

Disruptores endocrinos: un riesgo para la salud reproductiva

Endocrine disruptors: a risk to reproductive health

¹Dra. Karen Wedel Herrera

Clínica FIMRC (Foundation for International Medical Relief of Children),
San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-9692-554X>



RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

01/04/2019

15/04/2019

30/04/2019

RESUMEN

Los disruptores endocrinos (DE) son compuestos con actividad endocrina y están presentes en el ambiente, tienen el potencial de interferir con diversos procesos fisiológicos en humanos y animales; algunos de los sistemas que se ven afectados por estos compuestos son el sistema nervioso central, el endocrino, óseo y el inmunológico. En la actualidad se cree que estos compuestos serían los responsables en alteraciones de la reproducción humana y como precursores de algunos tipos de cáncer del sistema reproductivo tanto en hombres como en mujeres. Los disruptores endocrinos son sustancias a las cuales se está expuesto de forma diaria; se requiere de métodos de evaluación molecular y científica para comprender los efectos a corto y largo plazo de éstos compuestos en la sociedad costarricense.

PALABRAS CLAVE: disruptores endocrinos; disruptores hormonales; contaminantes ambientales; infertilidad; insuficiencia ovárica primaria; fertilidad.

ABSTRACT

Endocrine disruptors (ED) are compounds with endocrine activity and are present in the environment, have the potential to interfere with various physiological processes in humans and animals; Some of the systems that are affected by these compounds are the central nervous system, the endocrine system, the bone system and the immunological system. Currently, it is believed that these compounds are responsible for alterations in human reproduction and as precursors of some cancers of the reproductive system in both men and women. Endocrine disruptors are substances to which you are exposed on a daily basis; molecular and scientific evaluation methods are required to understand the short- and long-term effects of these compounds in Costa Rican

¹Médico general, egresada de la Universidad Autónoma de Centro América (UACA), código médico: 12961.
karenwh16@gmail.com

society.

KEYWORDS: endocrine disruptors; hormone disrupters; environmental contaminants; infertility; primary ovarian failure; fertility.

INTRODUCCIÓN

Para el año 1953 se dio la alarma médica cuando se revela que el pesticida dicloro difenil tricloroetano (DDT) y los bifenilos policlorados (PCB) actúan imitando el trabajo de los estrógenos; lo cual significa que desde el punto de vista de las investigaciones médicas el conocimiento sobre sustancias que alteran el sistema endocrino no es un descubrimiento científico reciente (1).

El concepto disruptores endocrinos (DE) fue propuesto en 1991 por la Dra. Theo Colborn definiéndolo como “sustancias químicas capaces de alterar el equilibrio hormonal y la regulación del desarrollo embrionario y, por tanto, con capacidad de provocar efectos adversos sobre la salud de un organismo o de su progenie”. Concepto que se evidenció en los animales salvajes de los Grandes Lagos de los Estados Unidos que presentaron una disminución en la mortalidad, aunque los supervivientes presentaban alteraciones en los sistemas reproductivo, endocrino, neurológico e inmune (1).

El objetivo de la revisión es analizar las investigaciones recientes sobre el impacto de algunos disruptores endocrinos utilizados en procesos industriales y agroquímicos, que pueda afectar la salud reproductiva y el equilibrio hormonal.

Los DE son agentes que causan efectos adversos en órganos blanco, impidiendo la interacción de las hormonas endógenas con sus receptores.

La toxicidad reproductiva de estos es mediada principalmente por los receptores a estrógenos y andrógenos.

Estos tóxicos químicos se encuentran en el medio ambiente debido a una gran variedad de procesos manufactureros, y por su condición tóxica, son motivo de preocupación ya que los seres humanos están expuestos a ellos diariamente. Se sabe, por ensayos clínicos en animales, que algunos de DE tienen acción en las gónadas (ovarios/testículos) y a nivel cerebral, causando problemas en la salud reproductiva como infertilidad, insuficiencia ovárica prematura, niveles anormales de hormonas esteroideas sexuales, carcinomas, entre otros.

La esterilidad se define como la incapacidad para concebir tras un año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva. Por lo tanto, la esterilidad afecta alrededor del 10-15 % de las parejas. A lo largo de las últimas décadas, han aumentado las consultas médicas por infertilidad, y se desconoce la causa del problema en aproximadamente 5% de las pacientes (2). Por otro lado la insuficiencia ovárica prematura y los niveles anormales de hormonas esteroideas sexuales son de gran preocupación, ya que conducen a la infertilidad temprana y se asocian con un mayor riesgo de osteoporosis, depresión, enfermedad cardiovascular y muerte prematura (3).

Las investigaciones recientes muestran una gama de evidencias que apuntan a que la presencia permanente de los DE

en el ambiente, a dosis variables y en contacto con el organismo, descompone el desarrollo y la fisiología normal en una gran variedad de especies. Además, existe una correspondencia importante entre las sustancias sintéticas que mimetizan los efectos de hormonas endógenas y el peligro a la salud reproductiva humana (4).

Con lo expuesto anteriormente se abarcará un tema de suma importancia en la salud reproductiva de la mujer y así mismo una manera de prevenir la infertilidad y las consecuencias relacionadas a la exposición constante de tóxicos ambientales.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Una de las prioridades de la investigación científica sobre los DE es analizar los diferentes mecanismos de acción de estas sustancias y explicar cómo, sustancias con diferentes formas y estructuras, pueden producir efectos fisiológicos similares.

Se mencionarán los cuatro mecanismos de acción estudiados hasta la fecha para lograr entender cómo influyen sobre los órganos endocrinos y por ende la fertilidad.

1. Mimetizar la acción de las hormonas, por ejemplo, los que actúan como estrógenos se denominan estrógenos ambientales, entre estos los fitoestrógenos.
2. Antagonizar la acción de las hormonas, por ejemplo, los antiestrógenos o antiandrógenos.
3. Alterar su patrón de síntesis y metabolismo.
4. Modular los niveles de los receptores correspondientes.

DIETILETILBESTROL

El dietiletilbestrol (DES) se utilizó para el tratamiento del embarazo de alto riesgo desde 1940 hasta 1971, año en el que fue prohibido. Durante esos años, millones de mujeres embarazadas fueron tratadas. Treinta años más tarde se probó que este esteroide sintético no proporciona beneficios sino que, por el contrario, las hijas de madres tratadas con DES, jóvenes entre 7 a 24 años, presentaron adenocarcinoma de células claras de vagina y cérvix (5). En estas jóvenes se han encontrado una gran cantidad de anomalías del tracto reproductivo, incluyendo una rara forma de cáncer vaginal, adenocarcinoma vaginal, y malformaciones uterinas. Entre las lesiones benignas figuran alteraciones histológicas en el epitelio vaginal (adenosis), anatómicas en útero y trompas uterinas, además de alteraciones de la función menstrual y reproductiva (6,5).

La exposición en el útero a los DE puede conllevar a una alteración en el desarrollo del tejido adiposo en cuanto a número, tamaño y distribución de los adipocitos formados, y puede afectar a los sistemas reguladores de la homeostasis del peso corporal. Las recientes revisiones han resumido una serie de hipótesis sobre los mecanismos (6,4).

Se ha demostrado que la exposición al estrógeno durante el desarrollo aumenta el número de adipocitos y altera el funcionamiento posterior de estas células, a diferencia de su efecto antiadipogénico con la exposición en la edad adulta (7). La exposición a sustancias químicas estrogénicas como el bisfenol-A (BPA) y el DES puede

afectar la obesidad a través de esta vía (8). Las investigaciones científicas sobre la exposición al DES en el desarrollo en ratones encontraron cambios en la expresión de genes implicados en la distribución de grasa a los 19 días de edad (9).

- **BISFENOL A**

El bisfenol-A (BPA) es un compuesto químico que fue sintetizado inicialmente como un estrógeno y ahora es empleado en la elaboración de productos plásticos. Este difenilo es un compuesto que actúa químicamente como un radical libre porque inhibe la polimerización del metacrilato (10).

EL BPA es considerado un estrógeno menos potente que el DES, por esta razón, nunca fue utilizado clínicamente a pesar de ser formulado casi al mismo tiempo. Diariamente todos estamos expuestos al BPA, debido a que se trata de un compuesto que se polimeriza para obtener policarbonato, resinas epóxicas y otros plásticos (polisulfonas, alquilfenólicas, y poliestireno). Las resinas de policarbonato son empleadas en contenedores de alimentos, botellas de agua, biberones, forros interiores de cajas y latas, adhesivos, discos compactos, partes de automóviles, filtros de agua, sellantes dentales e instrumentos médicos, quirúrgicos y de oficina.

Es así como recientemente se ha prestado gran atención al BPA, debido a su amplia distribución en el ambiente y su elevado potencial para la exposición humana. Lo anterior sugiere que los humanos ingerimos rutinariamente el BPA.

La exposición al BPA se ha asociado con problemas de fertilidad femenina,

síndrome de ovario poliquístico y endometriosis; además en mujeres sometidas a tratamientos de fertilidad, los niveles urinarios de BPA se han asociado con una disminución del recuento de folículos antrales y una reducción en el número de oocitos recuperados. También se ha demostrado que reduce la fertilidad y la acumulación de folículos primordiales, además conduce a la falla ovárica prematura, altera el ciclo estrogénico e interrumpe la esteroidogénesis (11).

Es factible que la inhibición inducida por BPA del crecimiento del folículo esté mediada por:

1. La disrupción inducida por el BPA en la esteroidogénesis.
2. La interferencia con la vía del receptor arílico de hidrocarburo.
3. La desregulación de los reguladores del ciclo celular.

La atresia folicular también puede ser inducida por la exposición al BPA.

Los niveles de hormonas esteroideas sexuales son afectados de forma negativa al interferir con la esteroidogénesis en varios modelos de animales ante la exposición prolongada de BPA, sin embargo, los efectos específicos del BPA en la esteroidogénesis difieren según la especie y la dosis.

Llama la atención que algunos de los efectos del BPA en la esteroidogénesis en ratones son reversibles con la eliminación de BPA o la suplementación con pregnenolona; siendo ésta última una hormona precursora en la vía de la esteroidogénesis ovárica.

En conjunto las investigaciones plantean que la exposición al BPA obstaculiza la normalidad de la esteroidogénesis en el ovario al afectar varias enzimas esteroidogénicas y los niveles

hormonales tanto en entornos in vitro como en vivo. Es necesario realizar investigaciones adicionales utilizando una amplia gama de dosis de BPA; estas serán útiles para comprender cómo el BPA altera la reproducción femenina.

- **FTALATOS**

Son sustancias químicas sintéticas que se encuentran en el medio ambiente y tienen distintas características que podrían alterar la función endocrina. Tienen diversos usos comerciales, incluyendo productos de cuidado personal (perfumes, lociones y cosméticos), pinturas y, más comúnmente, como plastificante en empaques de alimentos, en construcción industrial y en algunos dispositivos médicos y farmacéuticos.

Los humanos están expuestos a estos compuestos a través de varias vías: ingestión, inhalación y dérmica desde su vida intrauterina. Los ftalatos se han determinado para la población general en fluidos biológicos incluyendo cordón umbilical y líquido amniótico (12).

Cada año se usan más de 18,000 millones de libras de ftalatos, predominantemente como plastificantes en productos de cloruro de polivinilo (PVC) como tapicería, manteles, cortinas de baño, pesticidas, solventes y juguetes para bebés. Pueden encontrarse, también, en el aire, los sedimentos, el suelo agrícola y urbano y las aguas residuales. Los estudios en ratones han demostrado que la exposición a los ftalatos puede conducir a la aceleración del reclutamiento del folículo primordial y a la inhibición del crecimiento de folículos antrales al interrumpir el ciclo celular.

Las investigaciones ponen en evidencia que la exposición a ciertos ftalatos afecta la foliculogénesis ovárica, pero se requieren estudios adicionales para determinar las características dosis - efecto de estas sustancias.

Varios ftalatos son sospechosos de ser antiandrogénicos en humanos; además de disminuir las hormonas tiroideas produciendo alteraciones metabólicas importantes (13).

- **GENISTENÍA**

La genisteína es un fitoestrógeno de isoflavonas que se encuentra de forma natural en las estructuras de las plantas como la soya, garbanzos, semillas de girasol y lentejas (14). Los seres humanos están expuestos a la genisteína principalmente a través del consumo de productos dietéticos a base de soya, como la leche de soya, el tofu y la harina de soya, por lo que se considera un estrógeno ambiental importante en la dieta humana.

Se ha comprobado que la genisteína, como otros fitoestrógenos, se une a través de los receptores de estrógeno con una mayor afinidad por ERS2 que por ERS1, lo que provoca que el ovario sano, y rico en receptores de estrógenos, sea un tejido propicio para la genisteína.

La exposición a la genisteína (50mg/kg) disminuye los folículos primordiales primarios y secundarios sanos, pero aumenta la cantidad de folículos antrales en estudios en ratas Wistar de 18 días; esto apunta a que la exposición a genisteína acelera el reclutamiento de folículos. Por lo tanto, podría estar relacionado con infertilidad de causa ovárica (15).

CONCLUSIÓN

Es necesario que la comunidad médica, científica y relacionadas con la salud realicen más estudios para analizar los efectos de los DE a dosis bajas por largos periodos de tiempo. Estas investigaciones podrían proporcionar evidencias de los efectos de DE no sólo a nivel ovárico, sino también cerebral, reproductivo y de comportamiento. Así mismo podríamos conocer los periodos críticos de exposición y la necesidad de retirarlos o no del mercado o bien del uso diario de los mismos.

Al comprender mejor el impacto de los DE sobre la salud reproductiva se podrán desarrollar mejores políticas para prevenir la toxicidad ovárica, cerebral y esquelética, así como programas de prevención y tratamiento para la falla ovárica inducida.

Se puede pensar que los DE ambientales son menos potentes que naturales (hormonas endógenas) y que, por lo tanto, no tienen la capacidad de causar efectos adversos a la salud. Sin embargo, se ha demostrado que los DE

ambientales son capaces de producir múltiples efectos, que varían dependiendo de la dosis y del tiempo de exposición.

A pesar de los desafíos, la hipótesis de los obesógenos parece ser una línea de investigación importante.

Se requiere un mayor compromiso por parte de la comunidad médica y científica para desarrollar estrategias que disminuyan la utilización y liberación de estos compuestos al ambiente y por consiguiente evitar la exposición de los seres vivos a estos tóxicos. Se debería desarrollar una campaña masiva de comunicación que prevenga, no solo los problemas de salud, sino también que logre disminuir el riesgo de toxicidad reproductiva y por ende la infertilidad.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Andrés Zamora Leiva, Ginecólogo Obstetra del Hospital San Juan de Dios, por su apoyo brindándome la información adecuada y ayuda con la elaboración de esta revisión bibliográfica.

REFERENCIAS

1. Sociedad y MAmbiente [Internet]. España: Fundación Vida Sostenible; 2014 [citado 5 abril 2017]. Disponible en: <http://www.vidasostenible.org/informes/disruptores-endocrinos/>
2. Fritz MA, Speroff L. Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad. 8va ed. Filadelfia, Pensilvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
3. DeCherney A, Nathan L, Laufer N, Roman A. Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétrico. 11va ed. Mexico: McGRAW-HILL; 2014. Sección VII. Endocrinología reproductiva e infertilidad, p. 879.
4. Arakawa C, Fujimaki K, Yoshinaga J, Imai H, Serizawa S, Shiraishi H. Daily urinary excretion of bisphenol A. Environmental Health and Preventive Medicine. 2004 01; 9(1): 22-26. <https://doi.org/10.1265/ehpm.9.22>
5. Usandizaga P, De la Fuente J. Obstetricia y Ginecología. 4ta Edición. España: Marbán; 2011. p. 731-745.
6. Brunel S. Disruptores hormonales: un nuevo reto ambiental [Internet]. Madrid: Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud; 2001 [citado 5 abril 2017]. Disponible en: <http://istas.net/descargas/informe1.pdf>



7. Heindel JJ, vom Saal FS. Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009 05 25; 304(1-2): 90-96. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.02.025>
8. Rubin MM. Antenatal Exposure to DES: Lessons Learned ??? Future Concerns. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2007 08; 62(8): 548-555. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000271138.31234.d7>
9. Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, Webster TF. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. *International Journal of Andrology*. 2010 04; 33(2): 324-332. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.01035.x>
10. Kadoma Y, Fujisawa S. Kinetic evaluation of reactivity of bisphenol A derivatives as radical scavengers for methacrylate polymerization. *Biomaterials*. 2000 Nov; 21(21): 2125-2130. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(00\)00088-0](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(00)00088-0)
11. Patel S, Zhou C, Rattan S, Flaws JA. Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on the Ovary1. *Biology of Reproduction*. 2015 07 01; 93(1):1-9. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.130336>
12. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, et al. Human Breast Milk Contamination with Phthalates and Alterations of Endogenous Reproductive Hormones in Infants Three Months of Age. *Environmental Health Perspectives*. 2006 02; 114(2): 270-276. <https://doi.org/10.1289/ehp.8075>
13. Usandizaga P, De la Fuente J. *Obstetricia y Ginecología*. 4ta Edición. España: Marbán; 2011. p. 929.
14. Bustamante P, Lizama B, Olaíz G, Vázquez F. Ftalatos y efectos en la salud. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*. 2001; 17(4): 205-215. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=37017405>
15. Olea N, Zuluaga A. Exposición infantil a disruptores endocrinos. *Anales de pediatría*. 2001; 54(S1): 58-62. Disponible en: www.analesdepediatría.org/es-exposicion-infantil-disruptores-endocrinos-articulo-12004307