



DES

Texto: Sebastián Martín Trossero (1)

Fotografías: (E&N)

(1) Licenciado en Biodiversidad, Cátedra de Toxicología y Bioquímica Legal, FCB, UNL. Alumno de 4 año de Medicina, UNR.
e-mail: sebatrossero@yahoo.com.ar

Disruptores endocrinos... el enemigo silencioso.

La exposición a ciertas sustancias químicas introducidas en el medio ambiente por la actividad humana y la aparición de nuevos síndromes y enfermedades de etiología no bien dilucidada ha sugerido una nueva hipótesis de interés clínico conocida como disrupción endocrina.

Algunos de los efectos adversos sobre la salud de distintas poblaciones humanas, como el incremento de determinados tipos de neoplasias, malformaciones y disfunciones del aparato reproductor, formas de neurotoxicidad o alteraciones del sistema inmune, podrían deberse a la exposición a distintas sustancias químicas con capacidad de alterar el sistema endocrino (Colborn *et al.*, 1992).



En las últimas décadas la comunidad científica ha manifestado una creciente preocupación sobre los efectos potenciales de la exposición a diversos compuestos químicos que actuarían como Xenoestrógenos o Compuestos Disruptores Endocrinos (CDE), alterando el funcionamiento normal del sistema endocrino, aumentando la incidencia de trastornos testiculares, prostáticos, mamarios y de infertilidad, tanto en especies animales de vida libre como en seres humanos (Melnik *et al* 2002). Por lo tanto, se trata de un problema emergente de salud ambiental que pone en tela de juicio los fundamentos de control y regulación del uso de muchos compuestos químicos. La situación es más compleja aún si se piensa que hay entre 60.000 y 100.000 sustancias a ser testeadas y que el número de ellas sigue creciendo vertiginosamente.

Se define a los Disruptores Endocrinos (DEs) como: "agente exógeno que interfiere con la síntesis, secreción, transporte, unión o eliminación de las hormonas naturales del organismo responsables de mantener la homeostasis, reproducción, desarrollo y/o comportamiento..."(EPA USA).

¿Cómo llegan estas sustancias al medio ambiente?

Los disruptores endocrinos pueden ser productos naturales como los fitoestrógenos, producidos por distintas especies vegetales, y son bastante comunes en productos de origen animal. Pueden ser también de origen sintético, en su gran mayoría organoclorados empleados con fines industriales, comerciales y domésticos, creados para provocar una alteración del sistema endocrino de diferentes insectos. Por otro lado, los DEs pueden originarse, como subproductos de fuentes industriales.

¿Qué efectos pueden producir en los animales?

Los efectos producidos por los DEs dependen tanto de factores propios del disruptor como del organismo expuesto. Entre ellos tenemos la dosis y tiempo de exposición, las

características farmacocinéticas y farmacodinámicas del xenobiótico, la persistencia o biomagnificación. Por otro lado, los factores genéticos, nutricionales y edad entre otros, juegan roles muy importantes en los seres vivos expuestos a la injuria. La exposición a DEs en numerosas especies de vertebrados, se ha asociado a acciones anti-tiroideas, anti-estrogénicas y estrogénicas interfiriendo en el desarrollo y función normal de los órganos reproductivos de diversas especies animales silvestres (Damstra *et al.*, 2002).

Existen innumerables antecedentes en la vida silvestre que nos muestran la devastadora acción de estos compuestos DEs, que hoy en día entendemos y que en ese entonces constituían un misterio, un gran interrogante:

- Pérdida del instinto de aparearse y de criar de águilas calvas de Florida (USA, 1952).
- En 1970 se observó que el 80% de los polluelos de gaviotas argéneas del Lago Ontario (Grandes Lagos, USA) moría antes del salir del huevo y presentaban deformidades muy similares a los observados en pollos tratados con dioxinas en experimentos de laboratorio.
- A finales de los años 80 se descubre que sólo el 18% de los huevos de caimanes del Lago Apopka de Florida (USA) eran viables y además la mitad de las crías morían antes de los 10 días. El 60% de los machos presentaban penes anormalmente pequeños, esto es, caracteres feminizados. Las hembras adolescentes presentaban malformaciones en los ovarios y los niveles de estrógeno en sangre eran el doble de lo normal. Diez años antes, una fábrica había vertido los plaguicidas dicofol y DDT al lago.
- En la década del 90, en Argentina hubo un incremento del 154 % en el consumo de productos fitosanitarios. Paralelamente se da un aumento en la cantidad de reportes de incidentes de mortandad de aves por plaguicidas, principalmente Aguiluchos Langosteros (*Buteo swainsoni*) y palomas.

Estos problemas son sólo ejemplos del innumerable registro de las alteraciones documentadas, medidas en gran medida por disfunciones hormonales. Todas estas especies sufrían alteraciones de su sistema hormonal - endocrino, ocasionado por la exposición pre y postnatal a sustancias químicas sintéticas, las cuales actuaban como COMPUESTOS DISRUPTORES ENDOCRINOS (CDE).

¿Cómo pueden afectar a la salud humana?

El problema de la infertilidad en trabajadores expuestos se ha incrementado de un 8% a un 15% en las últimas dos décadas (Runnebaum *et al.*, 1997). Sin embargo, considerando que estos porcentajes derivan de personal debidamente documentado, se cree que los valores podrían llegar a ser ampliamente mayores.

La exposición de mujeres a distintos contaminantes ambientales, entre ellos los plaguicidas, durante el embarazo o la gestación (preñez) a sido asociada con alteraciones de fertilidad y otras patologías. En la descendencia masculina se observó, síndrome de disgénesis testicular, aumento de la incidencia de cáncer de testículo y criptorquidia (Shakkebaek *et al.*, 2001; Runnebaum *et al.*, 1997)

La exposición a DEs es sumamente crítica durante el desarrollo gestacional y sobre todo en aquellos estadios donde el tracto reproductivo está todavía desarrollándose. Esto sugeriría que hay estadios de mayor susceptibilidad como desarrollo en útero, niñez, pubertad y embarazo (IPCS, 2002; Fisher *et al.*, 2003; Fisher, 2004).

Investigaciones conjuntas entre Argentina y Francia, encontraron que la exposición a pesticidas (herbicidas, fungicidas, insecticidas y rodenticidas, etc) y solventes (pinturas, barnices, lacas, diluyentes, desengrasantes, etc) se asocian significativamente con valores umbrales espermáticos muy inferiores al límite de fertilidad masculina (Abell *et al.*, 2000). Otros pesticidas se han aso-

ciado con descensos de la fertilidad (Koifman *et al.*, 2002), reduciendo la fertilidad también en mujeres (Abell *et al.*, 2000)

En trabajadores agrícolas el riesgo es elevado

Se ha reportado que los hijos de trabajadores agrícolas tienen una mayor tasa de muerte fetal y/o muerte perinatal en comparación con aquellos nacidos de padres con otro tipo de actividad no agrícola y, posiblemente ello se deba a la exposición a pesticidas (Mc Donald *et al.*, 1987; Taha *et al.*, 1993; Chia *et al.*, 2002). Además se ha observado un alto riesgo de muerte fetal por diferentes anomalías congénitas en la descendencia de padres que trabajan en regiones donde se utilizan masivamente pesticidas. Este riesgo se ve aun aumentado cuando se produce la concepción en aquellos periodos de mayor utilización de pesticidas (Regidor *et al.* 2004).

El acúmulo de xenoestrógenos en el tejido adiposo durante la vida de la madre, supone una importante vía de exposición del feto durante la gestación (Olea *et al.*, 1999; Botella 2004) y también durante la lactancia materna, ya que el pecho es considerado una de los mecanismos de excreción de estos compuestos clorados (Cok *et al.*, 2004; Kunisue *et al.*, 2004). Los neonatos lactantes, presentan mayores niveles de compuestos organoclorados (Longnecker and Rogan, 2001) y son las madres que presentan menores niveles aquellas que dieron el pecho, sugiriendo una importante vía de aclaración de xenobióticos (Lopez-Carrillo *et al.*, 2001).

Con un importante margen de seguridad podemos argumentar que estas situaciones pueden ser extrapoladas a distintas especies de vida libre, sobre todos mamíferos y aves.

El complejo campo de la investigación de los DEs

Existen una serie de razones que tornan muy difícil la pesquisa de una relación sólida de causalidad entre

exposición y enfermedad: a) la baja potencia hormonal de los compuestos químicos señalados como DEs, en comparación con las hormonas naturales; b) el desconocimiento del efecto combinado de los mismos; c) la incertidumbre relativa a los mecanismos de acción de los DEs sobre los distintos órganos diana y d) el intento, con frecuencia asociado al fracaso, de relacionar exposición a DEs con enfermedades de causa multifactorial de presentación trasgeneracional, la cual es manifestada, en muchos casos, en forma de fallo funcional de alguna actividad orgánica y de presentación tardía (Miller y Sharpe 1998).

Muchos investigadores consideran que es necesario replantear la estrategia utilizada para la evaluación de efectos biológicos de sustancias químicas, incorporando siempre la evaluación de la capacidad disruptora, de manera de adoptar medidas de protección del medio ambiente y la salud pública (Argemi *et al.*, 2005). Para el estudio de la incidencia de sustancias químicas sobre el sistema endocrino, se han propuesto tres tipos de biomarcadores. Los de *exposición*, que hacen referencia a la cuantificación del compuesto disruptor endocrino CDE y a la interacción de cualquiera de ellos con células o moléculas blanco, que puedan ser identificados y cuantificados en un compartimiento corporal determinado. Los de *efecto*, se definen en términos de la alteración hormonal, bioquímica o fisiológica cuantificable, con respecto a los niveles naturales, y que, según su magnitud, produzcan un efecto adverso o un signo de enfermedad (Crisp, T.M, 1997). Por último, los biomarcadores de *susceptibilidad* son los que definen la capacidad del organismo, inherente o adquirida, para adaptarse a la exposición a CDE.

En todo estudio ambiental es fundamental determinar la relación exposición-efecto, que se logra al establecer causalidad e integración entre las concentraciones de marca-

dores de exposición y de efecto. Sin embargo, estas valoraciones aunque costosas son factibles de ejecutar en laboratorios, pero no son simples de llevar a cabo en poblaciones expuestas a mezclas de sustancias químicas (ejemplo; combinación de plaguicidas). La falta de conocimientos toxicológicos en el área de Salud Ambiental relacionada a CDE, es aún muy importante. Por tal motivo, los proyectos que ayuden a esclarecer estos diferentes aspectos son altamente significativos.

Investigación en zona de chacras

En la zona de producción de verduras y hortalizas del Departamento La Capital (Santa Fe, Argentina), donde unas 120 familias explotan 1500 Ha, la aplicación de agroquímicos es intensiva y rotativa. Varios estudios en esta zona han demostrado que el manejo, uso y disposición de envases de pesticidas no es seguro (Lenardon, A. *et al.*) y que además se observa en la población expuesta laboralmente, una disminución de la actividad enzimática de las Colinesterasas que son biomarcadores de la exposición y efecto de plaguicidas órganofosforados y metilcarbamatos (Kleinsorge, E. *et al.*, 2005). Una valoración integral de la exposición a plaguicidas en los habitantes de la zona se está llevando a cabo en colaboración con el Hospital Protomédico "José Rodríguez" e implica el monitoreo de marcadores enzimáticos, de genotoxicidad y endocrinos.

Para este último caso se procederá a evaluar la presencia de residuos sanguíneos de plaguicidas conjuntamente con la dosimetría de distintos parámetros hormonales con el objeto de valorar la actividad del eje Hipofiso-Tiroideo y del eje Hipotalamo-Hipofiso-Gonadal, en una población masculina y femenina en edad fértil, residentes de esta zona frutihortícola. Este estudio trata de contribuir a la evaluación regional, con información epidemiológicamente fundada, considerando que cada zona tiene sus particularidades, referidas al tipo de productos agroquímicos, su modo de uso y población expuesta, variables genéticas y socio-culturales.

Agradecimientos: al Dr. Neri Trossero, a los integrantes de la Cátedra de Toxicología y Bioquímica Legal, al Hospital Protomédico "José Rodríguez" y al Laboratorio Alkemy-Center Lab.



Bibliografía:

Argemi, F., Cianni, N., Porta, A. (2005). Disrupción endocrina: perspectivas ambientales y salud pública. *Acta Bioquím Clin Latinoam*, 39 (3): 291-300

Barros de Castro C.M. 2002. "Perturbadores endocrinos Ambientais: Uma Cuestão a ser Discutida". Rev.: Engenharia sanitaria e ambiental. Vol. 7- Nº 1- Jan-Mar e Nº 2- Abr-Jun

Bergeron J.M., Crews D., McLachlan J.A. 1994. PCBs as environmental estrogens: turtle sex determination as a biomarker of environmental contamination. *Environ Health Perspect.* 102: 780-781.

Botella B., Crespo J., Rivas A., Cerrillo I., Olea-Serrano M.F., Olea N. 2004. Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ. Res.* 96(1):34-40.

Chia S.E., Shi L. M. 2002. Review of recent epidemiological studies on paternal occupations and birth defects. *Occup Environ Med.* 59:149-55.

Cok I., Domez M.K., Karakaya A.E. 2004. Levels and trends of chlorinated pesticides in human breast milk from Ankara residents: comparison of concentrations in 1984 and 2002. *Bull Environ Contam Toxicol.* 72(3):522-9.

Colborn T., Clement C. 1992. Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The wildlife/human Connection. Princeton Scientific Publishing, Princeton, N.J.

Collins-Burrow B.M., Burrow M.E., Duong B.N., McLachlan J.A. 2000. Estrogenic and antiestrogenic activities of flavonoids phytochemicals through estrogen receptor binding-dependent and independent mechanisms. *Nutr. Cancer* 38: 229-244.

Crisp, T.M. (1997). Special Report On Environmental Endocrine Disruption: An Effects Assessment and Analysis". Washington D.C.: U.S. Environmental Protection Agency, EPA/630/R-96/012. 120 pp.

Damstra T., Barlow S., Bergman A., Kavlock R., Van Der Kraak G., eds. 2002. Global assessment of state-of-the-science of endocrine disruptors. Programme on Chemical Safety.

Figa-Talamanca I., Traiana M.E., Urbani E. 2001. Occupational exposures to metals, solvents and pesticides: recent evidence on male reproductive effects and biological markers. *Occup. Med.* Vol 51. Nº 3: 174-188.

Fisher J.S., McPherson S., Marchetti N., Sharpe R. M. 2003 Human testicular dysgenesis syndrome: a possible model based on in utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Hum Reprod.* 7:1383-94.

Fisher J. S. 2004. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction* 127:305-315.

IPCS. 2002. International Programme on Chemical Safety: Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. WHO/PCS/EDC02.2. Geneva: WHO.

Jane S. Fisher. 2004. Endocrine-disrupting chemical: a human perspective. In: Highlights. The impact of environmental and public

health issues on endocrine systems. Vol: 12, Nº1.

Kunisue T., Someya M., Monirith I., Watanabe M., Tana T.S., Tanabe S. 2004. Occurrence of PCBs, organochlorine insecticides, tris(4-chlorophenyl)methane, and tris(4-chlorophenyl)methanol in human breast milk collected from Cambodia. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 55(3):215-21.

Kleinsorge, E.C.; Solterman, G.; Mastandrea, C.; Ahumada, L. (2003): Niveles de colinesterasa plasmática y eritrocitaria en población rural (Santa Fe, Argentina). Comunicación al XIII Cong. Toxicología.

Mc Donald A.D., Mc Donald J.C., Armstrong A. 1987. Occupation and pregnancy outcome. *Br J Ind Med* 44: 521-6.

Longnecker M.P., Rogan W.J. 2001. Persistent organic pollutants in children. *Pediatr. Res.* 50:322-23

Lopez-Carrillo L., Torres-Sanchez L., Moline J., Ireland K., Wolf M.S. 2001. Breast-feeding and serum p,p'T levels among Mexican women of childbearing age: a pilot study. *Environ. Res.* 87:131-35

Melnick R., Lucier G., Wolfe M., Hall R., Stancel G., Prins G. 2002 Summary of the National Toxicology Program's Report of the Endocrine Disruptors Low-Dose Peer Review. *Environ Health Perspect.* 110 (4): 427-31.

Miller W.R., Sharpe R.M. 1998. Environmental estrogens and human reproductive cancers. *Endocrine-related cancer* 5:69-96.

Nava, M.E. (2003). Aplicación de un instrumento para evaluar exposición a plaguicidas organofosforados, efectos agudos y subagudos en la salud de trabajadores agrícolas. *Rev Fac Med UNAM*, 46 (1):20-27.

Olea N., Barba A., Lardelli P., Rivas A., Olea-Serrano F. 1999. Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. *Toxicol. Industrial health.* 15:151-158.

Organización Mundial de la Salud. 1992. Consecuencias sanitarias del empleo de plaguicidas en la agricultura. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

Preston, R. J. (2003). Molecular epidemiology: potential impacts on the assessment of public health. *Mutation Research* 543: 121-124.

Regidor E., Ronda E., García A.M., Domínguez V. 2004. Paternal exposure to agricultural pesticides and cause specific fetal death. *Occup Environ Med.* 61:334-339.

Runnebaum B., Rabe T., Sillem M., and Eggert-Kruse W. 1997 Infertility. In: Runnebaum B. and Rabe T., eds. *Gynecological endocrinology and reproductive medicine*, New York: Springer-Verlag. Pag. 107-164.

Shakkebaek NE, Rajpert-De Meys E, Main K. 2001 Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 16: 972-8.

Sharpe RM, Franks S. 2002. Environment lifestyle and infertility—an inter-generational issue. *Nature Cell Biol.* 4(suppl 1):s33-40.

Taha T.E., Gray R.H. 1993 Agricultural pesticide exposure and perinatal mortality in Central Sudan. *Bull World Health Organ.* 71:317-21.

