

## Disruptores endocrinos persistentes y enfermedades crónicas: un antiguo problema para las generaciones actuales

Juan Pedro Arrébola Moreno

Unidad de Gestión Clínica de Oncología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada  
*jparrebola@ugr.es*

Dentro de los disruptores endocrinos existe un grupo de sustancias con unas características físico químicas particulares, conocidos como contaminantes orgánicos persistentes (COPs). Los COPs son muy resistentes a la degradación fotolítica, química y biológica<sup>1</sup>. Estos contaminantes se caracterizan, además, por una baja solubilidad en agua y alta liposolubilidad, por lo que tienden a acumularse en los tejidos de los organismos vivos, incluido el ser humano.

Los plaguicidas organoclorados son un grupo de COPs con especial relevancia para la salud humana. El ejemplo más representativo dentro de este grupo es el diclorodifeniltricloroetano (DDT), ampliamente utilizado internacionalmente en la agricultura y en el control de vectores de enfermedades infecciosas desde 1939. Otros ejemplos de plaguicidas organoclorados incluyen el hexaclorobenceno (HCB), fungicida usado hasta los años 80-90, y que actualmente se libera mayoritariamente como subproducto de diversas actividades industriales; o el lindano, insecticida que ha sido usado fundamentalmente en cultivos, madera, granos y lociones de uso personal<sup>2</sup>. Debido a su elevada resistencia a la degradación y a sus posibles efectos nocivos sobre la salud humana, la fabricación y uso de la mayor parte de plaguicidas organoclorados han sido prohibidos en la mayoría de países del mundo. Sin embargo, a pesar de las medidas tomadas, la exposición humana a estos contaminantes sigue siendo frecuente. De hecho, en la actualidad, se estima que el 85-100 % de la población general presenta en su organismo niveles detectables de estos contaminantes, incluyendo poblaciones residentes en áreas donde estos compuestos llevan décadas prohibidos y aquellas donde nunca se llegaron a aplicar<sup>3,4</sup>. La población general suele estar expuesta a COPs de manera continua y generalmente a dosis bajas. La dieta es la principal vía de exposición, fundamentalmente a través de los alimentos grasos. Tanto es así, que la composición de las mezclas de contaminantes encontradas en los tejidos humanos varía de acuerdo con las diferencias regionales en el uso de estos compuestos y con los hábitos dietéticos de las poblaciones expuestas<sup>5</sup>.

Durante las últimas décadas se ha constatado un aumento espectacular en la prevalencia de enfermedades

crónicas no infecciosas, que fueron responsables durante el año 2008 del fallecimiento de 36 millones de personas a nivel mundial (el 29 %, menores de 60 años). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las enfermedades crónicas como "enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta" ([http://www.who.int/topics/chronic\\_diseases/es/](http://www.who.int/topics/chronic_diseases/es/)). Esta elevada prevalencia no puede explicarse solamente por el envejecimiento de la población o la mejora de los métodos diagnósticos, ya que existen evidencias de que el medio ambiente está jugando un papel muy importante en el desarrollo de gran parte de estas enfermedades. Por ejemplo, la Agencia Internacional para la investigación del cáncer ha estimado que el 6 % del total de muertes por cáncer podría ser atribuible a la exposición a sustancias cancerígenas.

Aunque con diseños y poblaciones muy dispares, diversos estudios recientes han encontrado una asociación positiva entre la exposición a bajas dosis de plaguicidas organoclorados y un riesgo elevado de obesidad<sup>6</sup>, dislipemia<sup>7</sup>, enfermedad cardiovascular<sup>8</sup>, hipertensión<sup>9</sup> o cáncer<sup>10</sup>. En algunos estudios en poblaciones altamente expuestas han sugerido que diversos COPs podrían alterar la función de las células beta pancreáticas, encargadas de la producción de insulina<sup>11</sup>, interactuar con los receptores de insulina<sup>12</sup>, o inducir una respuesta inmunotóxica mediante su unión al receptor de estrógenos. Por otro lado, los contaminantes podrían producir hipertensión mediante una interacción agonista parcial de los receptores androgénicos y/o estrogénicos<sup>13</sup>. Estos mecanismos también podrían explicar las relaciones encontradas entre la exposición acumulada a COPs y alteraciones en los niveles de lípidos plasmáticos encontradas en diversos estudios epidemiológicos<sup>7</sup>. Respecto a la posible capacidad de inducción de procesos tumorales, una gran mayoría de estudios se han enfocado en la afinidad de ciertos plaguicidas organoclorados por los receptores de estrógenos/andrógenos, lo que haría plausible una implicación de estos contaminantes en el desarrollo de cánceres hormono dependientes<sup>14</sup>. De hecho, nuestro grupo de investigación encontró una asociación positiva entre los niveles de TEXB (biomarcador que mide el efecto estrogénico combinado de mezclas de COPs) y el riesgo de cáncer de mama en una muestra de mujeres

del sur de España<sup>15</sup>. Además, se han propuesto otros posibles mecanismos de acción que implicarían una contribución de estos contaminantes en el desarrollo de tumores no hormono dependientes, que incluyen la inducción de la producción de radicales libres o alteraciones mitocondriales<sup>16</sup>.

Por otro lado, existen evidencias científicas de que algunos COPs podrían actuar como obesógenos, un término que se refiere a sustancias capaces de alterar la acumulación de lípidos y promover la adipogénesis<sup>17</sup>. Por tanto, la exposición a estos compuestos podría no sólo favorecer la obesidad, sino también el desarrollo de otras patologías frecuentemente asociadas a ella, como la resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y algunos tipos de cáncer<sup>18</sup>. El papel de los COPs en el desarrollo de estas patologías no está del todo claro y algunos investigadores defienden que los COPs presentes en la grasa podrían contribuir en parte a los efectos mencionados. De hecho, Lee et ál. comprobaron que la obesidad estaba relacionada con la prevalencia de diabetes, pero sólo en individuos con niveles elevados de COPs<sup>19</sup>, algo similar a lo encontrado posteriormente por nuestro grupo de investigación para el caso de la hipertensión<sup>9</sup>.

Por lo tanto, existen pruebas de que la exposición de la población general a COPs es un hecho relevante para la salud pública y para el conjunto del sistema de salud, cuyas implicaciones deben de ser estudiadas adecuadamente. El problema se hace mucho más complejo si tenemos en cuenta que la exposición a algunos disruptores endocrinos, incluso a niveles por debajo de los que legalmente se consideran "seguros", pueden causar efectos biológicos y clínicos relevantes<sup>20</sup>. Además, algunos estudios han evidenciado efectos "paradójicos" de estos contaminantes, los cuales pueden ser mayores a niveles bajos de exposición<sup>21</sup>.

Aunque los niveles ambientales de plaguicidas organoclorados en la actualidad son sensiblemente inferiores a los registrados en décadas pasadas, las generaciones de personas que contribuyen a la creciente prevalencia de estas patologías nacieron y crecieron en un período que coincidió con el pico de máximo uso de los plaguicidas organoclorados y otros COPs, y por tanto, estuvieron expuestas a mayores niveles durante épocas muy críticas del desarrollo. Este hecho es de gran relevancia, ya que se ha descrito que el ser humano es especialmente vulnerable a los efectos de los contaminantes durante la etapa fetal y la infancia, y que estos efectos pueden ser evidentes no solo en las primeras etapas de la vida, sino también durante la edad adulta<sup>22</sup>.

A pesar de las evidencias disponibles, en el mundo científico continúan existiendo muchas incertidumbres y controversias sobre el papel de la exposición humana a bajas dosis de COPs en el desarrollo de enfermedades crónicas. El hecho de que la mayoría de la población general esté expuesta a plaguicidas organoclorados y otros COPs de forma diaria, así como la persistencia de estos en el organismo podría explicar el desarrollo gradual de las patologías crónicas que, además, suelen gozar de un período de latencia que suele ser subclínico, así como una mayor prevalencia en personas de edad avanzada. Es necesario identificar y estudiar en profundidad el papel de los plaguicidas organoclorados y otros COPs en el desarrollo de enfermedades crónicas de elevada prevalencia mundial, como la obesidad, enfermedades cardiovasculares o cáncer. Dada la ubicuidad de estos contaminantes, aunque fueran solamente responsables de una pequeña parte de la carga total de dichas patologías, la reducción de los niveles de exposición podría tener una enorme trascendencia a nivel poblacional<sup>23</sup>.

## REFERENCIAS

1. UNEP. Inventory of Information Sources on Chemicals. Persistent Organic Pollutants. 1999.
2. U.S. Department of Health and Human Services. Report on Carcinogens. Twelfth Edition. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services, 2011. [citado 8 de junio de 2015] Disponible en: <http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/roc12/index.html>.
3. Dewailly E, Mulvad G, Pedersen HS, et ál. Concentration of organochlorines in human brain, liver, and adipose tissue autopsy samples from Greenland. *Environ. Health Perspect.* 1999; 107:823-8.
4. Salihovic S, Lampa E, Lindstrom G, et ál. Circulating levels of persistent organic pollutants (POPs) among elderly men and women from Sweden: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS). *Environ. Int.* 2012; 44:59-67.
5. Arrebola JP, Fernandez MF, Olea N, et ál. Human exposure to p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-DDE) in urban and semi-rural areas in southeast Spain: a gender perspective. *Sci. Total Environ.* 2013; 458-460:209-16.
6. Sharpe RM, Drake AJ. Obesogens and obesity--an alternative view?. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21:1081-3.
7. Lee DH, Steffes MW, Sjodin A, et ál. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS One* 2011; 6: e15977.
8. Ha MH, Lee DH, Jacobs DR. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and self-reported cardiovascular disease prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115:1204-9.

9. Arrebola JP, Fernandez MF, Martin-Olmedo P, et ál. Historical exposure to persistent organic pollutants and risk of incident hypertension. *Environ. Res.* 2015; 138:217-23.
10. Boada LD, Zumbado M, Henriquez-Hernandez LA, et ál. Complex organochlorine pesticide mixtures as determinant factor for breast cancer risk: a population-based case-control study in the Canary Islands (Spain). *Environ. Health* 2012; 11:28.
11. Grandjean P, Henriksen JE, Choi AL, et ál. Marine food pollutants as a risk factor for hypoinsulinemia and type 2 diabetes. *Epidemiology* 2011; 22:410-7.
12. Hectors TL, Vanparys C, van d, V, Martens GA, et ál. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia* 2011; 54:1273-90.
13. Andersson H, Garscha U, Brittebo E. Effects of PCB126 and 17beta-oestradiol on endothelium-derived vasoactive factors in human endothelial cells. *Toxicology* 2011; 285:46-56.
14. Xu X, Dailey AB, Talbott EO, et ál. Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in U.S. adults. *Environ. Health Perspect.* 2010; 118:60-6.
15. Ibarluzea JJ, Fernandez MF, Santa-Marina L, et ál. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* 2004; 15:591-600.
16. Knower KC, To SQ, Leung YK, et ál. Endocrine disruption of the epigenome: a breast cancer link. *Endocr. Relat. Cancer* 2014; 21:T33-T55.
17. Grun F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2007; 8:161-71.
18. Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin. Chem.* 2009; 55:229-38.
19. Lee DH, Jacobs DR, Jr., Porta M. Could low-level background exposure to persistent organic pollutants contribute to the social burden of type 2 diabetes?. *J. Epidemiol. Community Health* 2006; 60:1006-8.
20. Kortenkamp A. Breast cancer, oestrogens and environmental pollutants: a re-evaluation from a mixture perspective. *Int. J. Androl.* 2006; 29:193-8.
21. Hennig B, Meerarani P, Slim R, Toborek M, et ál. Proinflammatory properties of coplanar PCB: in vitro and in vivo evidence. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2002; 181:174-83.
22. Smink A, Ribas-Fito N, Garcia R, et ál. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy increases the risk of overweight in children aged 6 years. *Acta Paediatr.* 2008; 97:1465-9.
23. Porta M. Persistent organic pollutants and the burden of diabetes. *Lancet* 2006; 368:558-9.