



e-Gnosis

E-ISSN: 1665-5745

e-gnosis@cencar.udg.mx

Universidad de Guadalajara

México

Canales A., Alejandro; Celis, Ruth De; Salado, Hugo; Feria V., Alfredo
Xenoestrógenos: función y efectos
e-Gnosis, núm. 1, 2003, p. 0
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=73000102>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

XENOESTRÓGENOS: FUNCIÓN Y EFECTOS

XENOESTROGEN: FUNCTION AND EFFECTS

Alejandro Canales A.¹, Ruth De Celis², Hugo Salado¹, Alfredo Feria V.¹

aferia@ciatej.net.mx

Recibido: noviembre 3, 2002 / Publicado: diciembre 3, 2002

RESUMEN. Existen compuestos xenobióticos capaces de incrementar la síntesis de estrógenos mediante el acople al sitio activo del receptor a estrógenos o con la aplicación de una acción semejante a los estrógenos endógenos, por lo que son nombrados xenoestrógenos. Éstos se clasifican en el grupo de las xenohormonas, conformado por compuestos químicos sintéticos o naturales de plantas que pueden interferir con las funciones del sistema endocrino. La forma en la que actúan este tipo de compuestos es variada, mediante la unión al receptor a estrógenos, la elaboración de rutas de señales bioquímicas o bien por medio de mecanismos complejos independientes de la unión al receptor a estrógenos. Existen estudios que demuestran que el sistema endocrino de ciertos peces y especies silvestres ha sido alterado por compuestos químicos que contaminan su medio ambiente. El efecto ha sido puesto en evidencia en varias investigaciones llevadas a cabo, tanto en especies silvestres como en humanos. Incluso se le ha asociado con trastornos en el sistema reproductor y sistema endocrino, así como con una alta incidencia en el desarrollo de diferentes tipos de tumores malignos. Otro tipo de xenohormonas pueden ser benéficas, como las que se encuentran de manera natural en plantas y peces. El consenso generalizado entre investigadores expertos indica que existe la necesidad de estudios más precisos de toxicidad, carcinogenicidad y actividad hormonal, tanto hacia los productos químicos sintéticos ya existentes, como hacia los nuevos productos químicos, antes de que éstos sean comercializados.

PALABRAS CLAVE. Compuestos xenobióticos, síntesis de estrógenos, compuestos químicos de plantas, sistema endocrino.

ABSTRACT. There are xenobiotic compounds, which are able to increase estrogen synthesis by matching active sites with estrogen receptors. These kinds of compounds perform a similar action to endogenous estrogens, also known as xenoestrogens, which can be classified in general as xenohormones. They are constituted by chemical, synthetic or natural compounds from plants, which can interfere with the endocrinal system's functions. These kinds of compounds vary in their ways of behavior. One is the simple union between receptor and estrogen. Two by biochemical signal paths, and three is through complex independent mechanism that joins receptor and estrogen. There are studies showing that the endocrinal system in certain fishes and wild species have been altered by chemical substances and pollutants of their microenvironment. These substances are related to the reproduction and endocrinal system's disturbances as well as incidences and developments of different malignant tumors. Another kind of xenohormones can be beneficial, such as those that we find in the natural forms of plants and fishes. The global consensus among experts in this topic is that new researches must be launched. This should be done with rigorous precision about toxicity and carcinogenicity related to hormonal activity for all current and new chemical products before marketing them.

KEYWORDS. Xenobiotic compounds, estrogen synthesis, chemical compounds from plants, endocrine system.

¹ División de Patología y Biotecnología Ambiental. Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CONACYT), Av. Normalistas No. 800 Colinas de la Normal, CP.44270,Guadalajara , Jalisco ,México.- www.ciatej.net.mx.

² Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS y Hospital de Gineco-Obstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS Belisario Bominguez No. 1000, Guadalajara, Jalisco, México.- www.imss.gob.mx.

Introducción

Existen numerosas evidencias de la capacidad de algunos agentes xenobióticos para incrementar la síntesis de estrógenos, debido a que se acoplan al sitio activo del receptor a estrógenos y otros ejercen acción semejante a los estrógenos endógenos y así, promueven la síntesis de estradiol endógeno, por lo que genéricamente son denominados xenoestrógenos [1]. Los xenoestrógenos incluyen algunos componentes lipofílicos persistentes a los cuales, tanto los humanos como las especies de vida silvestre, han estado expuestos. Entre esos químicos sintéticos se pueden incluir ciertos insecticidas orgánicos clorados, bifenilos policlorados (PCBs) y, más recientemente, algunos componentes no clorados, usados como antioxidantes, así como algunos conservadores como el rojo N° 3 [2, 3].

Una amplia variedad de contaminantes ambientales tiene la habilidad de mimetizar las acciones de las hormonas esteroides en el cuerpo [1]. Los agentes químicos que pueden mimetizar las acciones de los estrógenos actúan como reguladores estrógenicos, por lo que se consideran como factores de riesgo para el desarrollo de efectos adversos para la salud, tanto de especies silvestres, como para los humanos. Aunque existen acuerdos sobre el papel de los xenoestrógenos en el desarrollo de padecimientos como el cáncer, aún quedan controversias al respecto [4]. Por otra parte, las hormonas estrógenicas tienen una fuerte influencia en el índice de mitosis del epitelio mamario y células uterinas, cuyas respuestas hormonales son mediadas por el receptor a estrógenos. El mecanismo por el cual los estrógenos afectan la proliferación de estas células blanco no está totalmente esclarecido; varias líneas de investigación indican que los estrógenos pueden inducir directamente una expresión de un ciclo regulador de genes, lo que sugiere un papel primario para el receptor a estrógenos (RE) en el ciclo regulador de progresión celular [5].

Definición de xenohormonas

Las xenohormonas, entre las que se encuentran los xenoestrógenos, son compuestos químicos sintéticos o naturales de plantas u otras sustancias que pueden interferir con las funciones del sistema endocrino. Varias de esas sustancias han sido relacionadas con problemas del desarrollo reproductivo, entre otros problemas de salud, tanto en humanos, como en especies silvestres y en animales de laboratorio [6].

Según la Agencia de Protección Ambiental (Environmental Protection Agency, EPA), las xenohormonas o disruptores endocrinos, son agentes externos que interfieren de alguna forma, con las hormonas naturales del organismo. Un agente puede afectar al sistema endocrino y modificar algunos de los estados de producción o actividad hormonal, como la modificación de las funciones de las hormonas por unión directa al receptor o por interferencia del proceso natural del metabolismo de las mismas [7].

Tipos de xenoestrógenos

Los xenoestrógenos se encuentran ampliamente distribuidos. Unos, los llamados fitoestrógenos, se localizan de manera natural en plantas como soya, trébol, leguminosas, granos enteros, en varias frutas y en otros vegetales. Otros, son químicos sintéticos fabricados con un fin comercial para un propósito específico o creados como producto secundario durante el proceso de elaboración del producto final de interés [8].

En el siglo pasado, la elaboración y uso de compuestos químicos sintéticos, se incrementó considerablemente [9]. Dentro de éstos se tienen pesticidas, productos asociados a plásticos, productos farmacéuticos, productos para el hogar, químicos industriales como bifenilos policlorados (PCBs), dioxinas y benzopirenos

además de metales pesados como el plomo, mercurio y cadmio [10, 11]. Dentro de los compuestos que ya se ha comprobado, que funcionan como xenohormonas (Tabla 1) y se utilizan como pesticidas están el DDT, toxaphano y dicofol, y entre los compuestos que se utilizan en la elaboración de plásticos, se encuentran los ftalatos [4].

Tabla 1. Algunos productos químicos con actividad estrogénica

DDT	Plaguicida
DDE	Plaguicida
Chlordano	Plaguicida
Heptachlor	Plaguicida
Deltamethrin	Plaguicida
Dichlorvos	Plaguicida
Permethrin	Plaguicida
Pentachlorophenol	Plaguicida
Atrazine	Herbicida
Lindane	Plaguicida
Arochlor	Plaguicida
Vinclozolin	Fungicida
Polychlorinated biphenyls (PCB)	Producto químico industrial
Noniphenols	Detergents
Benzylbutylphthalate	Plásticos
Diphenylphthalate	Plásticos
Bisphenol A	Plásticos
Genistein	Fitoestrógeno
Daidsein	Fitoestrógeno

Existen por lo menos 20 compuestos identificados como fitoestrógenos en diferentes familias de plantas y que actúan como hormonas ambientales [12].

Algunos autores han encontrado fitoestrógenos en orina y muestras sanguíneas de humanos, por lo que se sabe que estos compuestos pueden ser absorbidos y tomar una de las siguientes rutas; una vez que han sido ingeridos, pueden ser excretados, absorbidos o metabolizados a subproductos que de igual forma pueden actuar como potentes xenohormonas [11].

¿Cómo funcionan los xenoestrógenos?

La mayoría de los compuestos estudiados actúan mediante la unión al receptor a estrógenos y mimetizan o bloquean las respuestas normales de las hormonas. En la actualidad, parece que algunas xenohormonas producen sus efectos, mediante la elaboración de rutas de señales bioquímicas y otros mecanismos complejos que son independientes de la unión al receptor a estrógenos [5, 13-21].

Ciertas sustancias pueden actuar como hormonas al unirse al receptor hormonal específico en la célula; entre estas sustancias se tiene al o,p'-DDT, algunos PCB's y varios fitoestrógenos [22]. Las hormonas endógenas viajan a través del sistema sanguíneo y entran a la célula, localizan al receptor a estrógenos y una vez dentro de la célula, la hormona se une al receptor proteico para formar el complejo hormona-receptor hormonal. La unión de este complejo es en forma de llave-cerradura. La unión activa al receptor hormonal, el cual hace blanco sobre procesos celulares específicos, origina la señal necesaria para que se inicie la cascada de señales y se produzcan cambios, como respuesta típica a este tipo de complejos. En el caso de los estrógenos, estos cambios pueden incluir crecimiento uterino en preparación para el embarazo, patrón de distribución del tejido adiposo subcutáneo o prevención del desgaste del tejido óseo [11]. Otros compuestos

con formas diferentes a las hormonas endógenas pueden viajar por el sistema sanguíneo, entrar a la célula, unirse al receptor y hacer blanco en la expresión de genes. Cada vez que existe la unión con el receptor, el xenoestrógeno puede producir una respuesta similar a la de la hormona endógena o causar una respuesta anormal o bien, no causar respuesta al bloquear el sitio de unión del receptor y evitar así, el acople de la hormona endógena [11]. No todos los estrógenos ambientales actúan mediante la unión a receptores hormonales ya que algunos al parecer, transmiten moléculas mensajeras mediante la formación de un complejo de proteínas celulares que indirectamente activan genes o alteran la división y crecimiento celular [23-25]. Los compuestos que no se unen al receptor a estrógenos pueden provocar transcripción de ADN y esto a su vez genera una respuesta estrogénica, mediante la transmisión de señales que activan ciertos genes [5, 26].

Cuando la exposición a xenohormonas ambientales está asociada a la producción de daño que determina manifestaciones clínicas y contribuyen así a la aparición de enfermedad clínica, se deben tener en consideración varias etapas: a) la fase de exposición, b) la fase en que se puede identificar una dosis interna de los compuestos tóxicos, c) la fase de dosis biológicamente efectiva, d) la fase en que se identifican efectos biológicos tempranos o iniciales, e) la fase en que se pueden apreciar alteraciones de la estructura y función de los órganos afectados y f) la fase de enfermedad clínica (Figura 1).

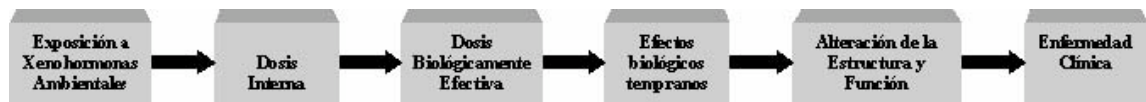


Figura 1 . Progresión de eventos en exposición a xenoestrógenos ambientales.

Las xenohormonas benéficas como el “geinstein” y otros bioflavonoides que se encuentran de forma natural en plantas, pueden reducir la producción de células aberrantes e inhibir la carcinogénesis, así como incrementar los procesos de reparación de ADN y aumentar la diferenciación celular y propiciar de alguna forma la apoptosis [27].

El “geinstein”, de igual forma, tiene influencia en la proliferación de células aberrantes. A niveles farmacológicos, estos compuestos que operan mediante mecanismos independientes al receptor a estrógenos, pueden inhibir cinasas y ADN topoisomerasas y así, afectar otros blancos bioquímicos intracelulares [28, 29]. Cerca de 15% de mujeres portadoras del gene BRCA1 mutado aparentemente no desarrollan cáncer de mama; en esos casos, las xenohormonas benéficas y otros factores exógenos pueden tener un papel positivo, mediante la promoción de detoxificación enzimática de carcinógenos potenciales, procesos de reparación de ADN, formación de antioxidantes o bien, aumentando la capacidad de las células, de rechazar señales que puedan promover un crecimiento descontrolado [30, 31].

Efectos sobre la fauna silvestre

La producción, distribución y empleo de una cantidad considerable de sustancias químicas sintéticas durante los últimos 75 años, ha demostrado ser un gran experimento global que en la actualidad involucra a todo ser vivo. Inclusive, antes que la revolución química cobrara particular relevancia, ya habían aparecido las primeras señales de alerta sobre los serios problemas que podrían representar las sustancias químicas elaboradas por el hombre. A principios de los años ochenta, los ambientalistas se percataron del adelgazamiento de los cascarones de huevo y la reducción de la población de águilas calvas y otras aves, por

efecto de compuestos químicos sintéticos [32].

Existen estudios que demuestran que el sistema endocrino de ciertos peces y especies silvestres han sido alterados por compuestos químicos que contaminan su medio ambiente. Entre los organismos, para los cuales, la evidencia del efecto de disruptores endocrinos es mas clara se encuentran lombrices, ostras, peces, lagartos y otros reptiles, así como gaviotas y águilas. Aunque los efectos observados son claros, muchas veces es difícil establecer la causa del efecto endocrino a un químico específico, debido a que las especies silvestres están expuestas a una gran cantidad de sustancias químicas que complican la identificación de un agente específico [7].

Los efectos perjudiciales al ambiente, por exposición a xenoestrógenos, es evidente, cuando se observa el desarrollo anormal del sistema reproductivo de embriones de gaviotas expuestas “in-ovo” a DDT y otros pesticidas [33]. Similarmente, el daño a sucesos reproductivos de lagartos y tortugas en lagos de Apopka, Florida, se ha relacionado con un derrame de Kelthano, un pesticida que en su formulación contiene DDE [34, 35]. A los compuestos orgánicos persistentes (COP) se les ha relacionado con penes raquíuticos y el fracaso reproductivo de los lagartos del lago Apopka. Los huevos colectados en esa región presentan niveles altos de contaminantes como toxafeno, dieldrin y productos secundarios de la descomposición del DDT. Los lagartos macho y hembra sufren de una imperceptible pero profunda disrupción hormonal que provoca cambios en sus órganos internos y de la tergiversación de sus niveles hormonales [35]. Existen estudios que demuestran que los problemas observados en la vida silvestre no se limitan al lago Apopka, el cual en el pasado sufrió de un derrame químico. El descubrimiento de anomalías hormonales y el fracaso reproductivo en lagartos de otros lagos de Florida indica que la contaminación química con plaguicidas agrícolas es tan peligrosa como un solo incidente grave, como el caso de los derrames químicos [34, 36].

Las ballenas belugas del río Saint Lawrence, sufren de varios trastornos en su salud como son varios tipos de cáncer, espinas dorsales torcidas y desórdenes óseos. Aunque los niveles de contaminantes químicos han disminuido marcadamente en los últimos años, las ballenas aun presentan altos niveles de COP.

Investigaciones llevadas al cabo en esta población, indican que existe una alteración hormonal ampliamente difundida, que afecta la reproducción y evita la recuperación de la población de estos cetáceos [37].

Se ha demostrado que existen compuestos químicos que actúan de forma sinérgica como lo descrito en huevos de tortuga expuestos a una mezcla de químicos ambientales [38].

Los PCB's y dioxinas producen una gran variedad de efectos tóxicos en animales [39, 40]. Se han relacionado con problemas de salud como por ejemplo, la disminución en la edad reproductiva, prematuridad, depresión del sistema inmune, trastornos del desarrollo mental y retardo en el crecimiento intra y extrauterino [40-42]. Las dioxinas son consideradas por la EPA como carcinógenos para los humanos y agentes tóxicos responsables de efectos adversos que no se observan hasta años después que ocurrió la exposición [40, 43]. Investigaciones en el río Columbia en la región pacífico noroccidental de Estados Unidos han encontrado un desarrollo tardío o inadecuado del tracto reproductivo en las nutrias macho y una correlación importante en cuanto a la dosis entre estos problemas y los agentes químicos sintéticos como los PCB's, dioxinas y plaguicidas. Los animales altamente contaminados presentaron penes y testículos más pequeños. El animal con niveles más altos de contaminantes presentó agenesia gonadal [1].

Los peces macho que viven cerca de la salida del alcantarillado municipal en Inglaterra presentan características tanto femeninas como masculinas; sus hígados producen vitelogenina (VTG), una proteína de la yema de huevo que sólo la producen las hembras y no se encuentra de forma natural en los machos [44].

Estos peces presentan además algunas anormalidades severas en contraste con los que habitan corriente abajo que presentan síntomas menos severos. Se sospecha que algunos agentes químicos, como los fenoles alquilados, los productos de descomposición de agentes químicos encontrados en detergentes y plásticos, son los causantes de los efectos feminizantes que presentan estos peces [11].

En un estudio realizado en Saint Paul Metropolitan, Minnesota, se reporta que las aguas residuales de las plantas de tratamiento contienen una o más sustancias estrogénicas, en dicho estudio se examinaron machos y hembras de peces “ojos saltones” (*stizostedion vitreum*), colectados de algunas regiones del río Mississippi, localizadas corriente abajo de la desembocadura de un canal de descarga de una planta de tratamiento de aguas residuales de Saint Paul, los resultados demostraron que las plantas de tratamiento de Saint Paul Metropolitan descargan un efluente estrogénico, capaz de inducir la producción de vitelogenina, así como alterar las concentraciones normales de hormonas sexuales esteroideas [45].

La capacidad de ciertas xenohormonas para alterar la fisiología de peces se demostró en un estudio con suero colectado de carpas comunes (*cyprinus carpius*) de cinco ubicaciones ribereñas de Minnesota. Los peces que fueron colectados en la desembocadura de un canal de efluentes de una planta de tratamiento de aguas residuales localizado al sur de la zona metropolitana de Saint Paul, tuvieron niveles de vitelogenina significativamente más altos que los de carpas macho colectados en el río Saint Cruix. Los peces colectados de áreas del río Minnesota que reciben descargas significativas de procedencia agrícola, de igual forma presentaron una disminución de los niveles de testosterona sérica, pero aparentemente no en los niveles de vitelogenina sérica. Estos resultados sugieren que los ríos de Norteamérica reciben sustancias químicas con acción estrogénica biológicamente activas, similarmente a lo encontrado en Gran Bretaña [46].

En un estudio “in-vivo” para esclarecer el mecanismo de síntesis de vitelogenina, se probaron compuestos químicos individuales y en mezcla para verificar sus posibles efectos estrogénicos sobre algunos teleósteos marinos. La cuantificación de síntesis de vitelogenina se realizó mediante una prueba de ELISA en peces macho (*cyprinodum variegatos*) para carnada, los cuales se expusieron a 17- β -estradiol, 17- β -etilestradiol o dietilestilbestrol por dieciséis días a concentraciones superiores de 100 ng/L, la vitelogenina apareció de manera dosis-dependiente para las tres sustancias probadas [47].

Efectos sobre la salud humana

El humano y ciertas especies silvestres comparten un ambiente común, ambos están en contacto con mezclas de sustancias químicas similares, entre ellas, hormonas ambientales. Por tal motivo es frecuente que los humanos presenten problemas de salud que se reportan para animales en estudios experimentales; problemas que incluyen disfunciones inmunológicas, anormalidades neurológicas y de comportamiento, así como trastornos en la reproducción [32].

Se han reportado casos de niñas con menarquia temprana y niños con anormalidades genitales [48]. La Unión Europea acaba de prohibir la fabricación de mamilas y chupones que contengan ftalatos por los problemas hepáticos, renales, testiculares y reproductivos que pueden provocar [49].

Algunas de las pruebas más concluyentes sobre los efectos reproductivos de las hormonas ambientales sobre los seres humanos proceden de estudios a largo plazo llevados a cabo sobre el estrógeno sintético no esteroideo Dietilestilbestrol (DES), suministrado a miles de mujeres entre los años cincuenta a setenta, para prevenir el aborto [50]. Estudios realizados en niños expuestos a DES “in útero” o durante la lactancia han detectado un número significativo de anormalidades en la estructura y función de sus órganos reproductores

[50, 51]. Otros estudios han demostrado que varones expuestos prenatalmente a DES tienen pene más pequeño que lo normal, así como testículos de talla pequeña y sin haber descendido lo suficiente por el conducto inguinal, así como la producción de semen de pobre calidad [52, 53].

La cuenta y movilidad espermática de varones ha disminuido durante los últimos cincuenta años [54-56]. Algunos investigadores sugieren, que las xenohormonas pueden ser responsables de la disminución en la cantidad de esperma de la población en su conjunto. Esta hipótesis surgió cuando investigadores daneses, franceses, belgas, ingleses y mexicanos, encontraron un descenso del 50 por ciento en el volumen de esperma en un periodo de entre veinte y sesenta años, es decir, más o menos el periodo en el que se extendió el uso de sustancias químicas [52, 54, 55, 57]. Sin embargo, algunos estudios no muy concluyentes, llevados a cabo en Estados Unidos, Francia y Finlandia no han detectado este problema; en algunos casos, incluso, se comunicó un aumento en la cantidad de esperma [58].

Una controversia similar en cuanto a la exposición de estos compuestos químicos se ha dado al observar la proporción de nacimientos varón-mujer. Estudios en animales indican que la exposición a determinados plaguicidas pueden afectar el índice de machos-hembras en gaviotas, lagartos y tortugas, con el resultado de una disminución en la proporción en nacimientos de machos [59]. En humanos, algunos estudios han revelado un ligero declive en el número de nacimientos de varones en los Países Bajos entre 1950 y 1994 [60, 61].

Algunas investigaciones han determinado que agricultores expuestos a ciertos plaguicidas tienen un riesgo adicional a desarrollar cáncer de próstata y de testículo [62, 63]. Otros estudios en cambio, no han podido determinar esta relación [64, 65].

Un efecto potencial, producto de la exposición a hormonas ambientales es el deterioro neurológico. Esta preocupación nace de los estudios llevados a cabo en Los Grandes Lagos en Estados Unidos, que demuestran que niños expuestos prenatalmente a PCBs presentan pequeñas pero significativas alteraciones de tipo intelectual. Niños con una exposición intensa tienen tres veces más posibilidades de que su coeficiente intelectual sea más bajo y dos veces más probabilidad de retraso en la comprensión escrita, así como de atención y aprendizaje, más aún, los niveles de exposición a PCBs por parte de los niños, fue ligeramente más alta que los de la población en general [66]. Los análisis de laboratorio de algunos estudios, indican que la exposición prenatal o a través de la leche materna a PCBs puede disminuir los niveles de hormonas tiroideas en sangre, hormonas necesarias para estimular el crecimiento y maduración de células cerebrales [67]. Sin embargo, el mecanismo aún no queda claro y es posible que los PCBs puedan causar un daño en la esfera cognoscitiva a través de un mecanismo no relacionado con las alteraciones endocrinas [68]. Las hormonas también participan en el desarrollo prenatal del sistema inmunológico y sus funciones, tanto en niños como en adultos [7], lo cual hace temer que los disruptores endocrinos puedan afectar de alguna manera al sistema inmunológico y con ello aportar un riesgo extra ante posibles afecciones.

Asimismo, existe la teoría de que ciertos xenoestrógenos sintéticos pueden incrementar el riesgo de cáncer de mama por afectación inversa del metabolismo estrogénico [69], como algunos insecticidas que al combinarse con receptores a estrógenos en el tejido mamario, pueden inducir mutaciones de algunos genes (BRCA1, BRCA2 y P53) y determinar transformación neoplásica de los elementos epiteliales de glándula mamaria [69]. De igual forma, otros xenoestrógenos de plantas como el soya pueden proteger contra algunas enfermedades, como cáncer de mama, próstata y colon, entre otras alteraciones hormonodependientes [70]. El estrógeno natural y el xenoestrógeno pueden participar en la etiología del cáncer de mama a través de algún mecanismo, ya que como antes se mencionó, ambos pueden unirse al receptor de estrógeno y alterar de esa

forma los eventos metabólicos resultantes de la interacción receptor-hormona y hasta determinar mutaciones en genes directamente relacionados con la producción de tumores malignos [69]. En una investigación en donde se añadieron pesticidas a células cancerosas humanas, se observó que la relación en la cantidad de estrógeno benéfico y dañino cambió significativamente [71]. Otro estudio mostró que células neoplásicas humanas de glándula mamaria, tienen niveles de estrógeno dañino, cuatro veces más alto que las células normales [70]. Asimismo, estudios conducidos en los años setenta y ochenta encontraron que mujeres con altos niveles de metabolitos de DDT en sangre, tienen un riesgo muy elevado de padecer cáncer de mama [70]. Por otro lado, Hunter *et al.*, realizaron un estudio para relacionar el riesgo de cáncer de mama con los niveles de compuestos químicos organoclorados en plasma y aparentemente no se encontró relación entre el riesgo de cáncer de mama y los metabolitos de DDT, un supuesto mimetizador de estrógenos en el organismo [72].

La información acerca del poder dañino de los xenoestrógenos, como puede ser el caso de algunos pesticidas organoclorados de larga vida, provee uno de los mayores retos de la investigación epidemiológica. En parte, porque existen otros factores que contribuyen, tanto en forma positiva, como negativa y que no pueden ser fácilmente medidos, pero que son de gran importancia. Por el momento, algunas rutas para la generación de estrógenos dañinos podrían incluir la exposición que ocurre en las dos primeras décadas de la vida, cuando es común el uso de materiales como: plástico, combustibles o productos farmacéuticos de los cuales ninguno puede ser detectado fácilmente a esas edades [70].

Conclusiones

Uno de los más grandes y complejos misterios en los nuevos campos de la investigación sobre disruptores endocrinos, es seguramente esclarecer cómo sustancias con formas y estructuras diferentes pueden provocar efectos fisiológicos similares.

Durante las pasadas tres décadas, algunas de las líneas de evidencia han convergido en la idea de que un gran número de compuestos comúnmente usados pueden modificar o mimetizar la acción de las hormonas naturales. Algunos de esos compuestos pueden ser benéficos, como los que se encuentran de manera natural en plantas y peces. En contraste, otros compuestos que de igual forma mimetizan la acción de las hormonas, parecen ser generalmente dañinos, como es el caso de aquellos compuestos como pesticidas, plásticos, combustibles y disolventes orgánicos, productos que la industria química ha generalizado su uso en gran escala desde hace más de medio siglo y cuya capacidad para desorganizar el equilibrio del sistema endocrino, tanto en animales como humanos, es evidente. Esto queda claro al verse el aumento de animales con apariencia externa engañosa, machos con rasgos de hembra o con desarrollo truncado, como es el caso de algunas especies que habitan en los ríos ingleses y lagos de Florida.

En lo referente a los humanos, se carece de experiencia evolutiva con respecto a los compuestos químicos sintéticos. Caso contrario a las xenohormonas naturales de plantas. Nuestro organismo es capaz de descomponer y excretar con relativa rapidez a los fitoestrógenos, lo cual no sucede con las xenohormonas sintéticas que resisten los procesos normales de descomposición y tienden a acumularse en el organismo expuesto en bajas cantidades del agente químico, pero en forma crónica.

Los efectos más preocupantes quedan evidentes en los estudios que indican que la cantidad y movilidad de los espermatozoides en humanos ha descendido en el último medio siglo y que este descenso amenaza la capacidad masculina de fertilizar. De continuar esta tendencia, puede llegar el punto en que los hombres

sean incapaces de fertilizar de forma natural, teniendo que recurrir a técnicas de inseminación artificial.

Otro efecto de igual o mayor preocupación, es el aumento en la incidencia de cáncer de mama, que a pesar de las técnicas de detección temprana, este mal sigue aumentando un uno por ciento anualmente en varios países del mundo, lo que hace pensar que los disruptores endocrinos están inmiscuidos en varios de estos casos.

Por el momento, el consenso generalizado entre investigadores expertos es que existe la necesidad de estudios más precisos para determinar si los productos químicos sintéticos que han ayudado al desarrollo humano, también afectan la salud de los individuos y de la población en conjunto. No sólo los productos ya existentes deben ser estudiados, sino que igual manera, se requieren pruebas de toxicidad, carcinogenicidad y de actividad hormonal, para los nuevos productos químicos, antes de ser lanzados al mercado.

Referencias

- Colborn T, Clement C, eds. Chemically induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. Advances in modern environmental toxicology, vol 21. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishing, (199 2).
- Sonnenschein C, Soto AM, Fernandez MF, Olea N, Olea-Serrano MF, Ruiz-Lopez MD. Development of a marker of estrogenic exposure in human serum. *Clin Chem* **41**:1888-1895 (1995).
- Krishnan AV, Starhis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology* **132**:2279-2286 (1993).
- Colborn T, Frederick S, Vom S, Soto A. Development effects of endocrine disruptor chemicals in wildlife and human. *Environ Health Perspect*, **101**:378-384 (1993).
- Steinmetz R, Young PCM, Caperell-Grant A, Gize EA, Madhukar BV, Ben-Jonathan N, Bigsby RM. Novel estrogenic action of the pesticide residue β -hexachlorocyclohexane in human breast cancer cells. *Cancer Research* **56**:5403-5409 (1996).
- Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N, Olea -Serrano MF. The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect* **103**:113-122 (1995).
- USEPA. Special Report on Endocrine Disruptors: Effects and Analysis. Publication Number EPA 630-R-96-012. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (1997).
- Barrett J. Phytoestrogens: Friends or foes? *Environ Health Perspect*, **104**:478-482 (1996).
- De Rosa, Richter CP, Pohl H, Jones DE. Environmental exposures that affect the endocrine system: Public health implications. *J Toxicol Environ Health, Part B*. **1**:3-26 (1998).
- Jobling S., Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP. A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ Health Perspect* **103**:582-586 (1995).
- LeBlanc GE, et al. Environmental Estrogens and Other Homones. <http://www.som.tulane.edu/ecme/eehome/basics/eesources> (Noviembre 2001). <http://e.hormone.tulane.edu>
- Colborn T, Dumanoski D. Myers J.P. Our Stolen Future,. New York: Penguin Books (1996) pp. 76.
- Barrett JC, Huff J. Cellular and molecular mechanisms of chemically induced carcinogenesis. *Renal Failure* **13**:211-225 (1991).
- Li JJ, Li SA, Oberley T. Estrogen carcinogenicity: hormonal morphologic and chemical interactions. En: *Chemical Carcinogens. Activation Mechanisms, Structural and Electronic Factors, and Reactivity* (Politzer P, Martin FJ Jr, eds). New York:Elsevier, (1988) pp. 312-321.
- Newbold RR, Bullock BC, McLachlan JA. Uterine adenocarcinoma in mice following developmental treatment with estrogens: a model for hormonal carcinogenesis. *Cancer Res* **50**:7677-7681 (1990).
- Barrett JC, Wong A, McLachlan JA. Diethylstilbestrol induces neoplastic transformation without measurable gene mutation at two loci. *Science* **212**:1402-1404 (1981).
- Tsutsui T, Maizumi H, McLachlan JA, Barrett JC. Aneuploidy induction and cell transformation by diethylstilbestrol: a possible chromosomal mechanism in carcinogenesis. *Cancer Res* **43**:3814-3821 (1983).
- Tsutsui T, Degen GH, Schiffmann D, Wong A, Maizumi H, McLachlan JA, Barrett JC. Dependence on exogenous metabolic activation for induction of unscheduled DNA synthesis in Syrian hamster embryo cells by diethylstilbestrol and related compounds. *Cancer Res* **44**:184-189 (1984).
- Barrett JC, Oshimura M, Tsutsui T, Tanaka N. Role of aneuploidy in early and late stages of neoplastic progression of Syrian hamster embryo cells in culture. En: *Aneuploidy: Etiology and Mechanisms* (Dellarco VL, Voytek PE, Hollaender A, eds). New York:Plenum Press, (1985) pp. 523-538.
- Tsutsui T, Suzuki N, Fukuda S, Sato M, Maizumi H, McLachlan JA, Barrett JC. 17 β -Estradiol-induced cell transformation and aneuploidy of Syrian hamster embryo cells in culture. *Carcinogenesis* **8**:1715-1719 (1987).
- Barrett JC, Tsutsui T. Mechanisms of estrogen-associated carcinogenesis. En: *Cellular and Molecular Mechanisms of Hormonal*

- Carcinogenesis: Environmental Influences (Huff J, Boyd J, Barrett JC, eds). New York:Wiley-Liss, (1996) pp.105-112.
22. McLachlan JA, Newbold RR, Teng CT, Korach KS. Environmental estrogens: orphan receptors and genetic imprinting. En: Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection (Colborn T, Clement C, eds). Advances in modern environmental toxicology, vol. 21. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishing, (1992) pp. 107112.
 23. Aldercreutz H, Gorbach SL, Goldin BR, Woods MN, Dwyer JT, Hockerstedt K, Wahala K, Hase T, Hamalainen E, Foslis T. Estrogen and metabolite levels in women at risk for breast cancer. Proc Am Assoc Cancer Res **35**:703-709 (1994).
 24. Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culvier H. Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. Environ Health Perspect **101**:372-377 (1993).
 25. Rosner W, Hryb DJ, Khan MS, Nakhla AM, Romas NA. Sex hormone binding globulin: binding to cell membrane and generation of a second messenger. J Androl **3**:101-106 (1992).
 26. Coosen R, van Velson F L. Effects of the β -isomer of hexachlorocyclohexane on estrogen-sensitive human mammary tumor cells. Toxicol. Appl. Pharmacol, **101**:310-318.(1989).
 27. Davis DL, Telang NT, Osborne MP, Bradlow HL. Medical Hypothesis: Bifunctional genetic -hormonal pathways to breast cancer. Environ Health Perspect **105**:571-576 (1997).
 28. Dees C, Askari M, Garrett S, Gehrs K, Henley D, Ardies CM, Travis C. Estrogenic and DNA-damaging activity of red no. 3 in human breast cancer cells. Environ Health Perspect **105**:625-632 (1997).
 29. Malins D. Identification of hydroxyl radical-induced lesions in DNA base structure: biomarkers with a putative link to cancer development. J Toxicol Environ Health **40**:247-261 (1993).
 30. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu QY, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate gene for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. Science **266**:66-71 (1994).
 31. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset breast cancer to chromosome 17q21. Science **250**:1684-1689 (1990).
 32. World Wildlife Fund. Contaminantes orgánicos persistentes: un legado de venenos que amenaza a la vida silvestre y humana. Washington, D.C. (Enero, 1999).
 33. Fry DM. Sex ratio skew and breeding patterns of gulls: demographic and toxicological considerations. Stud Avian Biol **10**:26-43 (1987).
 34. Guillette LJ, Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. Environ Health Perspect **102**:680-688 (1994).
 35. Crain DA., Guillette LJ., Pickford DB., Percival HF., Woodward AR . Sex-steroid and thyroid hormone concentration in juvenile alligators (*Alligators mississippiensis*) from contaminated and reference lakes in Florida, USA. Environ Toxicol Chem **17**:446-452 (1998).
 36. Guillette LH, Jr. Endocrine disrupting environmental contaminants and developmental abnormalities in embryos. Hum Ecol Risk Asses **1**:25-36 (1995).
 37. Colborn T, Smolen MJ. Epidemiological analysis of persistent organochlorine contaminants in cetaceans. Rev of Environ Contam Toxicol **146**:91-172 (1996).
 38. Bergeron JM, Crews D, McLachlan JA. PCBs as environmental estrogens: turtle sex determination as a biomarker of environmental contamination. Environ Health Perspect **102**:780-781 (1994).
 39. Kimbrough RD. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and Human Health: An Update. Crit Rev Toxicol, **25**:133-163 (1995).
 40. ATSDR. Congressional Testimony: Public Health Implications of Dioxins. Department of Health and Human Services, Public Health Services, Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (1992).
 41. Schantz SL. Development neurotoxicity of PCBs in humans: What do we know and where do we go from here? Neurotoxicol Teratol, **18**:217-227 (1996).
 42. Silbergeld EK. Evaluating the Success of Environmental Health Programs in Protecting the Publics Heath. En: Hazardous Waste Conference 1993. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1993).
 43. ATSDR. Public Health Statement: PCBs. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (1989).
 44. Jobling JS, Sumpter JP. Detergent component in sewage effluent are weakly oestrogenic to fish: An *in vitro* study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. Aquat Toxicol, **27** :361-372 (1993).
 45. Folmar LC, Denslow ND, Kroll K, Orlando EF, Enblom J, Marcino J, Metcalfe JC, Guillette LJ. Altered serum sex steroids and vitellogenin induction in walleye (*Stizostedion vitreum*) collected near a metropolitan sewage treatment plant. Arch Environ Contam Toxicol, **40**:392-398 (2001).
 46. Folmar LC, Denslow ND, Rao V, Chow M, Crain DA, Enblom J, Marcino J, Louis J, Guillette, LJ. Vitellogenin induction and reduced serum testosterone concentrations in fetal male carp (*Cyprinus carpio*) captured near a major metropolitan sewage treatment plant. Environ Health Perspect, **104**:1096-1101 (1996).
 47. Folmar LC, Hemmer MR, Bowman C, Kroll K, Denslow ND. Comparative estrogenicity of estradiol, ethynyl estradiol and diethylstilbestrol in an *In vivo*, male sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*), vitellogenin bioassay. Aquat Toxicol **49**:77-88 (2000).
 48. Valentin-Blasini L, Blount BC, Rogers HS, Needham LL. HPLC-MS/MS method for the measurement of seven phytoestrogens in

- human serum and urine. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, **10**:799-807(2000).
49. Calera A, Blount E. (2000) Hormonas en el aire. Epidemia por sustancias químicas al final del siglo. <http://www.istas.ccoo.es/pe/num7/7pag6.htm>. (Enero del 2000).
 50. Stillman RJ. "In utero" exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. *Am J Obs Gynec* **142**:905-921 (1982).
 51. Sultan C, Balaguer P, Terouanne B, Georget V, Paris F, Jeandel C, Lumbroso, Nicolas JC. Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. *Mol Cell Endocrinol*, **178**:99-105 (2001).
 52. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ, Jegou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Muller J, Rajpert_De Meys E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek NE. Male Reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect*, **104**:753-754 (1996).
 53. Toppari J, Skakkebaek NE. Sexual differentiation and environmental endocrine disrupters. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, **12**:1 143-56 (1998)
 54. De Celis R., Pedrón-Nuevo N., Feria-Velasco A. Toxicology of male reproduction in animals and human. *Arch Androl*, **37**:201-218 (1996).
 55. De Celis R, Pedrón-Nuevo N., Feria-Velasco A. Male fertility of kidney transplant patients with one to ten years of evolution using a conventional immunosuppressive regimen. *Arch Androl*, **42**:9-20 (1999).
 56. Carlsen E, Giwercman N, Keiding N, Skakebaek N. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Brit Med J*, **305**:609-613 (1992).
 57. De Celis R, Feria-Velasco A, Gonzalez-Unzaga M, Torres-Calleja J, Pedron-Nuevo N. Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. *Fertil Steril*, **73**:221-228 (2000).
 58. Lipshultz LI. "The debate continues" - the continuing debate over the possible decline in semen quality. *Fertil Steril*, **65**:910-911 (1996).
 59. Guillette LJ, Crain DA, Rooney AA, Pickford DB. Organization versus activation: the role of endocrine-disrupting contaminants (EDCs) during embryonic development in wildlife. *Environ Health Perspect*, **103**:157-164 (1995).
 60. van der Pal-de Bruin KM, Verloove_Vanhorick SP, Roeleveld N. Change in male:female ratio among newborn babies in Netherlands. *The Lancet* **349**:62 (1997).
 61. Moller, K. Change in male-female ratio among newborn infants in Denmark. *The Lancet* **348**:828-829 (1996).
 62. Wilklud K, Dich J, Holm LE, Eklund G. Risk of cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Brit J Ind Med*, **46**: 809-914 (1989).
 63. Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Halmilton K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticides applicators in Florida. *J Occup Environ Med*, **41**:279-288 (1999).
 64. Cahow, K. The Cancer conundrum. *Environ Health Perspect* **103**:998-1004 (1995).
 65. Wiklund K, Dich J. Cancer risks among male farmers in Sweden, *Eur J Cancer Prev*, **4**:81-90 (1995).
 66. Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med*, **335**:783-789 (1996).
 67. Porterfield SP. Vulnerability of the developing brain to thyroid abnormalities: environmental insults to the thyroid system. *Environ Health Perspect*, **102**:125-130 (1994).
 68. Committee on Environment and Natural Resources, National Science and Technology Council (CENR), The Health and Ecological Effects of Endocrine Disrupting Chemicals: A Framework for planning. 4 (1996).
 69. Bradlow HL, Davis DL, Lin G, Sepkovic D, Tiwari RK. Effects of pesticides on the ratio of 16a/2-hydroxyestrone: a biologic marker of breast cancer risk. *Environ Health Perspect*, **103**:147-150 (1995).
 70. Davis DL, Axelrod D, Bailey L, Gaynor M, Sasco AJ. Rethinking breast cancer risk and the environment: the case for the precautionary principle. *Environ Health Perspect*, **106**:523-529 (1998).
 71. Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelmann J, Orentreich N. Breast cancer and serum organochlorines: A prospective study among white, black, and asian women. *J Nat Cancer Inst*, **86**:589-599 (1994).
 72. Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, **337**:1253-1258 (1997).