

# DISRUPTORES ENDOCRINOS. EL CASO PARTICULAR DE LOS XENOBIÓTICOS ESTROGÉNICOS. II ESTRÓGENOS SINTÉTICOS

## *ENDOCRINE DISRUPTERS. THE CASE OF OESTROGENIC XENOBIOTICS II: SYNTHETIC OESTROGENS*

N. Olea Serrano<sup>1</sup>, M. F. Fernández Cabrera<sup>1</sup>, P. Martín Olmedo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Clínico. Universidad de Granada.

### RESUMEN

En los últimos años se ha puesto en evidencia que muchas sustancias químicas de origen antropogénico son capaces de alterar el sistema endocrino de los seres vivos y se ha acuñado el nombre de disruptores endocrinos para definirlos. El número de disruptores endocrinos es una preocupación creciente si se añade a la inclusión de nuevos compuestos químicos, hasta ahora insospechados, la información generada sobre sus precursores, metabolitos y productos de degradación que tan solo ahora empiezan a conocerse. No se ha podido definir una estructura química única que permita clasificar a un compuesto químico como mimetizador de las hormonas sexuales femeninas, de tal manera que estructuras químicas similares a los estrógenos naturales, basados en el ciclopentanoperhidrofenantreno, comparten con los estilbenos, bisfenoles, bifenilos, alquilfenoles, dioxinas, furanos y parabenos su efecto hormonal estrogénico. El reconocimiento de la actividad estrogénica en diferentes modelos biológicos se ha utilizado para actualizar el censo de xenoestrógenos y poner de manifiesto fuentes de exposición humana hasta el momento insospechadas.

**PALABRAS CLAVE:** Disruptores Endocrinos, Xenoestrógenos, Bisfenoles, Alquilfenoles, Plaguicidas, Dioxinas, Ftalatos, Bifenilos Policlorados.

### INTRODUCCION

Como se comentó en una publicación anterior<sup>1</sup>, una de las acciones hormonales mejor documentadas atribuible a los disruptores endocrinos es su capacidad para mimetizar el efecto de los estrógenos, es decir la posibilidad de que ciertos compuestos químicos actúen como la hormona natural en el individuo expuesto. A pesar del intenso trabajo desarrollado en las últimas décadas, aún existe una importante incertidumbre y controversia en cuanto a

### ABSTRACT

In recent years, it has been demonstrated that endocrine systems of living beings can be altered by many chemical substances of anthropogenic origin, designated as endocrine disrupters. There are growing concerns about the number of these endocrine disrupters. It has not been possible to define a single chemical structure that allows the classification of a chemical compound as a mimic of female sex hormones, so that chemical structures similar to natural estrogens, based on cyclopentanoperhydrophenanthrene, share their hormonal effect with stilbenes, bisphenols, alkylphenols, dioxins, furans and parabenes. The recognition of estrogenic activity in different biological models has been used to update the list of xenoestrogens and reveal sources of human exposure that were previously unknown. New previously unsuspected chemical compounds have been added to the list, as well as their precursors, metabolites and degradation products, whose effects are only now beginning to be recognised.

**KEY WORDS:** Endocrine disruptors, xenoestrogens, bisphenols, alkylphenols, pesticides, dioxines, phthalates, PCBs.

biodisponibilidad, toxicocinética y toxicodinamia, nivel de exposición de la población general, identificación de un nivel umbral de efecto, mecanismos de acción y efectos adversos de los xenoestrógenos<sup>2</sup>.

Se han establecido censos de compuestos químicos con posible actividad disruptora en diferentes modelos y sistemas. Mas de 13 listas, realizadas por diferentes administraciones y organizaciones, circulan actualmente y recogen la nada despreciable cifra de mas de 500 compuestos químicos mimetizadores

**Correspondencia:** Nicolás Olea Serrano. Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Clínico. Universidad de Granada 18071 Granada. Tel 958 242864, Fax: 958 249953, e-mail: nolea@ugr.es

hormonales<sup>3</sup>. A la preocupación por la creciente cantidad y variedad de este tipo de sustancias, se une el hecho de su naturaleza generalmente lipofílica y su alta estabilidad química, que les confiere una gran capacidad de persistencia en el medio y de bioacumulación en tejido graso<sup>4</sup>.

A estos hechos hay que añadir la pobre información existente en cuanto a exposición, al carecerse de la información necesaria sobre los niveles medio ambientales e individuales de los compuestos de interés. Aunque los primeros problemas de exposición a disruptores endocrinos aparecieron en poblaciones de alto riesgo, ya sea en trabajadores de industrias de síntesis, fundamentalmente de plaguicidas organoclorados, o como consecuencia de accidentes, se ha constatado que la exposición puede tener muy diversas fuentes y no está limitada a poblaciones particulares. La exposición del ser humano a xenobióticos estrogénicos, por ejemplo, puede tener lugar a través de múltiples vías, incluyendo el agua, la comida, el aire, el suelo, medicinas o productos de aseo personal. La dieta y el agua de consumo representan, no obstante, las principales fuentes de exposición para la población general<sup>5,6</sup>.

Los estrógenos sintéticos de utilidad farmacológica junto con los xenoestrógenos, presentan gran diversidad en cuanto a su estructura química y uso. En el primero de los casos se han empleado para el tratamiento médico de muy diferentes síndromes y estado de insuficiencia hormonal, los xenoestrógenos forman parte de plaguicidas empleados en el cultivo agrícola, de agentes tensoactivos usados en los detergentes y plastificantes de la industria de los plásticos y en la industria alimentaria como antioxidantes, entre otros usos. Generalmente se trata de compuestos químicos que, al menos en teoría, reúnen las características óptimas para ser utilizados en grandes cantidades y en medios sin protección medio ambiental especial, debido a su gran estabilidad e inercia para reaccionar químicamente y baja toxicidad. Desafortunadamente, la información obtenida sobre los efectos biológicos, tanto sobre la salud animal como humana, de muchos de estos compuestos obligan a reconsiderar los aspectos toxicológicos y a establecer nuevas normas de protección ambiental.

Los xenoestrógenos sintéticos mejor caracterizados son, hasta el momento, los siguientes grupos: compuestos farmacéuticos, alquilfenoles, ftalatos, bisfenoles, bisfenoles policlorados (PCBs), plaguicidas organoclorados, y, dioxinas y furanos

## 1. COMPUESTOS FARMACÉUTICOS

La creciente actividad industrial y agrícola va ligada a la síntesis de nuevos compuestos químicos que son empleados en múltiples procesos de producción. Algunos de estos compuestos, sintetizados por el hombre y liberados al medio ambiente, tienen efecto sobre los sistemas biológicos a la dosis y concentraciones que se encuentran en los medios naturales. Además, de forma no intencionada muchos compuestos químicos diseñados como hormonas

sintéticas pueden acceder al hombre a través de vías no sospechadas. Bien es cierto que estas hormonas sintéticas han sido diseñadas para ejercer un efecto hormonal de carácter farmacológico sobre el individuo al que se le ha administrado, pero con frecuencia se ha visto que estas hormonas sintéticas pasan a otros individuos.

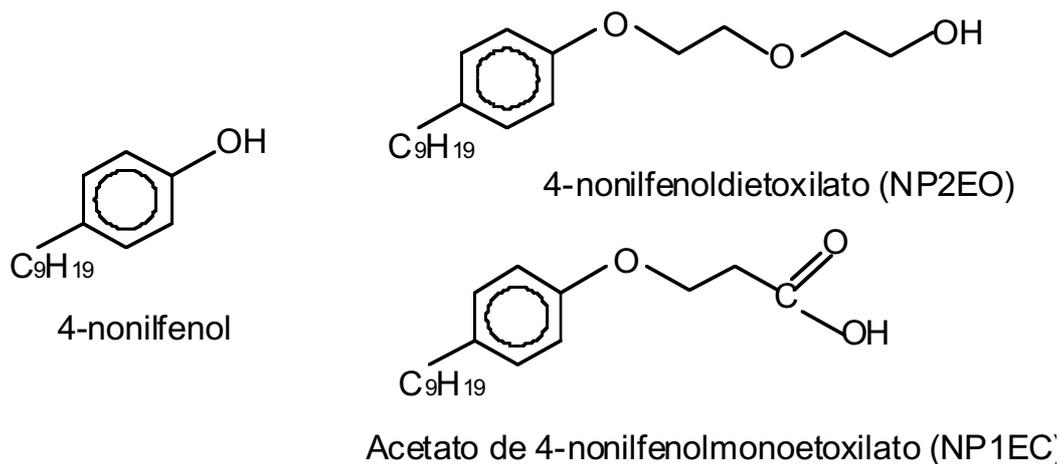
Tres grandes ejemplos de exposición no intencionada pueden ilustrar la importancia de este proceso: i) El efecto del DES sobre el embrión-feto de madres tratadas con el estrógeno sintético, ii) La exposición inadvertida a través de carnes de animales tratados con hormonas sintéticas, iii) La contaminación de aguas con residuos de hormonas sintéticas presentes en la orina de individuos tratados, por ejemplo, con píldora anticonceptiva o terapia hormonal sustitutiva en la menopausia.

El caso mejor documentado es el dietilestilbestrol (DES). Este fue el compuesto de elección terapéutico utilizado durante los años 1948-1971 para prevenir abortos espontáneos. El síndrome DES ha servido como modelo de exposición a compuestos estrogénicos durante el desarrollo embrionario y fetal. Las hijas de las madres tratadas con DES durante su embarazo sufren alteraciones funcionales de los órganos reproductores, reducción de la fertilidad, desórdenes del sistema inmune, embarazos anormales, periodos de depresión. Por otra parte, cuando las hijas expuestas en útero se convierten en adolescentes presentan una mayor incidencia de adenocarcinomas vaginales, así como, de otros cánceres relacionados con los órganos reproductores, y en edades tempranas<sup>7,8</sup>.

## 2. ALQUILFENOLES

Los alquilfenoles son compuestos químicos sencillos que tienen múltiples utilidades como productos industriales y domésticos. Por ejemplo, se utilizan como antioxidantes en forma de polietoxilatos y como surfactantes en la síntesis de detergentes (alquilfenol polietoxilato, APE)<sup>9</sup>. Los polietoxilatos son utilizados también en la industria textil y papelera, en la fabricación de productos de limpieza y como espermicidas. Las formulaciones industriales están compuestas generalmente por mezclas en las que los principales alquilfenoles usados son nonilfenol y octilfenol, con una longitud de la cadena del polietoxilato varía entre 1 y 50 unidades, dependiendo de su aplicación.

Los polietoxilatos no son estrogénicos per se; parece ser que esta propiedad la adquieren durante su degradación microbiana. Por ejemplo, tras el tratamiento de un agua residual, la cadena del polietoxilato se acorta y se liberan principalmente mono y dietoxilatos, alquilfenoles y ácidos alquilfenol carboxílicos. Se ha demostrado que los alquilfenoles son estrogénicos, siempre y cuando la cadena alquímica tenga al menos cuatro átomos de carbono en posición para con respecto al grupo hidroxilo<sup>10,11,16</sup>. La primera evidencia de que los para-alquilfenoles podrían ser estrogénicos fue publicada en 1936 por Dodds and Lawson<sup>12</sup> y posteriormente confirmada



**Figura 1. Estructura química del p-nonilfenol, alquilfenoles etoxilados y bromados.**

por Mueller y Kim en 1978<sup>13</sup>. Sin embargo estas observaciones no tuvieron eco en la comunidad científica hasta que en 1991 Soto y colaboradores trabajando con células estrógeno sensibles, advirtieron que las células proliferaban aún en ausencia de estrógenos. El responsable del efecto proliferativo era el nonilfenol, componente utilizado en la fabricación de los tubos de plástico de poliestireno modificado donde se almacenaba el medio de cultivo celular. El p-nonilfenol había sido añadido al plástico por el fabricante para mejorar la resistencia y prevenir su decoloración. Jobling y Sumpter<sup>14</sup>, demostraron las propiedades estrogénicas de algunos alquilfenoles y alquilfenol polietoxilatos y White y colaboradores<sup>9</sup> corroboraron, posteriormente, que alquilfenoles dietoxilato, también estrogénicos, se encontraban como productos de degradación de los APE en agua depurada destinada para el consumo humano.

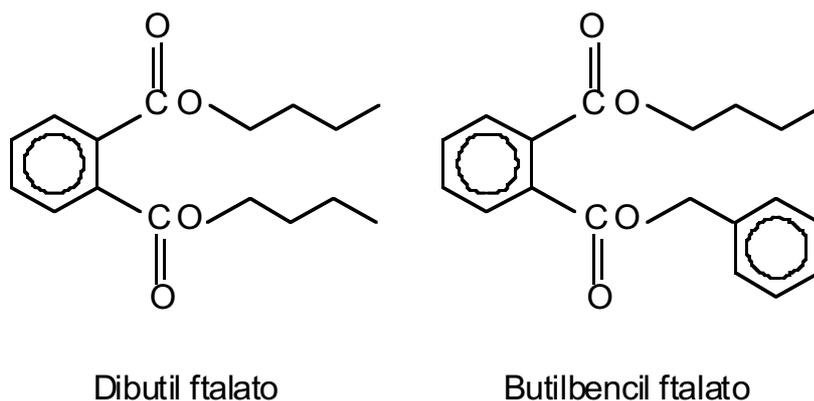
Los alquilfenoles son relativamente persistentes y se acumulan en el hígado de los organismos vivos. Están presentes en los sedimentos acuáticos y en la superficie de las aguas. Debido al empleo intenso y a la frecuencia de su presencia medioambiental la exposición humana y animal es un hecho bien documentado. Nuestro grupo de trabajo ha estudiado la actividad hormonal de derivados halogenados de los alquilfenoles y de otros antioxidantes. Así, se ha podido determinar que antioxidantes efectivos como butilhidroxitolueno (BHT) o Irganox 1640 no son estrogénicos. Tampoco lo es el naftol a pesar de coincidir estructuralmente con los anillos A y B de estrógenos naturales y sin embargo, si es hormonalmente activo el 6-bromonaftol y el ácido alenoico<sup>11</sup>, al igual que el butilhidroxianisol (BHA), otro de los antioxidantes más usados en la industria alimentaria<sup>17,18</sup>. También se ha investigado la estrogénicidad de algunos derivados halogenados de los alquilfenoles, que no son productos de síntesis industrial si no compuestos químicos resultantes de reacciones medioambientales de degradación y descomposición de los alquilfenoles polietoxilatos, confirmándose la actividad hormonal del bromo-p-nonilfenol, así como su bioacumulación en la fracción lipídica del tejido adiposo<sup>19</sup>.

### 3. FTALATOS

Los ftalatos son compuestos químicos utilizados como plastificantes en la manufactura de materiales plásticos y como antioxidantes en multitud de productos comerciales, muchos de ellos utilizados comúnmente para el empaquetado, conservación o almacenamiento de artículos para el consumo humano. Su función es incrementar la flexibilidad de polímeros de gran peso molecular. En la mayoría de los casos, el plastificante representa una fracción minoritaria del peso total del producto final, sin embargo en algunos circunstancias los ésteres de ftalato pueden representar el 50% del peso final del producto<sup>20</sup>. Al no estar unidos a la matriz del material plástico, su migración es sencilla, lo que justifica que se encuentren con frecuencia en muy diversos medios: Están presentes en los medios acuáticos en concentraciones de nanogramo a miligramo por litro y son contaminantes medioambientales que forman complejos con el ácido fúlvico, componente del humus del suelo.

Debido a su amplia distribución en el medioambiente se han planteado problemas toxicológicos. En general, los ésteres de ftalato presentan una toxicidad aguda baja, la DL50 en ratones es de 1,5 a 14,2 g/Kg, sin embargo los efectos carcinogénicos son importantes para algunos productos de esta familia; tal es el caso del Bis-(2-etilhexil)-ftalato (DEHP) del que se sabe incrementa la producción de tumores hepáticos en roedores<sup>21</sup>; otros estudios de toxicidad realizados con DEHP muestran que 4 µg/ml son suficientes para matar el 98% de células en cultivo<sup>22</sup>. Esta concentración puede obtenerse cuando se almacena sangre para transfusión en bolsas de polivinilo por un periodo de uno a dos días.

La ingesta humana por día, a través de diferentes rutas, se estima en miligramos<sup>23</sup>. Los compuestos comúnmente detectados son dibutilftalato (DBP), dimetilftalato, dietilftalato, di-n-octilftalato, bencilbutilftalato (BBP), Bis-(2-etilhexil)-ftalato (DEHP) y Bis-(2-etilhexil)adipato (DEHA)<sup>24</sup>, que debido a su carácter lipofílico, tienden a acumularse en grasa.



**Figura 2. Estructura química de los ftalatos.**

Los ftalatos afectan la reproducción de diferentes organismos acuáticos a bajas concentraciones. Son tóxicos a nivel testicular a altas concentraciones. Se ha sugerido que la concentración de estos compuestos (especialmente de BBP) en la fracción celular espermática es inversamente proporcional a la densidad celular del esperma o al número total de espermatozoides<sup>25</sup>. La toxicidad testicular es dependiente de la edad. Otros estudios indican que los ésteres de ftalatos afectan también al desarrollo y la reproducción al aumentar las causas de criptorquidias e hipospadias en animales de laboratorio<sup>26</sup>.

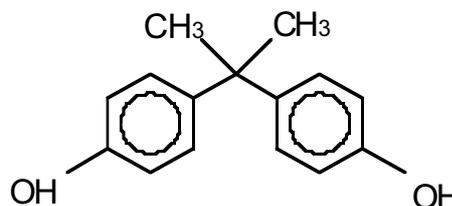
Nuestro grupo de trabajo<sup>17</sup>, así como Jobling y colaboradores<sup>15</sup>, demostraron que difenilftalato, bencilbutilftalato (BBP) y di-n-butilftalato tienen carácter estrogénico débil y pueden competir con el estradiol por su unión al receptor hormonal. Recientemente se ha descrito actividad antiandrogénica para el di-n-butil-ftalato<sup>27</sup>.

#### 4. BISFENOLES

Otro grupo de compuestos químicos de interés entre los xenoestrógenos son los monómeros de plásticos y polímeros sintéticos. Estos compuestos fueron descritos como mimetizadores estrogénicos en 1936 cuando Dodds y Lawson demostraron que la administración de bifenoles a ratas ovariectomizadas ocasionaba cornificación vaginal e incremento de peso uterino<sup>12</sup>. Con posterioridad, Reid y Wilson<sup>28</sup> confirmaron estas observaciones, que fueron definitivamente presentadas en diferentes trabajos experimentales<sup>6,15,18, 29, 30,31</sup>.

Bisfenol A es el mejor estudiado dentro de este gran grupo de compuestos químicos. La producción europea de bisfenol-A (BFA) en 1998 fue de más de 700.000 Tm, siendo la producción española cercana a las 150.000 Tm. El polímero sintético conocido como resina epoxi contiene entre sus componentes BFA y se utiliza en gran variedad de productos. Se trata de un polímero transparente que presenta buena resistencia mecánica y conserva la forma en un margen de temperaturas comprendido entre -60 °C y +150 °C. Se emplea en la elaboración de bolsas esterilizables, en el recubrimiento de latas de conserva, como finalizadores de material de albañilería,

material marino, envoltura para estructuras, cobertura de tanques, barnices de maderas y suelos, tintas de impresión, como base de composites dentales y en numerosas aplicaciones ortopédicas. También se emplean como aditivos de otros materiales plásticos como resinas vinílicas y acrílicas y en gomas naturales y sintéticas. Los bisfenoles se utilizan, también, como materia prima en la elaboración de otros plásticos como el policarbonato que ha llegado a ser líder en la ingeniería del plástico, o la baquelita, plástico de uso habitual desde su desarrollo en 1909.



**Figura 3. Estructura química de bisfenol A.**

El uso de los bisfenoles en el sector industrial está generalizado y por lo tanto la exposición humana a este grupo de compuestos está bien documentada<sup>19</sup>. Entre los trabajadores directamente expuestos la principal ruta de exposición es dérmica e inhalatoria, mientras que para el resto de la población predomina la exposición oral. Además de en medioambiente, se ha demostrado la presencia de BFA en alimentos, productos manufacturados<sup>18</sup> y farmacéuticos<sup>30,32</sup> por lo que el riesgo de exposición humana es considerable.

La bioacumulación de los bisfenoles no había sido denunciada hasta que se ha advertido la presencia de derivados halogenados (Clorados y Bromados) de gran lipofilicidad en leche materna<sup>33</sup> y aguas de bebida<sup>34</sup>. La estrogénicidad *in vitro* de un amplio grupo de bisfenoles ha sido estudiada por nuestro grupo<sup>31</sup>. De forma resumida se ha podido enunciar que: 1) la presencia de grupos cetónicos en el carbono central y el enlace éter y éster en los grupos hidroxilo terminales se acompaña de una pérdida importante de estrogénicidad, 2) la sustitución de los hidrógenos del carbono central por ca-

denas hidrocarbonadas (p.e., propilo) o-rigina un aumento importante de la capacidad hormonal estrogénica. BFA y su dimetacrilato han mostrado ser igualmente eficaces en una batería de tests de estrogenicidad<sup>30,35</sup>, por lo que no cabe duda de su consideración como xenobióticos estrogénicos.

**5. BIFENILOS POLICLORADOS (PCBs)**

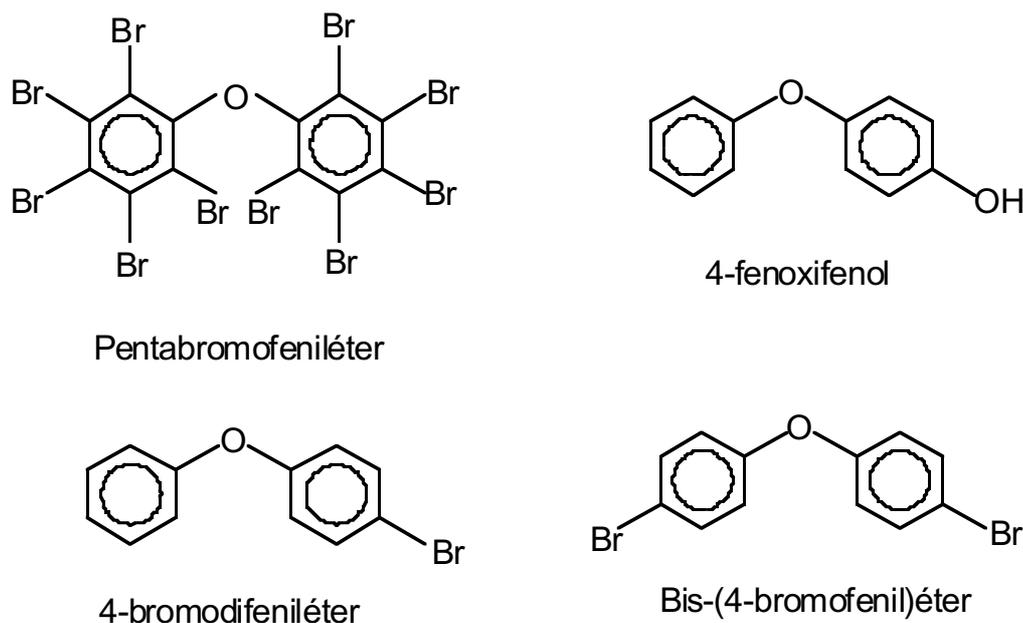
Los PCBs son compuestos de síntesis que se introdujeron en el mercado por la industria química en 1929. Se utilizaron inicialmente en la fabricación de transformadores y otros equipamientos eléctricos aunque posteriormente ocuparon otras muchas aplicaciones como es el caso del pesticida Arocloro. Su producción fue prohibida en Estados Unidos en 1977 cuando se descubrió que estaban asociados al incremento de tumores hepáticos en animales de experimentación. La prohibición, por otra parte, no se aplicó a los PCBs ya existentes cuyo uso ha continuado hasta nuestros días formando parte de sistemas cerrados como transformadores y aislamientos eléctricos.

Se conocen 209 congéneres que difieren en el grado de cloración y en la posición de los sustituyeres. Las mezclas comerciales contienen diferentes isómeros y en cantidades distintas lo que va a determinar sus características específicas, que dependen de 1) número de cloros y la posición relativa de los mismos, 2) su persistencia o resistencia al metabolismo y, por último, 3) la capacidad de inducir las enzimas del citocromo P450. Atendiendo a estas propiedades se pueden establecer tres grupos<sup>36</sup>:

**Grupo I:** Los congéneres que pertenecen a este grupo poseen una o dos posiciones para libres, así como dos carbonos no sustituidos en al menos uno de los anillos del bifenilo. Los PCBs con esta estructura poseen actividad estrogénica manifestada por su habilidad a incrementar el peso del útero, por producir proliferación de las células de cáncer mamario<sup>17</sup> y por competir por la unión al receptor estrogénico<sup>37</sup>.

**Grupo II:** También llamados congéneres coplanares. El requerimiento estructural de este grupo es la ausencia de sustitución en las posiciones orto de los dos anillos. Estos PCBs tienen propiedades como las dioxinas, cuyo principal representante es el 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD). Algunos autores atribuyen a los PCBs propiedades antiestrogénicas<sup>29</sup> mediadas por su interacción con el receptor arílico (Ah) y facilitada por su estereoquímica coplanar. Son compuestos más persistentes que los pertenecientes al grupo I, aunque se metabolizan con más rapidez que los congéneres del grupo III. Algunos PCBs con un único cloro en posición orto mantienen algunas de estas características. Se ha postulado que los compuestos de este grupo favorecen el metabolismo de estradiol hacia la estrona, menos potente.

**Grupo III:** Los congéneres de este grupo están altamente sustituidos, son muy persistentes y algunos son débilmente estrogénicos. La habilidad para inducir las enzimas citocromo P450 varía según el número de cloros y la posición de éstos. En cuanto al metabolismo de estradiol, los compuestos de este



**Figura 4. Estructura química de los derivados fenoxifenol bromados.**

grupo favorecen la conversión de la hormona natural, hacia su derivado más tóxico, el hidroxilado en posición 16-alfa<sup>38</sup>

Algunos PCBs son estrogénicos per se, otros, sin embargo, que no poseen tal propiedad la adquieren tras conversión in vivo. En su metabolización algunos de los cloros desaparecen y son substituidos por grupos hidroxilo lo que permite su unión al receptor de estrógenos y la producción de efectos uterótróficos que se correlacionaban con la afinidad por el receptor. La relación actividad-estructura es un fenómeno no bien entendido por ahora pero las investigaciones llevadas a cabo con técnicas QSAR y la estrogenicidad de los bifenilos policlorados está contribuyendo al fortalecimiento de este tipo de metodologías<sup>38</sup>.

## 6. PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS

Muchos de los plaguicidas históricos son moléculas organocloradas como es el caso de los diclorodifeniletanos (DDT, DDD, DDE, dicofol, metoxicloro), ciclodienos (clordano, oxiclordano, heptacloro, epoxido, aldrin, dieldrin y endosulfan) hexaclorobencenos y hexaclorociclohexanos<sup>40</sup>. Pero debido a su diversidad estructural, con frecuencia se clasifican atendiendo a otras cualidades derivadas de su comportamiento frente a organismos vivos, su vida media o su patrón de degradación medio ambiental. Así, es frecuente que se agrupen en función de la persistencia en el medio ambiente, definida, como el tiempo necesario para que un 75-100% del compuesto desaparezca del medio. La escala de persistencia distingue entre: i) no persistentes (de 1 a 12 semanas), ii) moderadamente persistentes (de 1 a 18 meses) y iii) persistentes (de 2 a 5 años).

Los plaguicidas organoclorados se incluyen dentro de los compuestos químicos persistentes. Aunque inicialmente la inercia de estos productos se consideró como una cualidad deseable para su empleo, pasado el tiempo se ha puesto de manifiesto los inconvenientes de este comportamiento, ya que la alta lipofilidad junto con la estabilidad química favorece el efecto biológico no deseado<sup>41</sup>.

La mayoría de los países industrializados han prohibido la utilización de los organoclorados, después de haberse revelado sus efectos adversos sobre la salud, sin embargo debido a su persistencia en los medios naturales y su lipofilidad es frecuente encontrarlos en individuos que no han estado expuestos de forma directa.

El DDT fue sintetizado por Zeidler a finales del siglo XIX, aunque fue Müller (Premio Nobel de Medicina 1948) el que descubrió su acción insecticida. Este hallazgo inició una revolución en el campo de los plaguicidas desencadenando la incorporación de productos derivados de síntesis orgánica a la lucha contra plagas y enfermedades. Al ser el DDT un derivado clorado se abrió, a su vez, un camino de búsqueda de materias activas que contienen uno o más átomos de cloro en su estructura, desarrollándose así un conjunto de productos, cuya lista no está acabada, y que ocupan un lugar de importancia en el total de plaguicidas empleados<sup>41</sup>. Este plaguicida se utilizó ampliamente durante la segunda guerra mundial, debido a su habilidad para acabar con los insectos-vectores responsables de la diseminación del tifus. Se trata de una molécula rígida y liposoluble con una su vida media de aproximadamente 100 años<sup>42</sup>. DDT se acumula y se concentra, por lo que aún hoy en día se puede encontrar a lo largo de toda

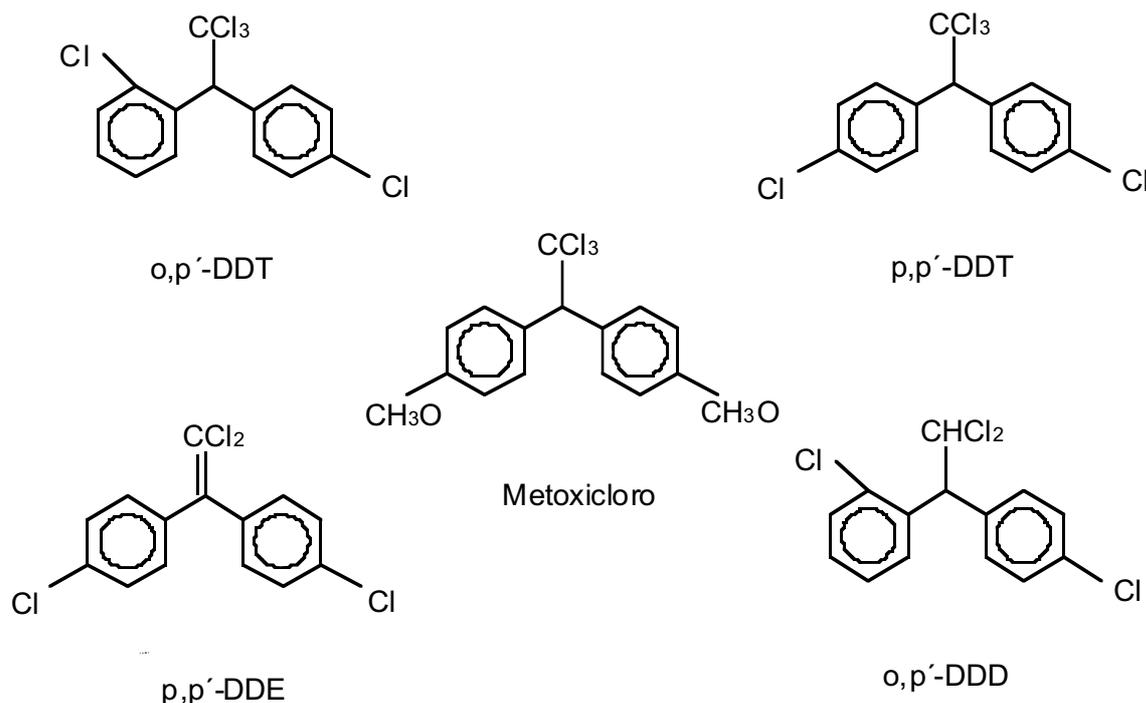


Figura 5. Estructura química de algunos pesticidas organoclorados y diénicos heterocíclicos.

la cadena alimentaria. Posee una baja tensión de vapor ( $1.5 \times 10^{-7}$  milímetros de Hg) y una volatilidad muy escasa, lo que unido a su poca sensibilidad a la luz ultravioleta explicaría su notable persistencia en el medio ambiente. Su uso está prohibido en la mayoría de los países industrializados aunque los países en desarrollo aún lo utilizan, principalmente para el control de la malaria. Estas indicaciones justifican por sí solas el hecho de que la producción mundial de DDT sea mayor en la actualidad que en pasado<sup>43</sup>.

El DDT empleado en las formulaciones no corresponde a un producto puro, se trata de una mezcla de isómeros entre los cuales el más abundante es p,p'-DDT, que contribuye en un 80% aproximadamente; le sigue o,p'-DDT en un 20%, aunque se pueden encontrar cantidades mínimas de otros isómeros (p,p'-DDD, p-diclorobenceno y otras impurezas derivadas de su síntesis). Los orto-para isómeros son menos estables que las configuraciones para-para por lo que se encuentran en la naturaleza en concentraciones muy bajas. El o,p'-DDT es el isómero más estrogénico aunque p,p'-DDT muestra características estrogénicas débiles tanto en útero de rata como en cultivos de células de cáncer de mama. Recientemente se ha atribuido al isómero o,p'-DDE propiedades antiandrogénicas<sup>44</sup>.

En cuanto a su metabolismo encontramos diferencias dependiendo del organismo donde este tenga lugar. Así, en los vertebrados, es común la presencia en orina y heces del producto de oxidación DDA, sin embargo para el hombre el DDT se almacena bajo la forma de DDE, un derivado etilénico del DDT. Un tercer camino de degradación del DDT, es la formación del derivado dicloro o DDD, también empleado como insecticida. Al p,p'-DDE, se le ha atribuido actividad estrogénica<sup>17,45</sup> así como propiedades antiandrogénicas al competir con la dihidrotestosterona por su enlace al receptor<sup>46</sup>.

Por importante que sea su uso histórico o el residuo medioambiental tan frecuente, lo cierto es que el DDT no es más que un ejemplo de una gran familia de pesticidas organoclorados que comparten como característica común su capacidad para mimetizar a las hormonas naturales. En la literatura científica se pueden encontrar numerosos trabajos en los que se hace referencia al carácter estrogénico de plaguicidas organoclorados como el dicofol o kel-tano, dieldrin, aldrín, endrín, clordano, metoxicloro, heptacloro, y hexaclorociclohexano, así como, otros con actividad fungicida como vinclozolina, maneb, zineb o mancozeb.

Una de las mayores polémicas se centra actualmente en endosulfán, uno de los pocos plaguicidas organoclorados todavía en uso en los países industrializados; su utilización es habitual, por ejemplo en áreas de agricultura intensiva en el sur de España. El efecto hormonal de endosulfán se sospechó al observar atrofia testicular y una caída de los niveles de testosterona en ratas y ratones expuestos al mismo<sup>47</sup>. En 1995, Soto y colaboradores<sup>17</sup> presentaron el primer informe sobre la estrogénicidad de en-

dosulfán demostrando que éste ejercía un efecto proliferativo sobre células de cáncer de mama mantenidas en cultivo. Estos mismos investigadores señalaron también su afinidad por el receptor de estrógenos y su capacidad para inducir la síntesis y secreción de proteínas estrógeno-inducida. También se ha demostrado que el endosulfán mimetiza el efecto estrogénico en muy diversos modelos *in vitro* e *in vivo*<sup>35</sup>. Otros estudios han atribuido a endosulfán actividades hormonales distintas de la estrogénicidad, al ser un buen competidor para el receptor de progesterona<sup>48</sup>. Otros, sin embargo sugieren que la actividad hormonal de endosulfán sería independiente del receptor<sup>49</sup>. Endosulfán al igual que metoxicloro y DDT y sus metabolitos son objeto de estudio especial en este trabajo.

## 7. DIOXINAS Y FURANOS

La generación de policloro dibenzoparadioxinas (PCDDs), conocidos como dioxinas y de policloro dibenzofuranos (PCDFs), también llamados furanos, tiene lugar durante combustiones y otras reacciones químicas en las que se encuentra presente materia orgánica y una fuente disponible de cloro (incineración, producción de PVC o papel, síntesis de plaguicidas, metales, blanqueantes, disolventes clorados). Se trata de una familia de moléculas que contiene en su estructura dos anillos aromáticos y varios átomos de cloro. Así, se conocen 209 congéneres para las dioxinas y 153 para los furanos. El miembro más tóxico y mejor conocido de las dioxinas es el 2,3,7,8-tetracloro dibenzoparadioxina (TCDD), aunque no todos los congéneres son tóxicos. Como se puede deducir de su estructura química, las dioxinas son lipofílicas, bioacumulables y tienen una vida media en el hombre de 7-8 años.

En Europa los niveles de dioxinas fueron incrementando a lo largo del siglo hasta que a final de los 80, debido al control de sus emisiones fundamentalmente en las incineradoras, los niveles empezaron a disminuir con la consecuente reducción de los mismos en la población. La dieta es la principal vía de exposición a dioxinas contribuyendo en más del 95% de la exposición total. La exposición ocurre también a través de la placenta y durante la lactancia materna.

Algunos estudios en animales han demostrado que las dioxinas y sus metabolitos pueden interferir

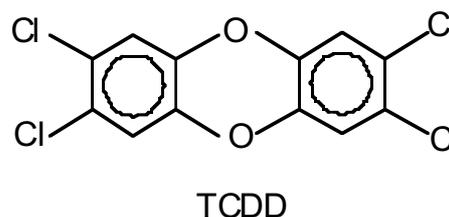


Figura 6. Estructura química de las dioxinas.

con el metabolismo de la hormona tiroidea (T4) produciendo una disminución de los niveles hormonales en plasma y por tanto problemas en el desarrollo. Además estos compuestos ejercen un amplio espectro de efectos sobre el sistema endocrino y reproductor, entre los que se encuentran endometriosis, disminución de la cantidad de esperma o estimulación del incremento del peso uterino. Las dioxinas también modulan algunos receptores hormonales como por ejemplo el receptor de estrógenos, progesterona, prolactina y el receptor del factor de crecimiento epidermal<sup>50</sup>.

Estos compuestos parecen actuar a través de un receptor arílico (AhR) por un mecanismo similar al que presentan los estrógenos. Después de la unión al receptor, el complejo dioxina-receptor migra al núcleo donde la unión al ADN induce expresión génica y la síntesis de enzimas pertenecientes a la familia del citocromo P450. Este receptor se localiza en numerosas células pero particularmente en las del hígado. TCDD en particular presenta una alta afinidad por este receptor.

Se han caracterizado como antiestrógenos algunos AhR agonistas, por ejemplo TCDD, después de su administración crónica a animales, generalmente ratas, y comprobar que se reduce la incidencia espontánea de cáncer de mama, útero e hipófisis, así como el número de receptores estrogénicos en los tejidos diana<sup>51</sup>. Las propiedades antiestrogénicas de TCDD son motivo de controversia por parte de la comunidad científica ya que mientras algunos observan la disminución de determinados tipos de cáncer, otros enfatizan el incremento de otros, así como de las alteraciones sexuales que aparecen en la descendencia de animales tratados con la dioxina.

## 8. NUEVOS XENOESTRÓGENOS

Muy recientemente ha surgido la preocupación sobre la utilización de parabenos y otros compuestos químicos que absorben la radiación ultravioleta y que se añaden con este fin a productos de protección solar y a cosméticos, por su efecto mimetizador de los estrógenos. Tanto en ensayos in vitro como en ratas prepúberes, la 3-benzofenona, 4-metilbecilidencanfor y el octil-metoxicinamato se comportan como débiles compuestos estrogénicos<sup>52</sup>, pero debido a la facilidad de la absorción dérmica las concentraciones intracorporales son presumiblemente altas y el efecto en tejidos estrógeno dependientes es un fenómeno probable. Entre los fenoles utilizados como preservativos destacan el etil, propil y butil paraben que también se comportan como mimetizadores estrogénicos en modelos in vivo e in vitro alcanzando actividades estrogénicas comparables a las descritas para el bisfenol-A<sup>53</sup>.

### Agradecimientos:

Este trabajo ha sido subvencionado, en parte, por los proyectos FIS 00/543 y Unión Europea QLK4-1999-01422

## BIBLIOGRAFÍA

- Olea Serrano N, Fernández Cabrera MF, Martín-Olmedo P. Disruptores endocrinos. El caso particular de los xenobioticos estrogénicos I. Estrógenos naturales. *Rev Salud Ambient* 2001;1:6-11.
- Assmuth T, Louekari K. Research for management of environmental risks from endocrine disrupters- contexts, knowledge base, methodologies and strategies. Finnish Environment Institute, Helsinki, Finland; 2000.
- Olea N. Disruptores endocrinos: Posibles medidas de intervención. La perspectiva europea. *Quadern CAPS* 2000; 29:36-42.
- Pazos P, Olea-Serrano MF, Zuluaga A, Olea N. Endocrine Disrupting Chemicals: Xenooestrogens. *Med Biol Environ Int J* 1988;26:41-7.
- Longnecker MP, Rogan WJ, Lucier G. The human health effects of DDT and PCBs and an overview of organochlorines in public health. *Annu Rev Public Health* 1007;18:211-44.
- Feldman D. Editorial: Estrogen from plastic --Are we being exposed?. *Endocrinology* 1997;138:1777-79.
- Herbst A, Ulfelder H, Poskanzer D. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbesterol therapy and tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284:878-81.
- Hines, M. Surrounded by estrogens? Considerations for neurobehavioral development in human beings. En: Colborn T, Clement C, editores; *Chemical induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection*. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishing; 1992. p 261-81.
- White R, Jobling S, Hoare SA, Sumpter JP, Parker MG. Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic. *Endocrinology* 1994;135:175-81.
- Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C. p-nonylphenol: an estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene. *Environ Health Perspect* 1991;102:380-83.
- Soto AM, Lin TM, Justicia H, Silvia RM, Sonnenschein C. An in culture bioassay to assess the estrogenicity of xenobiotics. En: Colborn T, Clement C, editores; *Chemical induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection*. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishing; 1992. p 295-309.
- Dodds EC, Lawson W. Synthetic Estrogenic Agents without the phenanthrene nucleus?. *Nature* 1936;13:996.
- Mueller GC, Vonderhaar B, Kim UH, LeMahieru M. Estrogenic action: an inroad to cell biology. *Recent Prog Horm Res* 1972;28:1-36.
- Jobling S, Sumpter JA. Detergent components in sewage effluent are weakly estrogenic to fish: An in vitro study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) Hepatocytes. *Aquatic Toxicol* 1993;27:361-72.
- 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* 1995;103 (Suppl 3):113-22.
- Routledge EJ, Sumpter JP. Structural features of alkylphenolic chemicals associated with oestrogenic activity. *J Biol Chem* 1997;272:3280-88.
- Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernández 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* 1995;103(Suppl 3):113-22.
- Brotans JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, et al. Xenooestrogens released from lacquer coating in food cans. *Environ Health Perspect* 1995;103:608-12.
- Fernández MF, Rivas A, Pulgar R, Olea N. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: The case of bisphenols. En Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Howard CV editores. *Endocrine Disrupters, environmental he-*

- alth and policies, Kluwer Academic Publishers. Holanda; 2001. p.149-69.
20. Giam CS, Atlas E, Powers MA, Leonard JE. Phthalate acid esters. En: Hutzinger O. editor. Handbook of Environmental Chemistry: Anthropogenic Substances. Springer-Verlag, Berlin 1984. P. 67-142.
  21. Reddy JK, Reddy MK, Usman MI, Lalwani ND, Rao MS. Comparison of hepatic peroxisome proliferative effect and its implication for hepatocarcinogenicity of phthalate esters, di(2-ethylhexyl) phthalate, and di(2-ethylhexyl) adipate with a hypolipidemic drug. *Environ Health Perspect* 1986; 65:317-27.
  22. Pérez M, Broto F, Comellas L, Díaz-Ferrero J, Rodríguez-Larena MC, et al. Estudio de la concentración de di(2-etilhexil)ftalato en hemoderivados almacenados en bolsas de PVC. *Actas de la V Conferencia Nacional de Disruptores Endocrinos ; 2001*
  23. Sharma M, Read WA, Castle L, Gilbert J. Levels of di(2-ethylhexyl)phthalate and total phthalate esters in milk, cream, butter and cheese. *Food Add Contam* 1994;11:375-85.
  24. Bedding ND, McIntyre AE, Perry E, Lester JN. Organic contaminants in the aquatic environment 1. Sources and occurrence. *Sci Total Environ* 1982;25:143-67.
  25. Murature DA, Tang SY, Steinhardt G, Dougherty RC. Phthalate esters and semen quality parameters. *Biomed Environ Mass Spectrom* 1987;13:473-77.
  26. Imajima, T. Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatal by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. *J Pediatr Surg* 1997;32:18-21.
  27. Mylchreest, E. Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to di (n-butyl)phthalate: an antiandrogenic mechanism. *Toxicol Sci* 1998; 43:47.
  28. Reid EE, Wilson E. The relation of estrogenic activity to structure in some 4,4'-dihydroxy diphenylmethanes. *J Am Chem Soc* 1944;66:967-68.
  29. Krishnan AV, Stathis P, Permunth SF, Tokes L, Feldman D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology* 1993;132: 2279-86.
  30. Olea N, Pulgar R, Pérez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, Pedraza V, Soto A, Sonnenschein C. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect* 1996; 104:298-305.
  31. Pérez P, Pulgar R, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Rivas A, Metzler M, Pedraza V, Olea N. The estrogenicity of bisphenol-A related diphenylalkanes with various substituents at the central carbon and the hydroxy groups. *Environ Health Perspect* 1998;106:167-74.
  32. Pulgar R, Olea-Serrano MF, Novillo-Fertrell A, Rivas A, Pérez P, Olea N. Determination of bisphenol-A and oligomers in dental epoxy resins by high performance liquid chromatography. *Environ Health Perspect* 2000;108(1):21-7.
  33. Brouwer W, Ahlborg UG, van Leeuwen FXR, Feely MM. Report of the WHO working group on the assessment of health risks for humans infants from exposure to PCDDs, PCDFs and PCBs. *Chesosphere* 1998; 37:1627-43.
  34. Zafra A, González-Casado A, del Olmo M, Fernández MF, Olea N, Vilchez JL. Identification of bisphenol-A chloro-derivatives in chlorinated drinking water. Estrogenic properties. *Environ Sci Techn* (In press)
  35. Andersen HE, Grandjean P, Pérez P, Olea N, et al. Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect* 1999;107:89-108.
  36. Wolff MS, Toniolo PG. Environmental organochlorine exposure as a potential etiologic factor in breast cancer. *Environ Health Perspect* 1995;103 (Suppl 7):141-5.
  37. Korach KS, Sarver P, Chae K, McLachlan JA, McKinney KD. Estrogen receptor-binding activity of polychlorinated hydroxybiphenyls: conformationally restricted structural probes. *Mol Pharm* 1988;33:120-6.
  38. Soontornchat S, Li MH, Cooke PS, Hansen LG. Toxicokinetic and toxicodynamic influences on endocrine disruption by polychlorinated biphenyls. *Environ Health Perspect* 1994;102:568-71.
  39. Gao H, Katzenellenbogen JA, Garg R, Hansch C. Comparative QSAR analysis of estrogen receptor ligands. *Chemical Reviews* 1999;99(3):723-44.
  40. Thomas KB, Colborn T. Organochlorine endocrine disrupters in human tissue. En: Colborn T, Clement C editors. Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The Wildlife/Human connection *Adv Mod Environ Toxicol* 1992;21:365-94.
  41. Barbera, C. *Pesticidas Agrícolas*. 4 ed. Ed Omega S.A. Barcelona; 1989.
  42. Derache, J. *Toxicología y seguridad de los alimentos*. Ed Omega S.A. Barcelona; 1990.
  43. Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jobling S, Sumpter JP. Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspect* 1995;103:1136-43.
  44. Sohoni P, Sumpter JP. Several environmental oestrogens are also antiandrogens. *J Endocrinol* 1998;158:327-39.
  45. Ren L, Lattier D, Lech JJ. Estrogenic activity in rainbow trout determined with a new cDNA probe for vitellogenesis, pSG5g1.1. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996;52:287-94.
  46. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LEJ, Kemppainen JA, Wilson EM. Persistent DDT metabolite, p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 1995;375:581-85.
  47. Maier-Bode, H. Properties, effect residues and analytics of the insecticide endosulfan. *Residue Rev* 1968; 22:1-44.
  48. Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ, Arnold SF. Interactions of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect* 1996;104:1318-22.
  49. Jin L, Tran DQ, Ide CF, McLachlan JA, Arnold SF. Several synthetic chemicals inhibit progesterone receptor-mediated transactivation in yeast. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 233:139-46.
  50. Safe S, Astroff B, Harris MT, Zacharewsky T, Dickerson R, Romkes M, Biegel L. 2,3,7,8-Tetra-chlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds as antiestrogens: characterization and mechanism of action. *Pharmacol Toxicol* 1991;69:400-9.
  51. Katzenellenbogen BS, Montano MM, Ekena K, Herman ME, McInerney EM. Antiestrogens: Mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1997; 44:23-38.
  52. Pedersen KL, Pedersen SN, Christiansen LB, Korsgaard B, Bjerregaard P. The preservatives ethyl-, propyl- and butylparaben are oestrogenic in an in vivo fish assay. *Pharmacol Toxicol* 2000;86:110-3
  53. Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect* 2001;109:239-44.