hechos documentados acerca de los efectos que los alteradores endocrinos pueden causar. Todos ellos fueron acompañados de declinación poblacional (2).

Los disruptores endocrinos alteran el complejo sistema de mensajería química mediado por hormonas a través de diferentes mecanismos (unión a un receptor, activación del mismo o no, alteración de la síntesis o la degradación de un esteroide...). Algunos actúan sobre el genoma, conduciendo a la aparición de cáncer e incluso inducen cambios epigenéticos transgeneracionales que conducen a alteraciones prostáticas, renales, testiculares, inmunitarias y otras en varias generaciones posteriores (3, 4).

La dificultad para el establecimiento de una relación de causalidad en este campo son:

- a) la *baja potencia hormonal* de los compuestos químicos señalados como DE, sobre todo cuando se compara con la potencia de las hormonas naturales;
- b) el desconocimiento casi absoluto del *efecto combinado* de estas sustancias químicas;
- c) las *lagunas en el conocimiento* de los mecanismos de acción de los DE sobre los distintos órganos diana, y
- d) el intento, con frecuencia sin éxito, de asociar exposición a DE con *enfermedades de causa multifactorial*, de presentación transgeneracional, manifestadas, en muchos casos, en forma de fallo funcional de alguna actividad orgánica y de presentación tardía (5).

Hay que considerar ciertos factores de capital importancia:

1. Momento de exposición: Una dosis baja, si llega en el momento preciso, puede alterar dramáticamente la trayectoria del desarrollo porque el feto puede ser vulnerable a la disrupción sólo durante unas pocas horas o unos pocos días (6). La manifestación de los efectos causados por los disruptores endocrinos puede diferirse en el tiempo años, incluso décadas; en ratones se ha demostrado que la exposición fetal a bisfenol A predispone al padecimiento de cáncer mamario (7). Son los niños los más afectados y desde el ámbito pediátrico se reclama más atención al problema (8).
2. Interacción, sinergia y antagonismo entre sustancias.
3. Dosis: varios experimentos han puesto de manifiesto una falta de correlación dosis-efecto, es decir, la evidencia de curvas dosis-respuesta no monotónicas; así, mínimas dosis de DEHP (di-*etil-hexil-ftalato*) pueden inducir la feminización del cerebro de ratas macho, mientras que altas dosis tenían el efecto contrario (9). Otros científicos, sin embargo, niegan esta teoría.

Las consecuencias que para la salud tiene la exposición a sustancias químicas con capacidad disruptora conducen a diferentes manifestaciones patológicas.

## CÁNCER

Si bien la mejora en las técnicas diagnósticas explica el aumento de la incidencia de esta enfermedad, son muchos los estudios que la relacionan también con la exposición a químicos. Plaguicidas, dioxinas, hidrocarburos aromáticos policíclicos y otros han sido relacionados con cáncer de mama, testículo, próstata, linfoma de Hodgkin, leucemia y otros (10-14).

## MALFORMACIONES

La relación de ciertas malformaciones con la disrupción endocrina ha sido investigada; se sospecha de la implicación de plaguicidas en la aparición de hipospadias, por exposición a vinclozolin (15) y de criptorquidia por acción de p-p' DDT y beta-HCH (16). También han sido relacionados el maneb y la propiltiurea con la formación de columnas vertebrales torcidas y patas deformes en ranas (17), nada extraño si consideramos la alteración de la expresión de los genes HOX, implicados en la morfogénesis y diferenciación celular; alteración causada, entre otras sustancias, por el bisfenol A (18,19).

## PROBLEMAS REPRODUCTIVOS

La síntesis de vitelogenina por parte de peces machos en ambientes contaminados (Jobling y cols,

1993), la aparición de peces hermafroditas y con alteraciones en el comportamiento en ríos de diversas latitudes, incluidos los españoles, por vertidos de sustancias como el alquilfenol-etoxilado o los pirorretardantes bromados (20), la caída poblacional de caimanes en el lago Apopka tras un vertido de dicolfol-keltano en 1980, con feminización de machos que presentaban penes sumamente pequeños y altos niveles de estrógenos, según los estudios llevados a cabo por Woodward et al en 1993, Guillette et al en 1995 y Lind et al en 2004, son algunos de los efectos asociados a la mimesis endocrina, a los que cabe añadir la reducción de la concentración del esperma, que podría tener su origen en la exposición prenatal a sustancias químicas (21) o la mayor proporción de nacimientos de hembras observada en gaviotas, caimanes y tortugas (22) y en humanos (23). Además, según las investigaciones de Mark Christian y Glenda Gillies, del Imperial College School of Medicine in London, la acción de ciertos disruptores como el bisfenol A en la etapa prenatal sobre el desarrollo de células clave del hipotálamo pueden afectar a la conducta sexual y a la actividad reproductora, provocando menarquia y telarquia precoces (24). Ha sido descrita la feminización de ratas macho por exposición a ftalatos (25) y a compuestos policromados (26). La incidencia que sobre la pubertad en el hombre tienen los disruptores endocrinos ha sido ampliamente estudiada; se trata de una etapa en la que se producen rápidos cambios fisiológicos como crecimiento acelerado y maduración de las gónadas y el cerebro.

El efecto mimético estrogénico que presentan algunas sustancias químicas modifica este importante proceso biológico. DDT, bifenilos policlorados y polibrominados, bisfenol A, ésteres de ftalatos, endosulfán, atrazina y zeranól son algunos de ellos; así, el bisfenol A parece causar la aparición precoz de la pubertad en niñas; los bifenilospolibrominados, menarquia y telarquia precoces así como aparición temprana de vello púbico tempranas; los bifenilos policlorados mostraron un significativo retraso en la aparición de la pubertad en chicos; y los ftalatos, alteraciones que van desde defeminización en chicas hasta telarquia precoz (27).

#### ALTERACIÓN SISTEMA INMUNOLÓGICO

Está documentado el efecto negativo de ciertos plaguicidas sobre el sistema inmune (11, 28) y otras sustancias como BPA o nonilfenol (11).

#### ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

El efecto que sobre el tiroides ejercen algunos disruptores afecta al desarrollo cerebral en el feto. Ha sido relacionado el déficit de atención-hiperactividad en niños con la exposición a organofosforados (29). Otros efectos observados en niños como baja comprensión lectora, bajo coeficiente intelectual y

problemas de memoria han sido relacionados con la exposición a PCBs en el útero (30).

Conocida es la relación establecida entre estados depresivos y descenso de la litemia; en gallinas, ha sido demostrada la capacidad de los plaguicidas parathion, clorpirifós y metamidofós para disminuir los niveles de litio (31). En el Poniente almeriense se ha producido un aumento de suicidios, hecho que se ha relacionado con la exposición continuada a plaguicidas (32).

#### ALTERACIONES METABÓLICAS

La acción que sobre el tiroides ejercen ciertos compuestos químicos, entre ellos algunos plaguicidas, las dioxinas y los PCBs, ha sido objeto de atención en el campo de la investigación (33).

La obesidad (34), la diabetes (35) o el síndrome metabólico (36) han sido relacionados con el fenómeno disruptor, con el bisfenol A entre las sustancias sospechosas de intervenir en esas patologías e incluso se le atribuye un papel en el desencadenamiento de ataques cardíacos (37).

A los efectos reseñados habría que añadir otros incluidos en lo que se conoce como intolerancia química idiomática, que es definido por la OMS como «un trastorno adquirido con síntomas recurrentes múltiples, relacionado con múltiples factores ambientales tolerados por la mayor parte de las personas y que no se explica por ningún trastorno médico o psiquiátrico».

Dado el volumen de literatura científica que aporta pruebas sobre el riesgo sanitario que estas sustancias suponen, parece oportuno abordar el tratamiento que al problema dan los poderes públicos, así como la polémica recurrente entre científicos estudiosos del tema y las autoridades europeas, abordaje que se materializará en un próximo artículo.

#### BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ormond G, Nieuwenhuijsen M, Nelson P, Toledano M y otros. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation and risk of hypospadias: case-control study. *Environmental Health Perspectives*, 2009 February; 117(2): 303–307.
- (2) Damstra T, Bergman A, Van Der Kraak G, Kavlock R, Barlow S. Global Assessment of the state of the science of endocrine disruptors, a solicitud de la OMS, OIT y Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, 2002.
- (3) Anway M, Leathers C, and Skinner M. Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult-onset disease *Endocrinology* 2006 Vol. 147, No. 12 5515-5523).
- (4) Chang H S, Anway M D, Rekow S, Skinner M K. Transgenerational Epigenetic Imprinting of the Male Germline by Endocrine Disruptor Expo-

- sure during Gonadal Sex Determination, *Endocrinology*, 2006, vol 147, nº 12, p. 5524-5541.
- (5) Miller W R, Sharpe R. Environmental estrogens and human reproductive cancers. *Endocrine Related Cancers* 1998, vol. 5, nº 2, p. 69-96.
- (6) Epílogo a la 2ª edición de *Our Stolen Future*, página 67. ISBN: 9788493217600.
- (7) Soto A M, Vandenberg L N, Maffini M V, Sonnenschein C. Does breast cancer start in the womb? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. February 2008, vol. 102, nº 2, p.125-133.
- (8) Ortega Garcia J A, Ferris i Tortajada A, Berbel Tornero O. Paediatric environmental health speciality units in Europe. For when? *European Journal of Pediatrics*.2004. Vol 163, nº 6, 337-338.
- (9) Andrade, AJM, Grande SW, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP): Non-monotonic dose-response and low dose effects on rat brain aromatase activity. *Toxicology*, 2006, nº 227, p.185-192.
- (10) Cahow K. "The Cancer Conundrum". *Environmental Health Perspectives*, nº 11, Noviembre de 1995.
- (11) Repetto R, Baliga S. Pesticides and the Immune System: The Public Health Risk, editado por World Resources Institute, Washington DC (USA), Marzo 1996, especialmente cuadros de p. 22-35.
- (12) López Abente G. Cáncer en agricultores. Mortalidad proporcional y estudios caso-control con certificados de defunción. *Fondo de Investigación Sanitaria*. Madrid 1991.
- (13) Porta M, Jarrod M, Malats N, Santiago-Silva M, Carrato A, Guarner J, Rifà J, Salas A, Corominas JM, Grimalt J O, Real F X. Mutaciones en el gen k-ras y concentraciones séricas de DDT, DDE, PCBs y otros compuestos organoclorados en el cáncer de páncreas exocrino. *XVI Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología*, Sevilla, 21-24 Octubre de 1998.
- (14) Ho SM, Tang, WY, Belmonte de Frausto J. Prins G S. Developmental exposure to estradiol and Bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Research*, June 2006, vol. 66, nº 11, p.5624-5632.
- (15) Kelce WR, Monosson E, Gamcsik MP, Laws SC, Gray LE Jr. Environmental hormone disruptors: evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994 Jun;126 (2):276-85.
- (16) Bustamante Montes L, Waliszewski S, Hernández-Valero M, Sanín-Aguirre L, Infanzón-Ruiz RM, García Jañas A. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and cryptorchidism. *Ciênc. saúde coletiva*, June 2010, vol.15 supl.1, p. 1169-1174.
- (17) Colborn T, Dumanoski, D. Nuestro Futuro Robado, 2ª edición, pág del epílogo. Barcelona (España): Ecoespaña editorial., 2002, p. 484, 485. ISBN: 9788493217600.
- (18) Taylor HS. Endocrine disruptors affect developmental programming of HOX gene expression. *Fertility and Sterility*, Volume 89, Issue 2, pp. e57-e58.
- (19) Varayoud J, Ramos JG, Bosquiazzo VL, Muñoz-de-Toro M, Luque EH. Developmental Exposure to Bisphenol A impairs the uterine response to ovarian steroids in the adult. *Endocrinology*, November 2008, vol.11, nº149, p. 5848-5860.
- (20) Barceló D, López de Alda M J. Contaminación y calidad química del agua: el problema de los contaminantes emergentes, p.12. Panel científico-técnico de seguimiento de la política de aguas Convenio Universidad de Sevilla-Ministerio de Medio Ambiente. Jornada de Presentación de Resultados. Sevilla, 2008
- (21) Skakkebaek NE, Rajpert E D-M, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reproduction*, 2001, vol. 16, nº 5, p.972-978.
- (22) Toppari, J et al. Male Reproductive Health and Environmental Xenoestrogens, *Environmental Health Perspectives*, Vol. 104, Supl. 4 (1996), p 751.
- (23) Karin van der Pal-de-Bruin S, Verloove-Vanhorick P, Roeveld N. "Change in male:female ratio among newborn babies in Netherlands", *The Lancet*, 4 de enero, 1997, vol. 349, p. 62
- (24) Herman-Giddens M E, Slora E J, Wasserman R C, Bourdony C, Bhapkar M V, Koch G G, Hasemeier C M. Secondary Sexual Characteristics and Menses in Young Girls Seen in Office Practice: A Study from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics*, April 1997, vol. 99, nº 4, p. 505-512.
- (25) Andrade AJM, Grande SW, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP): Non-monotonic dose-response and low dose effects on rat brain aromatase activity. *Toxicology* 227: 185-192. 2006.
- (26) Cantón R F, Scholten DE, Marsh, G, de Jong, P C, Van den Berg M. Inhibition of human placental aromatase activity by hydroxylated polybrominated diphenyl ethers (OH-PDBEs). *Toxicology and Applied Pharmacology*, February 2008, vol. 227, nº 1, p. 68-75.

- (27) Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans--a review. *Med Sci Monit.* 2009 Jun;15(6):RA137-45.
- (28) Ohnishi T, Yoshida T, Igarashi A, Muroi M, Tanamoto K.I. Effects of possible endocrine disruptors on MyD88-independent TLR4 signaling. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, March 2008, vol. 52, n° 2, p. 293-295.
- (29) Bouchard M, Bellinger D, Wright R, Weisskopf M. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Urinary Metabolites of Organophosphate Pesticides. *Pediatrics*, Vol. 125 No. 6, June 2010, pp. e1270-e1277 (doi:10.1542/peds.2009-3058).
- (30) Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual Impairment in Children Exposed to Polychlorinated Biphenyls in Utero *N Engl J Med* 1996; 335:783-789. September 12, 1996.
- (31) González Ramón A. Intoxicaciones por plaguicidas: posible descenso de la litemia basal. Discurso de ingreso en la Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental. *Anales de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental*, vol. 9, p. 11-42 (1996).
- (32) Parrón Carreño. Efectos Nocivos de la Exposición Continuada a Plaguicidas con Especial Incidencia en la Depresión y el Suicidio en la Zona del Poniente Almeriense, Diciembre 1994. Ed: Editorial de la Univ de Granada. DL: Gr. 1748-2007. I.S.B.N.: 978-84-338-4417-0
- (33) Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. *European Journal of Endocrinology*, 2006 May;154(5):599-611.
- (34) Newbold RR, Padilla-Banks E., Snyder RJ, Jefferson WN. Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity. *Mol Nutr Food Res.* 2007 Jul; 51 (7):912-7.
- (35) Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. "The estrogenic effect of Bisphenol-A disrupts the pancreatic  $\beta$ -cell function *in vivo* and induces insulin resistance". *Environmental Health Perspectives*, 114 (1), pp. 106-112, 2006.
- (36) Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. The role of estrogen receptors in the control of energy and glucose homeostasis. *Steroids.* 2008 Oct; 73 (9-10):874-9.
- (37) Hugo E, Brandebourg T, Woo J, Loftus J, Wesley Alexander J, Ben-Jonathan, N. Bisphenol A at Environmentally Relevant Doses Inhibits Adiponectin Release from Human Adipose Tissue Explants and Adipocytes. *Environ Health Perspect.* 2008 December; 116(12): 1642-1647.