

Impacto de los contaminantes ambientales sobre la reproducción



Por: CRUZ, C. Anastasia,¹
MORENO, F. Giovanni²

Resumen

Los disruptores xenoendocrinos son contaminantes ambientales que mediante diferentes mecanismos alteran la fisiología hormonal de los animales y de los seres humanos. Esta revisión se hizo con el fin de recopilar información reciente, sobre los grupos de químicos a los que se les ha demostrado este efecto, la forma como lo hacen, y las consecuencias en machos y hembras en diferentes etapas de la vida. La reflexión muestra que a pesar de la gran cantidad de estudios experimentales y epidemiológicos que se han desarrollado, aún quedan hipótesis por demostrar y muchos compuestos por evaluar.

Palabras clave: disruptores xenoendocrinos, contaminantes ambientales, infertilidad.

Abstract

The xenoendocrine disruptors are environmental pollutants that alter the hormonal physiology of animals and humans through different mechanisms. This revision was made with the purpose of gathering recent information on chemical groups to which this effect have been demonstrated, the way they do it and the consequences in males and females in different stages of their life. The study shows that, in spite of the great quantity of experimental and epidemic studies that have been developed, they are still hypothesis waiting to be demonstrated and many compounds to be evaluated.

Keywords: xenoendocrine disruptors, environmental pollutants, infertility.

¹Esp. y M.V. UNAL. Docente de planta UPTC, catódrática JDC.
e-mail:acruz@tunja.uptc.edu.com

²M.Sc.(C). y M.V. UDCA. Docente JDC e-mail: giov_arny@hotmail.com

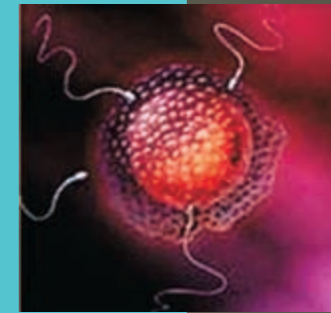
Introducción

Las primeras hipótesis sobre la existencia de los disruptores endocrinos surgieron hacia 1990 y a pesar de que los efectos desencadenados por estas sustancias son múltiples, desde aquella época, los intereses se centraron en la toxicidad reproductiva, la carcinogenicidad, la neurotoxicidad y la inmunotoxicidad (Aoyama et al 2005)

Fue así, como en 1991, se propuso el término disruptor endocrino, en una conferencia cuya finalidad fue analizar los efectos de los contaminantes químicos ambientales, en el sistema endocrino de animales salvajes. A pesar de que desde la década de los 50s, se descubrió que el diclorodifenil-tricloroetano, DDT, tenía acción estrogénica, así como los policloradosbifenílicos, PCB, se necesitaron varios años para aceptar la existencia de este tipo de tóxicos (Soto et al. 2002). Actualmente, se definen como sustancias químicas exógenas los organismos, animal y humano, con actividad hormonal o antihormonal; los cuales al actuar como antagonistas, pueden alterar la homeóstasis del sistema endocrino (Olea, et al 2002).

Frente a las consecuencias ecológicas producidas por el cambio climático, por la alteración de los diferentes ecosistemas y por la fuerte disminución de la biodiversidad, el efecto producido por los disruptores xenoendocrinos puede concebirse como algo insignificante. Sin embargo, la cantidad de contaminantes producidos en el mundo, sus características de bioacumulación y su capacidad de producir efectos adversos de manera aditiva, obliga a considerarlos como los principales problemas en materia de ecotoxicología (Cruz, 2006; Lyon, 2006). Es sorprendente encontrar cómo ciertas especies animales habitantes del ártico, zona donde no se utilizan sustancias químicas, muestran en sus tejidos residuos del insecticida DDT y de los PCB, producto de la contaminación ambiental proveniente de otras regiones del mundo. Los estudios realizados señalan este problema en el halcón peregrino, el águila calva, el águila marina cola blanca, varias especies de gaviotas y ballenas, orcas, el oso polar y los zorros de la zona (Lyon, 2006). Entonces, ¿qué pensar de su presencia en animales domésticos y en seres humanos habitantes de zonas industrializadas?

A pesar de las evidencias encontradas en muchas de las sustancias analizadas y reportadas como disruptores, al hacer una revisión juiciosa de la literatura, se encuentra que algunos compuestos químicos utilizados en la industria, han sido clasificados apresuradamente como disruptores endocrinos. Lo anterior, debido a que en los estudios de investigación realizados con animales de experimentación, si bien se encuentran alteraciones en ciertos órganos no se observan cambios estructurales ni funcionales en el sistema reproductivo (Hoshino, et al. 2005). Tal es el caso de la benzoferona, utilizada en la industria farmacéutica y de plaguicidas, y el N-butilbenzeno, producto intermedio en la manufactura del cristal líquido. Esta revisión recopila información sobre la toxicodinamia de estos compuestos, resaltando los más importantes y los estudios que hasta la fecha se han realizado.



Efectos producidos por los disruptores xenoendocrinos

Al intentar ilustrar cuál es el efecto de la exposición de animales y humanos a los disruptores endocrinos, es necesario partir de que dichos efectos dependen de tres factores, principalmente. El primero, hace referencia al tipo de sustancia con la que se tuvo contacto, pues, debido a sus características químicas, cada una ejerce una función diferente, como se explicará más adelante. El segundo, corresponde al momento de la exposición y al sexo del individuo expuesto. De esta forma, se describen cinco momentos de la vida, que determinarán las alteraciones encontradas; las etapas embrionaria, fetal, pre-pubertad, pubertad y adulta, en razón a que en cada una de ellas suceden eventos diferentes, que al ser interferidos por los disruptores, generarán consecuencias específicas. En tercer lugar y como factor determinante en la exposición a cualquier sustancia tóxica, se considera la dosis o cantidad que ingresó al organismo (Cruz, 2006; Bello et al., 2000).

Dentro de los efectos demostrados por los disruptores xenoendocrinos, se pueden resaltar las alteraciones



Herbicida: www.basf-costa-rica.com



Humo: www.uruguay.indymedia.org



funcionales debidas a cambios en la fisiología de las gonadotropinas y de las hormonas esteroidales, así como de los receptores que median su acción. Igualmente, se pueden observar variaciones morfológicas en los órganos sexuales de machos y hembras. Esto conduce a manifestaciones de infertilidad, aborto, criptorquidismo, hipospadia, alteraciones del comportamiento, disminución de la calidad espermática y cáncer, principalmente en glándula mamaria (Santamaría 2007; Emokpae *et al.* 2006; Jager *et al.* 2006; Lyon, 2006; Matsuuura *et al.* 2005).

Los efectos pueden ser reversibles o irreversibles, algunos de ellos son congénitos y cuando el daño involucra mutación del ADN, pueden ser heredables (Queiroz, *et al.* 2006).

Tipos de disruptores

Las sustancias químicas reconocidas científicamente como disruptores xenoendocrinos constituyen una amplia lista de compuestos encontrados en forma ubicua en los diferentes componentes del ecosistema, dentro de los cuales se incluyen:

* En el grupo de los contaminantes ambientales más importantes a nivel mundial se encuentran los compuestos reconocidos como dioxinas que tienen acción disruptora del sistema endocrino, donde se desta-

ca la dibenzo-p-dioxina. Su importancia, dentro de la toxicología ambiental se debe a su prolongado tiempo de vida media, 7-10 años en humanos, a su capacidad para alterar la función reproductiva y a sus efectos carcinogénicos (Wang *et al.* 2006). Estos compuestos se liberan en la producción de cloro y compuestos clorados como el PVC y algunos plaguicidas, blanqueadores de papel y como producto de la incineración de basuras (Santamaría, 2007). Dentro de estas dioxinas, producto de la síntesis de hidrocarburos clorados, se destaca el TCDD (tetracloro dibenzo-p-dioxina) al cual se le ha demostrado gran cantidad de efectos adversos (Soneda *et al.* 2005).

• Otro amplio e importante grupo corresponde a los plaguicidas, donde se destacan algunos insecticidas, herbicidas y fungicidas. Los compuestos reconocidos actualmente como disruptores son carbendazina, aldrín, clordano, diel-drín, endosulfán, endrín, kepona, mirex, toxafeno, nonaclor, ploclo-raz, DDT, dicofol, iprodiona, vinclozolin, maneb, metam, tiram, zineb, ziram, lindano, diurón, linurón, duazinón, dimetoato, fentión, malatión, paratión, aminotriazol, atrazina, simazina, triamidedfón, alacloro, dibromoetano, heptacloro, bromo-metano, nitrofenol, paraquat, propa-nil. Si bien, algunos de estos están

prohibidos en muchos países, su permanencia y estabilidad en el ecosistema, lleva a que aún muchos años después de retirarlos del mercado, se encuentren sus residuos y por ende los efectos adversos en organismos vivos (Olea, 2002).

En Colombia, dentro de los plaguicidas más importantes están los insecticidas; los de mayor uso son los organofosforados, carbamatos y piretroides, causantes, en su mayoría, de intoxicaciones agudas (Morales *et al.* 2004). Por otra parte, en zonas de cultivos ilícitos y agrícolas se emplean los herbicidas. Algunos constituidos como disruptores endocrinos.

El 2,4 diclorofenol, es un compuesto que se forma durante la síntesis industrial del herbicida de uso agrícola, 2,4 diclorofenoxiacético (2,4 D) y también como producto de degradación de dicho herbicida. Este compuesto muestra, en biodelos de ratas expuestas a diferentes concentraciones de la sustancia, cierta capacidad para disminuir la implantación del óvulo fecundado. Igualmente, produce un leve aumento del tamaño del útero y pubertad acelerada sin aumento de ningún tipo de hormona, por lo que se asume que el efecto se debe a una acción estrogénica producida por el tóxico (Aoyama *et al.* 2005).

• Dentro de sustancias de uso industrial se destacan los policlorados

bifenílicos (PCB), el hexaclorobenceno (HCB), los ftalatos, alquilfenoles y bisfenol A. Los PCB, están actualmente prohibidos, pero las concentraciones en tejidos humanos permanecen aún cuando la mayoría de los países industrializados pusieron fin a su producción hace más de una década. El HCB es empleado en síntesis orgánicas, como fungicida para el tratamiento de semillas y como preservador de la madera. Los ftalatos se han utilizado en la fabricación de polivinilo, PVC. Los alquilfenoles son antioxidantes presentes en el poliestireno modificado y en el PVC. Estos también se producen por degradación de los detergentes. Al grupo pertenece el p-nonilfenol. El bisfenol A es otro compuesto importante que se usa en la industria agroalimentaria (recubrimiento interior de los envases metálicos de estaño) y materiales de odontología (Santamaría, 2007).

Otros compuestos reconocidos como disruptores son estireno, clorofenol, epiclorohidrin, difenil, 3,4-dicloroanilina, percloroetileno, fenol, resorcinol, vinilo y metales (Olea *et al.* 2002). Los hidrocarburos aromáticos policíclicos, también se han considerado como disruptores; se destaca su capacidad de inducir cáncer en diferentes órganos. En el grupo se encuentran el antraceno usado para sintetizar antraquinona, en la industria de los colorantes, de los conservantes de madera y de

plásticos; el fenantreno empleado en industria de colorantes y explosivos y el benzofurano y el fluoranteno, utilizados en la fabricación de resinas y de revestimiento de tuberías (hierro y acero), respectivamente (Mastandrea *et al.*, 2005). Mecanismo de acción de los disruptores endocrinos.

• Tal vez, uno de los mecanismos más estudiados y demostrados es la unión del tóxico a los receptores estrogénicos. Estas sustancias han sido denominadas xenoestrogénicas por su afinidad con dicho receptor, ubicado en gónadas, hígado, cerebro y órganos sexuales accesorios. El estímulo ejercido sobre los receptores conduce a la presentación de efectos sinérgicos y aditivos (Hong, *et al.* 2006; Jager *et al.* 2006; Argemi *et al.* 2005), entre otros: disgenesia gonadal, criptorquidismo, cáncer, alteraciones en las células de Leydig y de Sertoli. Igualmente, hiperestrogenismo e infertilidad (Bello, *et al.* 2001). Dentro de los disruptores reconocidos en este grupo están DDT, metoxicloro, bisfenol A, alquilfenoles (Hong, *et al.* 2006).

• Los xenoandrógenos actúan de manera similar al grupo anterior pero lo hacen estimulando los receptores androgénicos; sin embargo, son menos comunes (Argemi *et al.* 2005).

• Otro grupo de disruptores se unen a los receptores androgénicos o estrogénicos sin causar ningún efecto activador. En cambio lo bloquean, impidiendo que cumplan su efecto fisiológico. Estos compuestos son los antiandrogénicos y los antiestrogénicos. Dentro de los efectos producidos se encuentran criptorquidismo, hipospadia, feminismo en los machos y masculinización en la hembra (Vinggaard *et al.* 1999; Sonnenscheinn, *et al.* 1998). En este grupo están, dioxinas, PBC, vinclozolin (Anway *et al.* 2005; Argemi *et al.* 2005; Matsuura *et al.* 2005), y como antiandrogénicos específicos; kepona, lindano, fenitrothión, linurón, pemetrina, vinclozolin, algunos ftalatos y bifenilos policlorados (Morales *et al.* 2004).

• En la síntesis de hormonas esteroidales, participa la enzima aromata-sa cuya expresión está regulada por un receptor denominado AhR o receptor aril hidrocarburo, presente en el citoplasma celular humano y en animales mamíferos. Es importante considerar que éste, a pesar de modular procesos fisiológicos también parece mediar algunos procesos de toxicidad, causados por xenobióticos. Las sustancias conocidas como dioxinas se ligan a este complejo AhR y son trasladadas hacia el núcleo de la célula, donde activan o alteran el proceso de expresión de algunos genes; de

esta forma, se explican muchos de los efectos producidos por los disruptores endocrinos, como los teratogénicos, carcinogénicos y estrogénicos. La inhibición del AhR conduce a una deficiente síntesis de estradiol y de progesterona en el ovario que genera dificultad para la ovulación, la anidación y la gestación. Por otra parte, la estimulación de dicho receptor conducirá a la síntesis exagerada de estas hormonas (Jager *et al.* 2006; Argemi, *et al.* 2005; Baba *et al.* 2005). Algunos autores han demostrado la presencia de esos receptores en los oviductos, por lo que la acción de los disruptores endocrinos, especialmente la dioxinas, puede explicar los efectos negativos sobre la fecundación y por ello en la fertilidad (Hombach-konisch, *et al.* 2006). Son varios los contaminantes que ejercen estos efectos, destacándose, atrazina, lindano, triazina y triazol (Argemi *et al.* 2005; Morales *et al.* 2004).

- La alteración del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, es otro problema ocasionado por algunos contaminantes ambientales. Se ha demostrado la inhibición de la síntesis de GnRH, factor liberador de gonadotropinas, por bloqueo de la síntesis del RNA mensajero que la codifica, lo cual podría alterar todo el ciclo estral en las hembras y la espermatogénesis en los machos. Clorpirifós y metoxicloro están en este grupo (Morales *et al.* 2004; Bello *et al.* 2000).

- Por otra parte, la hormona folículo estimulante, FSH, de origen hipofisario, una vez llega al folículo, fuera de inducir la maduración de éstos, estimula la expresión de la aromatasa

con lo que se inicia la síntesis de estrógenos en los folículos maduros. Algunos disruptores muestran afinidad con esos receptores foliculares, desencadenando la síntesis exagerada de esteroides, principalmente estradiol. Otros tóxicos pueden bloquear esta enzima llevando a la inhibición de la síntesis de hormonas esteroidales. Las hembras que son deficientes en AhR, muestran infertilidad por fallas en la foliculogénesis y en la ovulación, efecto desencadenado por varios tóxicos ambientales (Baba *et al.* 2005). En los machos esta hormona participa en la espermatogénesis por lo cual la inhibición de la misma altera el espermograma.

- Ciertos disruptores ejercen su efecto modificando la expresión de algunos genes que llevan a alteraciones reproductivas con diferente intensidad. En este sentido se ha demostrado la existencia de un gen denominado SRF-2 relacionado con la meiosis durante la espermatogénesis que se expresa en los espermatoцитos de ratas macho. Investigaciones realizadas en Japón mostraron que la administración de TCDD en ratas jóvenes, disminuye la expresión del mismo y ocasiona disminución de peso y tamaño de los testículos sin afectar la concentración espermática en la cola del epidídimo (Yamano, *et al.* 2005). Por otra parte, estudios realizados; durante la gestación, en ratas expuestas a vinclozolin y a metoxicloro, mostraron en la descendencia, disminución de la espermatogénesis e infertilidad en machos, debido a alteraciones producidas en el ADN de las células germinales (Anway, *et al.* 2005).

* Otros compuestos ejercen su efecto hormonal, estimulando de manera

exagerada los procesos mitóticos de diferentes tipos de células. Muchos de estos, pero no todos, se asocian al estímulo estrogénico, debido a que los estrógenos son naturalmente mitogénicos. Dentro de este grupo se incluyen los xenoestrógenos y los hidrocarburos aromáticos policíclicos que ejercen su efecto por daño directo sobre el ADN, mediante la formación de aductos (Mastandrea *et al.* 2005). Estos efectos son de gran importancia en humanos y se destaca el cáncer de mama y de los órganos de reproducción, la enfermedad fibroquística de la mama y el síndrome del ovario poliquístico (Andrade-Ribeiro *et al.* 2006).

Con todo lo anterior se quiere enfatizar que los contaminantes ambientales deben ser sometidos a investigación científica, para confirmar o descartar su efecto disruptor endocrino, y así proponer las medidas preventivas que protejan la salud humana, animal y del ecosistema. De la misma forma, es importante resaltar que muchos de los disruptores pueden bioacumularse, lo que implica la posibilidad de que un animal expuesto a estos, acumule residuos en tejidos, que posteriormente pueden ser consumidos por el hombre. Dentro de los programas de inocuidad alimentaria debería evaluarse la presencia de estas sustancias. Adicionalmente, se recomienda a los investigadores continuar trabajando sobre el tema con el fin de demostrar cuáles son los químicos más peligrosos, evaluar el efecto aditivo de la exposición simultánea a varios compuestos de este tipo y el riesgo que tiene el ser humano al consumir alimentos contaminados.

Bibliografía

- ANWAY, M.D., *et al.* (2005). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*. V. 308(5727):1466-9
- ANDRADE-RIBEIRO, A.L.F.A., *et al.* (2006). "Disruptores endocrinos: potencial problema para la salud pública y medio ambiente". *Rev Biomed* V. 17. P. 146-150.
- AOYAMA, H., *et al.* (2005). A two-generation reproductive toxicity study of 2,4-dichloropheno in rats. *The Journal of Toxicological Science*. V. 30 Special Issue. P. 50-78
- ARGEMI, F., *et al.* (2005). Disrupción endocrina: perspectivas ambientales y salud pública. *Acta Bioquímica Clínica de Latinoamérica*. V.39 (3): 291-300
- BABA, T., MIMURA, J., *et al.* (2005). Intrinsic Function of the Aryl Hydrocarbon (Dioxin) Receptor as a Key Factor in Female Reproduction. *Mol Cell Biol*. V. 25(22): 1004010051
- BELLO, V.J.F., *et al.* (2001). "Efecto de los disruptores xenoendocrinos de origen ambiental en la fertilidad del macho". Trabajo de Grado para obtener el título de Médico Veterinario. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, UDCA. Programa de Medicina Veterinaria, Bogotá, Colombia.
- CRUZ, C.A.C. (2006). "Efecto de los disruptores xenoendocrinos en la fertilidad de los machos". Ponencia en el XIII Encuentro del Ateneo, septiembre. Memorias. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja.
- EMOKPAE, M.A., *et al.* (2006). "Hormonal abnormalities in azoospermic men in Kano, Northern Nigeria Indian". *J Med Res*. V. 124. p. 299-304
- HOMBACH-KLONISH, S., *et al.* (2006). Dioxin Exerts Anti-estrogenic Actions in a Novel Dioxin-Responsive Telomerase-Immortalized Epithelial Cell Line of the Porcine Oviduct (TERT-OPEC) *Toxicological Sciences* v. 90(2):519-528
- HONG, E., *et al.* (2006). Identification of estrogen-regulated genes by microarray analysis of the uterus of immature rats exposed to endocrine disrupting chemicals. *Reproductive Biology and Endocrinology*. V. 4(49). Disponible en <http://www.rbej.com/content/4/1/49>. febrero 2007
- HOSHINO, N., *et al.* (2005). A two-generation reproductive toxicity study of benzophenone in rats. *The Journal of Toxicological Science*. V. 30 Special Issue. P. 5-20
- IZUM, H., *et al.* (2005). A two-generation reproductive toxicity study of n-butylazeno in rats. *The Journal of Toxicological Science*. V. 30 Special Issue. P. 21-38
- JAGER, C., *et al.* (2006). "Reduced seminal parameters associated with environmental DDT exposure and p,p'-DDE concentrations in men in Chiapas, Mexico: A cross-sectional study". *Journal of Andrology*, Vol. 27 (1): 16-27
- LYONS, G. (2006). "Viewpoint: policy requirements for protecting wildlife from endocrine disruptors". *Environmental Health Perspectives*. Suppl 1 V. 114. P. 142-146
- MASTANDREA, C., *et al.* (2005). Hidrocarburos aromáticos policíclicos. Riesgos para la salud y marcadores biológicos. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam.*, V.39 (1): 27-36
- MATSUURA, I., *et al.* (2005). Evaluation of a two-generation reproduction toxicity study adding endpoints to detect endocrine disrupting activity using vinclozolin. *The Journal of Toxicological Science*. V. 30, special issue. P. 163-188
- MORALES, C.A., RODRÍGUEZ, N.. (2004). "El Clorpirifós: posible disruptor endocrino en bovinos de leche". *Rev Col Cienc Pec* Vol. 17 (3): 255-266
- OLEA, N., *et al.* (2002). "Perspectivas en disrupción endocrina". *Gac Sanit* 16(3):250-256
- QUEIROZ, E. K. R. de, WAISSMANN, W. (2006). "Occupational exposure and effects on the male reproductive system". *Cad. Saúde Pública*. V. 22 (3): 485-493
- SANTAMARIA, J. (2007). "Nuestro futuro robado. La amenaza de los disruptores endócrinos". *Eco Portal.net* Disponible en <http://www.nodo50.org/wordwatch>
- SONEDA, S., *et al.* (2005). Association of micropenis with pro185Aa polymorphism of the gene for aryl hydrocarbon receptor repressor involved in dioxin signaling. *Endocrine Journal*. V. 52 (1): 83-88
- SONNENSCHNEIN, C., SOTO, A.M.. (1998). An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonist. *Journal of Steroid Biochemical Molecular Biology*. Vol. 65. P. 143-150
- SOTO, A.M., SONNENSCHNEIN, C. (2002). Editorial: "Disruptores endocrinos, una historia muy personal y con múltiples personalidades". *Gaceta Sanitaria*. V. 16 (3): 209-211
- VINGGAARD, A.M., *et al.* (1999). Rapid and sensitive reporter gene assays for detection of antiandrogenic and estrogenic effects of environmental chemicals. *Toxicology and Applied Pharmacology*. V. 155. P. 150-160
- WANG, S-L., *et al.* (2006). Body Burdens of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls and their relations to estrogen metabolism in pregnant women. *Environ Health Perspect*. V. 114(5): 740745.
- YAMANO, Y., *et al.* (2005). A novel spermatogenesis related factor-2 (SRF-2) gene expresión affected by TCDD treatment. *Endocrine Journal*. Vol. 52 (1): 75-81