

Contaminación ambiental y salud. Los disruptores endocrinos. Una visión general

Environmental pollution and health.
The endocrine disrupters. An overview

FRANCISCO ARVELO^{A,B}, FELIPE SOJO^{A,B}, CARLOS COTTE^B

Resumen

Desde mediados del siglo XX numerosas especies, muy diferentes entre sí y localizadas en todas las áreas y rincones del planeta, comenzaron a presentar alteraciones de su sistema endocrino. Las investigaciones demostraron que las mismas son debidas a la exposición a sustancias contaminantes químicas, sintéticas o naturales, que han sido denominadas "disruptores endocrinos químicos" por su capacidad de afectar el equilibrio hormonal. Al afectar las funciones endocrinas pueden provocar efectos adversos tanto en un organismo aislado como en sus descendientes, en la población en general o en una subpoblación en particular. Comprenden un gran número de sustancias con estructuras químicas muy diferentes, actúan a dosis muy bajas, presentan distintos mecanismos de acción y al ser liberadas al medio ambiente de forma masiva y por múltiples vías, constituyen un gran riesgo para toda la vida del planeta. En el caso de los seres humanos, su salud se ve muy comprometida al haberse señalado a estos contaminantes como inductores de múltiples patologías, incluyendo el cáncer, que constituye uno de los mayores problemas de salud pública mundial. Es nuestro objetivo revisar los peligros para la salud de estos contaminantes, cuyos efectos han motivado múltiples estudios e investigaciones.

Palabras clave: exposición química, disruptores endocrinos, xenobiótico, xenoestrógenos.

Abstract

Since the mid-twentieth century many species, very different from each other and located in all areas and corners of the planet, began to present alterations of their endocrine system. The research showed that such alterations are due to exposure to chemical contaminants, synthetic or natural, capable of disrupting the hormonal balance, called "endocrine-disrupting chemicals". These substances, by altering the function or functions of the endocrine system, can cause adverse effects, both in an isolated organism and in its descendants, in the population in general or in a particular subpopulation. They comprise a large number of substances with very different chemical structures, act at very low doses, present different mechanisms of action and when released to the environment in a massive way and by multiple routes, they constitute a great risk for the whole life of the planet. In the case of human beings, their health is much compromised because these pollutants have been identified as inducers of multiple pathologies, including cancer, which is one of the greatest public health problems of humanity. It is our objective to review the effects of these pollutants on human health, which has motivated many studies and investigations.

Key words: chemical exposure, endocrine disrupter, xenobiotic, xenoestrogens

A Centro de Biociencias, Fundación IDEA, Hoyo de la Puerta, Valle de Sartenejas, Baruta, Edo Miranda, Apartado 17606, Caracas 1015-A, Venezuela.

B Laboratorio de Cultivo de Tejidos y Biología de Tumores. Instituto de Biología Experimental. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. e-mail: franarvelo@yahoo.com

Introducción

Durante la segunda mitad del siglo XX biólogos y naturalistas comenzaron a evidenciar problemas insólitos y sorprendentes que parecían no tener ninguna conexión y que afectaban a múltiples grupos de animales en diferentes partes del mundo. Estos problemas incluían: esterilidad elevada, pérdida de la capacidad reproductora, muertes masivas inexplicables, deformaciones en los órganos reproductores, deformaciones y muerte prematura de ejemplares jóvenes, comportamientos sexuales anormales y disminución en las respuestas del sistema inmunológico (Kortenkamp y col., 2011; European Environment Agency, 2012). Algunos de estos desconcertantes problemas se empezaron a observar también en los seres humanos, siendo alteraciones que podían atribuirse, en principio, a la acción de múltiples sustancias químicas, de diferente naturaleza, que se encontraban en el medio ambiente (European Workshop on the Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and Wildlife, 1996; Bergman y col., 2012). Estos compuestos, principalmente sintéticos, estaban presentes como componentes de múltiples productos y como contaminantes presentes en los diversos ambientes donde vivían y discurrían las actividades de los afectados, siendo la gran mayoría de tales sustancias, el producto de las numerosas y diversas actividades del hombre. En cuanto a los efectos que se habían observado en los seres humanos, destacaron los que se vieron durante las cuatro décadas que transcurrieron de los años 40 a los 70 en las hijas de mujeres tratadas con el estrógeno sintético dietilestilbestrol (DES, por sus siglas en inglés), el cual fue usado para prevenir abortos. Estas descendientes mostraban problemas reproductivos y malformaciones en

sus órganos reproductores, a lo que se sumaba cáncer de vagina, cerviz y mama en porcentajes superiores a la media (Arvelo y col., 2016). Tanto las observaciones hechas sobre el DES, como muchas de las alteraciones, disfunciones y patologías observadas en el ámbito silvestre, podían asociarse a estimulaciones y respuestas del sistema endocrino (Linkov y col., 2009; Hoover y col., 2011). En su conjunto, todas estas observaciones sirvieron de alerta para iniciar los estudios científicos que llevaron a encontrar y definir la causa.

La contaminación química, una vez percibida como una gran amenaza mundial por su magnitud y alcance para el presente y el futuro de la vida sobre el planeta, fue llevada a la opinión pública en el año 1962 mediante el libro "La primavera silenciosa", escrito por la bióloga norteamericana Rachel Carson (Carson, 1962). Ella hace una advertencia y un llamado de atención sobre los peligros que producían, para el ser humano y toda la vida del planeta, el uso masivo de las múltiples sustancias químicas creadas por el hombre. Señala que algunas de estas sustancias, particularmente los plaguicidas, que estaban siendo difundidos masivamente por todo el planeta, estaban impactando de manera total e inadvertida el equilibrio entre las especies. Destaca, como ejemplo, el gran impacto que estaba teniendo sobre los ecosistemas el uso masivo del dicloro-difenil-tricloro-etano (DDT), que fue el primer pesticida sintetizado por el hombre (Muller, 1964). Carson (1962) no solo hizo un llamado de alerta para mostrar cómo la naturaleza estaba siendo agredida intensivamente por este y otros pesticidas, sino que también presentaba evidencias de cómo los contaminantes químicos se acumulan en los tejidos de los seres humanos y los animales.

A lo largo de los últimos sesenta años la contaminación ambiental se ha ido incrementando en la medida que el crecimiento de la población se ha hecho cada vez mayor, siendo todo muy comprometedor al estar ocurriendo de forma exponencial. Este crecimiento, al ocurrir en paralelo a todas las actividades humanas, provoca un incremento muy rápido en los niveles de contaminación, lo que produce una exposición permanente a múltiples contaminantes químicos, tanto naturales como sintéticos, lo que tiene graves consecuencias para la salud humana, la vida silvestre y el equilibrio de toda la biosfera. La dimensión y alcance de este problema trascendió de nuevo, impactantemente, al ámbito científico, al publicarse, el libro titulado "Nuestro futuro robado", escrito por la bióloga norteamericana Theo Colborn y sus colaboradores (1997). Contratada en los años 80 por la World Wide Foundation (WWF-US) para estudiar el estado de la salud ambiental de los Grandes Lagos de Norteamérica y Canadá, ella encontró el punto en común a la multitud de problemas que mostraban las diferentes especies afectadas: unos compuestos químicos que en principio no tenían nada en común y que estaban presentes en todos los ambientes y rincones del planeta.

Impactada por sus hallazgos, publicó su libro, el cual está dirigido a todo público, repitiendo, con mayor conocimiento de causa y a una escala superior, las advertencias y los peligros de la contaminación química que había hecho, 35 años atrás, Rachel Carson. Ambos libros, cada uno en su tiempo, hicieron posible que los medios de comunicación social y los ciudadanos comunes, a todos los niveles, comenzaran a saber y tomar conciencia de los peligros y efectos negativos que tienen muchos de los

diferentes productos químicos producidos y usados por el hombre y que son utilizados, diariamente y masivamente, en todo el planeta. Leer "Nuestro futuro robado" hace que se perciba la gran dimensión que tienen los miles de contaminantes que son generados a diario por las múltiples actividades humanas, los cuales impactan y saturan todos los ambientes y ecosistemas del planeta. No obstante, como ocurre con todo lo que tiene que ver con el medio ambiente, el desarrollo del conocimiento en torno a la disrupción endocrina también ha creado una enorme controversia, suscitada en muchos de los foros de discusión política, económica y científica, sobre la necesidad o no de actuar reduciendo o evitando la exposición a los EDCs. Sin embargo las investigaciones científicas son lo suficientemente concluyentes y solidas, cualitativa y cuantitativamente, para pensar que estos compuestos no supongan, realmente, una amenaza permanente para la toda la vida en la Tierra (Fernández y Olea, 2014). Al haberse puesto sobre el tapete de la opinión pública estos graves problemas, algunas de las instituciones gubernamentales y privadas fueron motivadas para que se investigara y se comenzaran a tomar las medidas necesarias. Los que aceptaron el reto han demostrado la dimensión, los riesgos y las amenazas de la contaminación para toda la biosfera, revelando también que la salud humana está ineludiblemente unida a la salud ambiental del planeta. Gracias a un mayor conocimiento científico, una información globalizada y un compromiso internacional a niveles gubernamentales y privados, actualmente hay mayor conciencia sobre estos graves problemas. Así se confirma la advertencia que hizo Raquel Carson al afirmar en su libro que, "por primera vez en la historia del mundo, todo ser humano está ahora sujeto al contacto con peligrosos productos

químicos, desde su nacimiento hasta su muerte" (Carlson, 1962: Sección 3, "Elixires de muerte")

DIMENSIÓN Y RIESGOS DE LA CONTAMINACIÓN QUÍMICA.

Todos los seres vivos están expuestos, permanentemente a las diferentes sustancias químicas exógenas, que al ser absorbidas por el organismo, se pueden acumular y amenazar el equilibrio funcional a mediano y largo plazo. Si la concentración de cualquiera de estas sustancias es excesiva, ineludiblemente se convertirá en un riesgo para las funciones de las biomoléculas que actúen en su entorno, pudiendo alterar el correcto funcionamiento de un órgano, tejido o sistema al interferir en las reacciones bioquímicas (Kortenkamp, 2007; Kortenkamp y Faust, 2010; CE, 2016). Al igual que los dos procesos de transferencia, absorción y distribución, la biotransformación también se lleva a cabo utilizando los mecanismos existentes en los tejidos. Para ello se usa la misma maquinaria bioquímica con la que se metabolizan los compuestos endógenos que a veces son de estructura química similar. La biotransformación de una sustancia química exógena es fundamental, ya que se incrementa la polaridad para posibilitar la eliminación al convertir un compuesto no polar en uno soluble en agua, siendo el mecanismo más común que usan los organismos para transformar y eliminar los contaminantes químicos (Kang y col., 2011).

La atención sobre los efectos de estos contaminantes ha sido enfocada sobre un grupo particular de estas sustancias, que son aquellas capaces de alterar el funcionamiento del sistema endocrino, el cual opera mediante las hormonas, que en dosis muy bajas,

coordinan y regulan múltiples actividades que son imprescindibles (Melmed y Williams, 2011). Su función, delicada y trascendente, hace que los desequilibrios provocados por cualquier sustancia exógena constituyan un verdadero riesgo para el mantenimiento de la salud y bienestar de los organismos afectados. A esto se suma el carácter persistente y la facilidad de difusión que tienen los contaminantes químicos, atributos que han hecho que ellos estén distribuidos por todo el planeta, independientemente de las divisiones geográficas y políticas (Diamanti-Kandarakis y col., 2009).

El impacto de estos contaminantes sobre el sistema endocrino se dimensiona y comprende por medio de las investigaciones ya realizadas al considerar los efectos dramáticos vistos en los animales silvestres y sus ecosistemas; el incremento de la incidencia de ciertas enfermedades humanas relacionadas con trastornos endocrinos, más los cambios producidos en los animales de experimentación al someterlos a pruebas con las sustancias contaminantes aisladas del medio ambiente que rodea a las especies afectadas. Esta es la razón por la cual estas sustancias fueron llamadas "disruptores endocrinos"^a, término usado por primera vez por Colborn y col. (1993), donde se afirma que estos contaminantes están difundidos en el ambiente, donde actúan alterando o bloqueando los mecanismos endocrinos en el hombre y en los animales, advirtiendo también que una exposición a largo plazo puede provocar efectos lesivos permanentes.

^a El término "disruptor" es un anglicismo que ha sido cuestionado por su uso en español, por lo que no ha sido aceptado por el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española. Afirman que es preferible evitar la traducción literal y emplear, en su lugar, "interruptor endocrino" por representar el significado explicado en el idioma original (inglés) y ser más coherente semánticamente con el verbo "disrumpere", vocablo latino originario del anglicismo "disrupt".

Se ha demostrado que una gran parte de los compuestos exógenos ya identificados, llamados "xenobióticos", se comportan como estrógenos, lo cual significa que interfieren con la hormona femenina estradiol, imitando o bloqueando su acción natural. De ahí que la información existente relativa a estos xenobióticos especiales, denominados específicamente "xenoestrogenos", sea cualitativa y cuantitativamente muy importantes. En esta revisión se plantea el problema general de los disruptores hormonales y se analiza, de forma particular, el papel que juegan estas sustancias en la producción y desarrollo de algunos tipos de enfermedades (Karim-Kos y col., 2008; Vega y col., 2012; Arvelo y col., 2016).

CARACTERÍSTICAS DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

Actualmente, unos de los contaminantes más investigados son los disruptores endocrinos, cuya denominación ha sido aceptada científicamente citándose como "disruptores endocrinos químicos" o EDCs, siglas de "endocrine disrupting chemicals". El problema de estos contaminantes es muy complejo ya que al ser compuestos muy particulares que se caracterizan por ser: exógenos al organismo, algunos naturales, la mayoría sintéticos y tienen diferente origen, estructura y función. Sus propiedades son múltiples, destacando su gran variedad, sus formas y niveles de actuar, su origen y naturaleza, su gran dispersión, su forma de acción y su impacto a corto y largo plazo. Muchos de ellos presentan gran estabilidad para reaccionar químicamente, teniendo características aparentemente óptimas para ser -o haber sido- empleados en grandes cantidades y con gran libertad. Por ello, en múltiples casos se ha tratado de compuestos que en las pruebas usuales

de toxicidad no se les atribuyó ningún efecto perjudicial significativo. Por tal razón, al no tenerse dudas acerca de su difusión, en su momento no se tomaron medidas de protección especiales para proteger el medio ambiente, las personas y los animales. En otros casos la situación de los contaminantes es diferente al de los EDCs al tratarse de compuestos bien conocidos por su capacidad para acumularse y persistir en las cadenas tróficas, a los cuales se les ha denominado "contaminantes orgánicos persistentes" o POP, que han sido bien caracterizados (European Environment Agency, 2012).

Los EDCs se encuentran en los medicamentos, contaminantes del aire, del agua y en ciertos compuestos naturales, más los alimentos, donde se pueden acumular. Al reaccionar químicamente con los constituyentes celulares de diferentes tejidos, pueden producir efectos muy dañinos porque muchas veces no pueden ser eliminados por el organismo, acumulándose tanto en órganos y tejidos como en sus constituyentes, particularmente en lípidos y proteínas. Teniendo en cuenta la diversidad y naturaleza imprevisible de la estructura química de los EDCs, hay que considerar que al penetrar en los organismos, algunos pueden ser excretados sin haber sufrido modificación alguna en su estructura original; pero contrariamente, otros, pueden sufrir transformaciones metabólicas, llamadas reacciones de biotransformación. Estas reacciones hacen que los compuestos resultantes sean biodegradables, motivo por el cual existe un conjunto de enzimas en los organismos que son responsables de las transformaciones de estas sustancias (Beaume y Lorient, 2000; Romano, 2012).

La capacidad de los EDCs de alterar el funcionamiento endocrino produce

múltiples consecuencias: a) mimetizan los efectos de las hormonas endógenas, b) antagonizan su acción normal, c) alteran el patrón de síntesis, d) trastornan su metabolismo y/o modifican los niveles de los receptores. Al actuar sobre los organismos pueden interferir con la producción, liberación, transporte, metabolismo, unión, función biológica o eliminación de las hormonas, responsables del mantenimiento de la homeostasis y de la regulación de su desarrollo (Bergman y col., 2012; Shuyana y Núñez, 2017).

Los EDCs presentan características particulares que los hacen distintos a otros tóxicos medioambientales al condicionar cualquier aproximación a la relación de causalidad buscada entre exposición y enfermedad (Tabb y Blumberg, 2006) y su forma especial de toxicidad se debe a siete formas de acción diferentes: 1) el momento de la exposición es decisivo para determinar el carácter, la gravedad y la evolución posterior del efecto; 2) los efectos son distintos sobre el embrión, el feto, el organismo perinatal o el adulto; 3) si actúan durante un periodo crítico, como lo son los estadios tempranos de la vida, caracterizados por una rápida diferenciación celular y organogénesis, pueden producir lesiones irreversibles; 4) las consecuencias de sus efectos se manifiestan, con mayor frecuencia en la proge, siendo usualmente menores en el progenitor expuesto; 5) los efectos pueden permanecer latentes durante años y hacerse patentes en la descendencia, en lugar de los individuos expuestos directamente; 6) el umbral de concentración preciso, por debajo del cual hay la seguridad de no efecto, no es conocido; 7) la combinación de compuestos actuando a través de un mecanismo común puede resultar en un efecto paradójico, ya sea sinérgico, antagónico o simplemente aditivo,

difícilmente predecible (Diamanti-Kandarakis y col., 2009). Estas formas especiales de acción toxicológica, que a veces escapan a las reglas más habituales del proceso de evaluación del riesgo, han dado lugar a diversas interpretaciones del problema de la disrupción endocrina. Por tal razón la declaración del Comité Científico de la Comisión Europea (Kortenkamp y col., 2011), referente a lo que es y no es disrupción endocrina, dice: *“la disrupción endocrina no es un aspecto toxicológico ‘per se’, como pudiera ser cáncer o alergia, es más bien el descriptor de un cambio fisiológico que puede conducir a un efecto adverso para la salud”*.

Independientemente de los debates que se generan al tratar con un problema tan complejo y difícil, un disruptor endocrino puede definirse como una *“sustancia o mezcla exógena que altera la función o funciones del sistema endocrino y en consecuencia puede provocar efectos adversos en la salud de un organismo, en sus descendientes, en la población en general o en una subpoblación en particular”* (Casals-Casas y Desvergne, 2011; WHO, 2011).

A partir de esta definición queda clara la preocupación por esta clase de sustancias, ya que su sola presencia es considerada un riesgo potencial, porque cualquier organismo en su desarrollo o su posterior funcionamiento en la vida adulta, siempre se verá amenazado o afectado por la exposición a esas múltiples sustancias, que son químicamente activas en el sistema endocrino. Es lógico pensar que los EDCs, al ser liberados en el medio ambiente de forma masiva y por múltiples vías, tienen un gran impacto en toda la vida del planeta, pero muy particularmente, debe ser preocupante para el ser humano ante el riesgo adicional

al haberseles señalado como inductores de cáncer. Esto magnifica el problema de esta patología, uno de los mayores problemas de salud pública de los últimos 100 años, lo cual ha motivado múltiples estudios e investigaciones (Fernández y col., 1998; Kortenkamp, 2007; Arvelo y col., 2016; Joint FAO/WHO meeting on Pesticide Residues Geneva, Switzerland, 2016) La población está expuesta a niveles de concentración corporales de los EDCs que pueden ocasionar efectos perjudiciales sobre la salud a dosis de exposición muy bajas, equivalentes a los niveles actuales de exposición o efectos que pueden ser diferentes de los que ocasionan las mismas sustancias a dosis altas, ya que muchos EDCs no siguen un patrón de curva dosis-respuesta lineal. Ellos presentan curvas que cambian de dirección en forma de U normal o de U invertida al poder provocar efectos tóxicos a dosis altas, ningún efecto a dosis intermedias y efectos adversos a dosis bajas o viceversa. Por tanto, los ensayos de toxicidad estandarizados en la normativa actual no detectan los efectos adversos que producen los EDC a bajas concentraciones, lo cual significa que no puede establecerse un nivel de exposición seguro para los EDC al no presentar curvas dosis-respuesta no lineales (Vandenberg y col., 2012; Acconcia y col., 2015). Además, los niveles de exposición seguros establecidos para otros efectos tóxicos no protegen frente al efecto de la disrupción endocrina. El efecto negativo puede ser el resultado de la acción combinada de diversos compuestos, que a nivel individual, no presentan efectos negativos, pero combinados pueden desencadenar una respuesta sinérgica, antagónica o simplemente aditiva. Por ahora, no es posible establecer umbrales de exposición seguros para los EDCs (Owens y Chaney, 2005; CE, 2016).

La acción de base de los EDCs revela que algunos de ellos se comportan como hormonas que alteran la homeostasis normal del sistema endocrino de los organismos afectados, lo cual produce un desequilibrio en el balance de estrógenos, andrógenos, progestágenos y hormonas tiroideas a través de diversos mecanismos de acción (Kortenkamp, 2007; Melmed y Williams, 2011). Una de las acciones hormonales mejor documentadas de estos EDCs es su capacidad de mimetizar o bloquear el efecto de los estrógenos, es decir, la posibilidad de actuar como un estrógeno o como un anti-estrógeno. Su eficacia estrogénica es muy variable y abarca desde mimetizadores tan potentes como el mismo estradiol a débiles agonistas que tan sólo tienen actividad parcial a muy altas concentraciones. Todo esto ha llevado a considerar, de forma especial dentro del grupo de los EDCs, a la clase de moléculas que se incluyen bajo el título de "xenoestrógenos", que son "*todos aquellos compuestos que manifiestan actividad estrogénica en ensayos 'in vitro' e 'in vivo', independientemente de su estructura química, procedencia y aplicaciones*" (Olea y Olea-Serrano, 1996).

XENOBIÓTICOS ESTROGÉNICOS

Puede decirse que la humanidad está haciendo un experimento muy perverso al arrojar a la naturaleza toneladas de contaminantes químicos sin medir sus consecuencias a corto, mediano y largo plazo y sin preguntarse cual será el costo definitivo para toda la vida del planeta. Numerosos estudios han mostrado que muchos de los compuestos químicos, naturales y no naturales, que se encuentran en algunos medicamentos, múltiples contaminantes ambientales y compuestos naturales presentes en las plantas, poseen la capacidad de mimetizar

los efectos de las hormonas esteroideas, donde destacan los estrógenos. Estos xenoestrógenos, junto al resto de los EDCs como contaminantes suman sus múltiples efectos a los de otros productos químicos con otros efectos no menos amenazantes, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), que se encuentran en el petróleo, carbón y alquitrán, los cuales han sido identificados como carcinógenos, mutágenos y teratógenos (Gomes y col., 2011; Shanle y Xu, 2011; Shuyana y Núñez, 2017).

Los xenoestrógenos, al actuar como potentes mensajeros hormonales propician cambios significativos en múltiples organismos, por lo que son contaminantes cualitativa y cuantitativamente muy importantes de considerar por sus múltiples acciones (Li y Wang, 2010, Watson y col., 2013). Los xenoestrógenos penetran fácilmente en el organismo, y si son hidrofóbicos, sobre ellos actúan inmediatamente las enzimas de hidroxilación, que son de la llamada fase I. Estas enzimas catalizan la reacción de mono-oxigenación, donde la más importante es la citocromo P450 (CYP), que contienen fosfatidil-colina e introducen un átomo de oxígeno y agua a un sustrato específico, el cual se hace lipofílico originando productos hidroxilados solubles. Estas enzimas predominan en el retículo endoplásmico liso y las mitocondrias del hígado. Sobre los hidroxilados actúan las enzimas de conjugación de la fase II, haciéndolo con un grupo glutatión, ácido glucurónico, provocando a su vez metilación, acetilación, sulfatación a fin de neutralizar los grupos reactivos tiol, amina y aldehído. De esta manera el disruptor endocrino se vuelve hidrofílico, facilitando así su eliminación por el organismo. En la fase III, después de las reacciones de la fase II, los conjugados pueden sufrir aún más

modificaciones. Un ejemplo muy común son los cambios de los conjugados de glutatión hasta acetil-cisteinil-derivados (ácidos mercaptúricos), en cuyos casos los residuos de γ -glutamato y glicina en la molécula de glutatión son hidrolizados por la gamma-glutamyl transpeptidasa y las dipeptidasas (Klaassen y Aleksunes, 2010; Campos y col., 2012; Khetan Sushil, 2014). Finalmente los conjugados y sus metabolitos pueden ser excretados en la fase III. Los grupos aniónicos, actuando como marcadores de afinidad por las proteínas miembros de la familia de transportadores transmembrana, dependientes del ATP, pueden catalizar el transporte de una estrecha variedad de aniones hidrofóbicos, actuando para extraer productos de la fase II hacia el medio extracelular, pudiendo ser posteriormente metabolizados o excretados por la bilis o la orina. Es significativo considerar que los ABC-transportadores o ATP-binding cassette transporters, son importantes proteínas transmembrana que median la entrada y salida de una amplia gama de sustratos en todos los tejidos del organismo, por lo que juegan papeles importantes en la fisiología humana en lo pertinente a la farmacología, patología y toxicología (Shimada, 2006; Li y col., 2012; Hoffmann y col., 2014; Almey y col., 2015; Dagklis y col., 2015).

La presencia y distribución de receptores de estrógeno en los diferentes tejidos de los mamíferos, sugiere que los estrógenos juegan un papel importante en una serie de vías de señalización en los organismos durante el desarrollo y la vida adulta. Además, nuevas evidencias destacan el papel del estrógeno durante la carcinogénesis (Soltysik y Czekaj, 2013). Los estrógenos son solubles en lípidos y difunden fácilmente a través de las membranas celulares, por lo que una vez que están dentro de las células se

unen a su proteína receptora específica, denominada receptor estrogénico (RE). El complejo hormona-receptor entra en el núcleo y se une al ADN, donde tal combinación se constituye como un factor de transcripción que se une a un elemento de respuesta estrogénica (ERE), que finalmente induce la expresión o regulación de ciertos genes. Se ha descrito que existen al menos dos receptores estrogénicos: el receptor "clásico" o RE α y el "nuevo" o RE β , con distinta afinidad por los diferentes ligandos (Gronemeyer y col., 2004; Li y col., 2013). El receptor RE α se ha localizado en los órganos y tejidos clásicamente dependiente de los estrógenos, mientras que el segundo receptor RE β se ha aislado en la próstata, testículos, ovarios y algunas áreas del cerebro. Ligandos agonistas y antagonistas, actuarían en diferentes puntos del receptor, en tanto que agonistas parciales tendrían afinidad por sus estados conformacionales (Leclercq, 2002). Por otra parte el estrógeno, a niveles altos, es cancerígeno, ya que puede producir especies reactivas de oxígeno, originando hipometilación e inestabilidad de microsátélites (Green y col., 2012; Fussell y col., 2011). Sus metabolitos, las quinonas, favorecen la formación de aductos de ADN, depuración y aneuploidía (Saeed y col., 2009). Así mismo, la disminución de la glutatión-S-transferasa, en los tejidos que responden a los estrógenos pueden aumentar el daño oxidativo del ADN celular cuando estos se encuentran expuestos a la vez a genotóxicos, lo que se considera un paso previo en el proceso de la carcinogénesis (Ansell y col., 2004; Arbuckle, 2006; Shanle y Xu, 2011).

DISRUPTORES ENDOCRINOS Y SALUD HUMANA

Muchos de los EDCs estudiados hasta la fecha tienen una amplia gama de efectos

nocivos sobre la salud humana, destacando los daños a la salud reproductora masculina y femenina, alteraciones en el desarrollo del sistema neurológico, enfermedades metabólicas y la producción de cáncer (Miller y Sharpe, 1998; Woodruff y Sutton, 2010; WHO, 2011). En particular las neoplasias malignas ratifican los peligros de los disruptores y exige, por tanto, una atención prioritaria por el efecto de estos contaminantes como un factor preponderante, multifactorial, en los procesos biológicos que llevan a la transformación celular maligna y el desarrollo de los diferentes tipos de cáncer existentes, lo que ha sido preocupación prioritaria de salud (Arvelo y col., 2016), todo ratificado recientemente en una actualización sobre la conexión entre el cáncer de mama y el medio ambiente (Gray y col., 2017).

Por otra parte, los efectos de los EDCs en los sistemas nervioso, inmunológico y endocrino son decisivos al estar ellos íntimamente relacionados entre sí, regularse unos a otros e incidiendo en todos los procesos orgánicos, destacando aquellos que tienen que ver con el desarrollo, renovación, multiplicación y diferenciación celular (Damstra y col., 2002; Karim-Kos y col., 2008; Casals-Casas y Desvergne, 2011). En lo que respecta al sistema reproductor masculino, la exposición a los EDCs está relacionada con tres efectos que usualmente se consideran de forma conjunta: 1) reducción de la capacidad reproductora manifestada por una disminución de la calidad del semen e infertilidad; 2) alteración del desarrollo fetal resultando en malformaciones congénitas del tracto urogenital como la criptorquidia (no descenso testicular) e hipospadia (posición anormal de la apertura de la uretra); 3) aparición de tumores de células germinales de los testículos (Miller y Sharpe, 1998; Boobis y col., 2006; Christiansen y col., 2009).

Las alteraciones en el sistema reproductor femenino provocadas por los EDCs son notables (Crain y col., 2008; Woodruff y Walker, 2008; Diamanti-Kandarakis y col., 2009), especialmente durante el desarrollo uterino, que se ha relacionado con pubertad precoz, reducción de la fecundidad, síndrome de ovarios poliquísticos, reducción de la fertilidad, resultados adversos del embarazo, endometriosis, fibromas uterinos más cáncer de mama y de ovarios (Russo y Russo, 1998; Russo y Russo, 2006).

La alteración del desarrollo neurológico está relacionada con defectos tanto del desarrollo embriológico como defectos del tubo neural, todo lo cual lleva a múltiples trastornos físicos y mentales. Las investigaciones muestran que en los últimos años se ha observado un incremento de trastornos neurológicos durante el desarrollo embriológico y se piensa que pueden ser debidos, en un 25%, a la combinación de factores genéticos y ambientales (Bloom y col., 2009; Skakkebaek y col., 2011). Cientos de miles de niños padecen problemas de salud mental incapacitantes, incluyendo retraso mental, problemas de aprendizaje, autismo e hiperactividad (TDAH). Más de un 10% de los niños tiene dificultades de aprendizaje y un 17% sufre sordera, ceguera, epilepsia, dificultades de habla y trastornos emocionales (Schantz y col., 2003; Woodruff y col., 2004; Landrigan y Goldman, 2011).

Los mecanismos endocrinos involucrados en la neurotoxicidad durante el desarrollo embriológico incluyen la interferencia con la función neuroendocrina (eje hipotálamo-hipófisis), que es clave en el comportamiento reproductor sexual y la interferencia con las hormonas en circulación, incluyendo las hormonas

tiroideas, los estrógenos y andrógenos que lo regulan (Inhorn y Patrizio, 2014; Klenke y col., 2016). El mecanismo endocrino relacionado más comúnmente con la neurotoxicidad del desarrollo, es la alteración tiroidea. Una revisión de la bibliografía científica de 2004, hecha con 48 EDCs diferentes, encontró que el 50% tenía potencial neurotóxico. Entre ellos se encuentran contaminantes organoclorados (PCBs, dioxinas, furanos), retardantes de llama bromados (BFR), perclorato, plaguicidas, bisfenol-A (BPA), sustancias perfluoradas (PFOA, PFOS), ftalatos, filtros ultravioletas (4MBC, OMC, BP2 BP3) y metales pesados como plomo, mercurio y arsénico (Skakkebaek y col., 2011).

Dentro de las enfermedades metabólicas resalta el síndrome metabólico, la diabetes y la obesidad, tres padecimientos relacionados con la disrupción endocrina cuya incidencia se ha incrementado a nivel mundial hasta alcanzar cifras epidémicas (Miquel Porta y Duk-Hee Lee, 2012). Se han sugerido varios modos de acción mediante los cuales las sustancias químicas pueden contribuir al desarrollo de la obesidad, como la alteración de los puntos de ajuste (set-points) metabólicos, alteración de controles del apetito y perturbación de la homeostasis lipídica durante el desarrollo. Aunque el periodo fetal es crítico, dado que la reprogramación de la expresión génica a través de cambios epigenético puede favorecer el desarrollo futuro de obesidad, la exposición de los adultos a ciertas sustancias también puede provocar obesidad. El mecanismo de alteración endocrina relacionado con la diabetes tipo II es la estimulación de los receptores estrogénicos ER α de las células beta pancreáticas, dando lugar a una excesiva señalización de insulina que puede provocar resistencia a la insulina

en el hígado y los músculos. Los EDCs que pueden incidir en el desarrollo de estas enfermedades incluyen plaguicidas y biocidas (clorpirifos, diazinon, diclorvos y carbamatos), ftalatos, bisfenol A, polifenoles, metales y compuestos organometálicos (plomo, arsénico, tributil estaño) y contaminantes ambientales y laborales, como el humo diesel (Grun y Blumberg, 2006; Janesick y Blumberg, 2011; Lee y col., 2011).

En el caso de los trastornos del sistema neuro-inmunológico, los sistemas nervioso, inmunológico y endocrino están relacionados entre sí, regulándose unos a otros (Chryssikopoulos, 1997; Davis, 1998). Las interacciones adversas entre estos sistemas producen desórdenes del sistema neuro inmunológico tales como la encefalopatía miálgica/síndrome de fatiga crónica/ síndrome de fatiga postviral (EM/SFC/SFPV), la fibromialgia, y la esclerosis múltiple, que son trastornos incapacitantes que están experimentando un preocupante incremento en todo el mundo. Estos están relacionados con la exposición a contaminantes ambientales, aunque su estudio hasta la fecha no ha recibido la misma atención que otras enfermedades. Entre los EDCs relacionados con estos desórdenes se encuentran algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos, sustancias órgano-cloradas como PCBs, dioxinas y plaguicidas, algunos metales y compuestos órgano-metálicos (Marx y col., 1998; Gee, 2006; Autoimmune Diseases Summit: The Global State of Autoimmunity Today, 2010). Al señalarse a los EDCs como inductores de cáncer, pasan a ser sustancias de alto riesgo para esta patología debido a sus características tan particulares y su amplia y masiva difusión, lo cual complica aún más el problema de una enfermedad que es multifactorial y con una gran morbi-

mortalidad (Sonich-Mullin y col., 2001; Bergman y col., 2012). El aumento en la incidencia de algunos tipos de cáncer ha sido atribuido a la exposición a muchos de los EDCs existentes, ya que tal incremento, observado en los últimos 50 años, ha ido en paralelo con el incremento, uso y liberación masiva en el medio ambiente de miles de productos químicos sintetizados por el hombre (Diamanti-Kandarakis, 2009; NTP, 2011). Dentro de esta realidad resalta el aumento en la incidencia de los tumores que son hormono-dependientes o relacionados indirectamente con alteraciones que tienen que ver con procesos hormonales. Los estudios clínicos y modelos experimentales han demostrado que los cánceres dependientes o modulados hormonalmente, son en alta proporción, el producto de la acción de los xenoestrógenos (Prins y col., 2008; Fernández y Russo, 2010). En el modelo de varias etapas de la carcinogénesis se postula que las sustancias químicas actúan como iniciadoras de tumor, como promotores tumorales o ambas cosas, contexto en el cual los EDCs con actividad estrogénica se consideran promotores tumorales (Russo y Russo, 2006; Skakkebaek y col., 2011).

UN LARGO CAMINO POR RECORRER

En el presente la preocupación y el interés por los disruptores hormonales es mayor y en este nuevo siglo las investigaciones se han intensificado, existiendo una mejor comprensión tanto en sus efectos sobre la salud humana como en su impacto en la vida silvestre. Sin embargo, aún cuando se ha avanzado bastante en el conocimiento de los múltiples aspectos que cubren, a todos los niveles, todavía hay mucho por conocer e investigar, dadas las características tan particulares que tienen estos contaminantes. Las interrogantes

aún existentes son múltiples y difíciles de responder a corto y mediano plazo, ya que todo lo que gira en torno a los EDCs sucede dentro de una realidad muy compleja y de múltiples aristas. Tal realidad se puede ver al considerar las características toxicológicas de estos compuestos, que hacen que la prevención para evitar las amenazas que se crean al exponerse a ellos constituyan un auténtico desafío, ya que los métodos convencionales de evaluación de riesgos no son suficientes para proteger a la población, la fauna y la biosfera en su totalidad.

Hay que enfrentar también el problema de su gran variabilidad química, las interacciones entre los diferentes inductores y las que ocurren con otras sustancias químicas de diferente naturaleza. Hay que considerar también que muchos de los EDCs, al ser un número elevado de sustancias con estructuras químicas muy diferentes, un mismo disruptor puede tener diferentes modos de actuar según la concentración a la que se encuentre y según el momento específico de desarrollo del tejido con el que interactúe. Al actuar usualmente a dosis muy bajas, presentan distintos mecanismos de acción y el efecto adverso causado puede variar mucho al depender del momento de la exposición, así como del equilibrio hormonal del organismo expuesto, que depende de la edad y sexo, entre otros múltiples y complejos factores. Hay períodos de vulnerabilidad durante el cual la exposición puede ser particularmente nociva, siendo los más críticos el periodo prenatal y el desarrollo postnatal temprano. Los efectos, durante estos periodos, pueden no manifestarse en el momento, sino hasta mucho más tarde en la vida, sabiendo también que los efectos, en una generación, pueden transmitirse a

las generaciones futuras a través de los mecanismos involucrados en la actividad de programación genética y respuestas epigenéticas. En el informe de la OMS y la PNUMA (WHO/UNEP. 2012) se hace hincapié en que la evidencia "débil" no significa en ningún caso que los efectos no sean graves o no deban tenerse en cuenta, siendo necesarios hacer más estudios que aporten evidencia más sólidas y más concretas.

En el caso de los estudios sobre los efectos de los EDCs en la fauna, ellos son mucho más precisos y concluyentes que en los seres humanos, ya que pueden hacerse estudios y muestreos dirigidos, así como sacrificio de especímenes enfermos o con lesiones muy particulares. También se han realizado estudios en determinados hábitats acuáticos con altas concentraciones de sustancias químicas y por otra parte, se puede estudiar la acumulación y concentración de los disruptores en los tejidos a lo largo de la cadena alimentaria, la llamada biomagnificación.

Hasta fechas recientes, las investigaciones habían estado dirigidas a sustancias persistentes en el medio, aquellas que resisten la degradación durante muchos años, por lo que siguen ejerciendo sus efectos sobre los seres vivos transmitiéndose tanto en la cadena alimentaria como a la descendencia propia. Sólo recientemente se ha empezado a investigar con sustancias menos persistentes, investigación que es fundamental en los estudios de impacto humano. El impacto global sobre la biosfera, de ambos tipos de EDCs, es sumamente preocupante, tanto más si consideramos el carácter y dimensión del crecimiento exponencial de la población mundial.

Es una realidad que la totalidad de la población está continuamente expuesta a los EDCs a través de objetos y productos de uso diario -plásticos para preservar los alimentos, plaguicidas, perfumes, cremas, geles, utensilios antiadherentes, ropa, etc., por lo que la exposición crónica, tanto a bajas como altas concentraciones, es un asunto que reclama más investigación, leyes específicas y la aplicación del principio de precaución. Por ejemplo, se ha prohibido, en los biberones, el uso del BPA o Bisphenol-A, 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl) propano-, el cual es un monómero plástico que se usa para dar ciertas cualidades a todos los plásticos, por lo que hay organizaciones que piden que se prohíba su uso en los plásticos usados para alimentos de todo tipo. Debido a la omnipresencia de estos compuestos en objetos y productos que se usan día a día, no se puede pensar evitar la exposición eliminándolos de inmediato, pero sí disminuirla en lo posible, en tanto se busca como sustituirla. Las recomendaciones dadas por los organismos internacionales, tanto gubernamentales como no gubernamentales, parten de la necesidad de desarrollar bases de datos a nivel mundial, incrementar y mejorar la cooperación internacional y compartir la información sobre los efectos causados por los disruptores. Todo ello permitirá un esfuerzo mundial de mayor responsabilidad y cooperación que harán posible una mayor investigación para resolver las incertidumbres y los interrogantes existentes, una mejor metodología de los estudios, incrementar la monitorización mediante la identificación de especies "blanco" y controlando los efectos sobre la salud humana, más identificar las sustancias que pueden actuar como disruptores endocrinos, los lugares de especial contaminación y las poblaciones más sensibles.

Referencias bibliográficas

- Acconcia F, Pallottini V, Marino M. 2015. Molecular mechanisms of action of BPA. *Dose Response* 13 (4): 9 pp. doi: 10.1177/1559325815610582.
- Almey A, Milner T.A, Brake WG. 2015. Estrogen receptors in the central nervous system and their implication for dopamine-dependent cognition in females. *Horm Behav* 74: 125–138.
- Ansell PJ, Espinosa-Nicholas C, Curran EM, Judy BM, Philips BJ, Hannink M, Lubahn DB. 2004. In vitro and in vivo regulation of antioxidant response element-dependent gene expression by estrogens. *Endocrinology* 145: 311–317.
- Arbuckle TE. 2006. Are there sex and gender differences in acute exposure to chemicals in the same setting? *Environ Res* 101: 195–204.
- Arvelo F, Sojo F, Cotte C. 2016. Contaminación, disruptores endocrinos y cáncer. *Invest Clin* 57: 77–92.
- Autoimmune Diseases Summit: The Global State of Autoimmunity Today. 2010. The American Autoimmune Related Diseases Association (AARDA) in collaboration with the National Coalition of Autoimmune Patient Groups (NCAPG).
- Beaume PH, Lorient MA. 2000. Bases moléculaires de la susceptibilité aux xenobiotiques: aspects métaboliques. *Medicine /Science* 16: 1051–1056.
- Bergman Å, Heindel J, Jobling S, Kidd K, Zoeller RT. 2012. State-of-the-science of endocrine disrupting chemicals, 2012. *Toxicology Letters* 211: S3.
- Bloom B, Cohen RA, Freeman G. 2009. Summary health statistics for U.S. children: National Health Interview Survey, 2007. *Vital and Health Stat* 10 (239): 1–80.
- Boobis AR, Cohen SM, Dellarco V, McGregor D, Meek ME, Vickers C, Willcocks D, Farland W. 2006. IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans. *Critical Rev Toxicol* 36: 781–792.
- Campos CR, Schröter C, Wang X, Miller DS. 2012. ABC transporter function and regulation at the blood-spinal cord barrier. *J Cereb Blood Flow Metab* 32: 1559–1566.

- Carson R. Silent Spring. Boston University Press: Boston, Massachusetts .1962.
- Casals-Casas C, Desvergne B. 2011. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annual Review Physiol* 73: 135–162.
- Christiansen S, Scholze M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Axelstad M, Kortenkamp A, Hass U. 2009. Synergistic disruption of external male sex organ development by a mixture of four antiandrogens. *Environmental Health Perspectives* 117: 1839–1846.
- Chryssikopoulos A. 1997. The relationship between the immune and endocrine systems. *Annals New York Acad Sci* 816: 83–93.
- Colborn T, Dumanovski D., Myers JP, 1997. *Our Stolen Future: Are We Threatening our Fertility, Intelligence and Survival? - A Scientific Detective Story* Paperback. Dutton/Penguin Books: New York. 1996. 306 p.
- Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. 1993. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 101(5):378-84.
- Comisión Europea (CE). 2016. Criterios científicos para la identificación de disruptores endocrinos (DE) bajo las regulaciones de biocidas (BP)1 y de productos fitosanitarios (PPP)2. InfoAchipia. Boletín técnico N° 30. Disponible en: http://redcientifica.achipia.cl/sites/default/files/infoachipia_30_disruptores_endocrinos.pdf
- Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, Iguchi T, Juul A, McLachlan JA, Schwartz J, Skakkebaek N, Soto AM, Swan S, Walker C, Woodruff TK, Woodruff TJ, Giudice LC, Guillette LJ. 2008. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertility and Sterility* 90: 911–940.
- Dagklis T, Ravanos K, Makedou K, Kourtis A, Rouso D. 2015. Common features and differences of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male and female. *Gynecol Endocrinol* 31: 14–17.
- Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, Van Der Kraak G. 2002. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. World Health Organization: Geneva.
- Davis SL. 1998. Environmental modulation of the immune system via the endocrine system. *Domestic Animal Endocrinol* 15: 283–289.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice L, Hauser R, Prins G, Soto A, Zoeller R, Gore A. 2009. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 30: 293–342.
- European Environment Agency. 2012. The impacts of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments-The Weybridge+15 (1996–2011) report. Luxembourg, European Union, EEA Technical Report No. 2/2012: 112 pp. Disponible en: http://www.pnrpe.fr/IMG/pdf/Tech_02_2012_1_-2.pdf
- European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife. 1996. Report of Proceedings, 2-4 December, Weybridge, UK.
- Fernández M, Olea N. 2014. Disruptores endocrinos, ¿Hay suficiente evidencia para actuar? *Gac Sanit* 28(2): 93–95.
- Fernández MF, Pedraza V Olea N. 1998. Estrogens in the environment: is there a breast cancer connection? *Cancer J* 11: 11–17.
- Fernández SV, Russo J. 2010. Estrogen and xenoestrogens in breast cancer. *Toxicol Pathol* 38: 110–122.
- Fussell KC, Udasin RG, Smith PJ, Gallo MA, Laskin JD. 2011. Catechol metabolites of endogenous estrogens induce redox cycling and generate reactive oxygen species in breast epithelial cells. *Carcinogenesis* 32: 1285–1293.
- Gee D. 2006. Late lessons from early warnings: Toward realism and precaution with endocrine-disrupting substances. *Environmental Health Perspectives* 114 Suppl 1: 152–160.
- Gomes J, Al Zayadi A, Guzman A. 2011. Occupational and environmental risk factors of adult primary brain cancers: a

- systematic review. *Int J Occup Environ Med* 2: 82–111.
- Gray J M, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. 2017. State of the evidence 2017: An update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Health* 16(1): 94, 61 pp. doi: 10.1186/s12940-017-0287-4.
- Green LE, Dinh TA, Smith RA. 2012. An estrogen model: the relationship between body mass index, menopausal status, estrogen replacement therapy, and breast cancer risk. *Comput Math Methods Med*. 2012: 8 pp. doi:10.1155/2012/792375.
- Gronemeyer H, Gustafsson JA, Laudet V. 2004. Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat Rev Drug Discov* 3: 950–964.
- Grun F, Blumberg B. 2006. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology* 147(6 Suppl): S50–55.
- Hoffmann MF, Preissner SC, Nickel J, Dunkel M, Preissner R, Preissner S. 2014. The transformer database: biotransformation of xenobiotics. *Nucleic Acids Res* 42: D1113–1117.
- Hoover R, Hyer M, Pfeiffer R, Adán E, Bond B, Cheville A, Colton T, Hartge P, Hatch P, Herbst A, Karlan B, Kaufman R, Noller K, Palmer J, Robboy S, Saal R, Strohsnitter W, Titus-Ernstoff L, Troisi R. 2011. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 365: 1304–1314.
- Inhorn MC, Patrizio P. 2015. Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update* 21: 411–426.
- Janesick A, Blumberg B. 2011. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Research, Part C: Embryo Today Reviews* 93: 34–50.
- Joint FAO/WHO meeting on Pesticide Residues Geneva, Switzerland, 9-13 May, 2016. Disponible en: http://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/jmpr/en/
- Kang HJ, Hong YB, Kim HJ, Yi YW, Nath RG, Chang YS, Cho HC, Bae I. 2011. A novel in vitro pancreatic carcinogenesis model. *Toxicol Lett* 202: 15–22.
- Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JWW. 2008. Recent trends of cancer in Europe: A combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 44: 1345–1389.
- Khetan SK. *Endocrine disruptors in the environment*. John Wiley & Sons, Inc: New Jersey. 2014.
- Klaassen CD, Aleksunes LM. 2010. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation. *Pharmacol Rev* 62: 1–96.
- Klenke U, Constantin S, Wray S. 2016. BPA directly decreases GnRH neuronal activity via noncanonical pathway. *Endocrinology* 157: 1980–1990.
- Kortenkamp A, Faust M. 2010. Combined exposures to anti-androgenic chemicals: steps towards cumulative risk assessment. *Inter J Andrology* 33: 463–472.
- Kortenkamp A, Martin O, Faust M, Evans R, McKinlay R, Orton F, Rosivatz E. 2011. State of the art assessment of endocrine disruptors. Final report. European Commission, Directorate-General for the Environment (Project Contract No. 070307/2009/550687/SER/D3).
- Kortenkamp A. 2007. Ten years of mixing cocktails: A review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environmental Health Perspectives* 115: 98–105.
- Landrigan PJ, Goldman LR. 2011. Children's vulnerability to toxic chemicals: a challenge and opportunity to strengthen health and environmental policy. *Health Affairs* 30(5): 842–850.
- Leclercq G. 2002. Molecular forms of the estrogen receptor in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 80: 259–272.
- Lee DH, Steffes MW, Sjodin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR. 2011. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance

- among people free of diabetes. *PLoS One* 6: 1–9.
- Li H, Wang H. 2010. Activation of xenobiotic receptors: driving into the nucleus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 6(4): 409–426.
- Li Y, Lu J, Paxton JW. 2012. The role of ABC and SLC transporters in the pharmacokinetics of dietary and herbal phytochemicals and their interactions with xenobiotics. *Curr Drug Metab* 13: 624–639.
- Li Y, Luh CJ, Burns KA, Arao Y, Jiang Z, Teng CT, Tice RR, Korach KS. 2013. Endocrine-disrupting chemicals (EDCs): in vitro mechanism of estrogenic activation and differential effects on ER target genes. *Enviro Health Perspect* 121: 459–466.
- Linkov I, Loney D, Cormier S, Satterstrom FK, Bridges T. 2009. Weight-of-evidence evaluation in environmental assessment: review of qualitative and quantitative approaches. *Sci Total Environ* 407: 5199–5205.
- Marx C, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA, Bornstein SR. 1998. Regulation of adrenocortical function by cytokines-relevance for immunoendocrine interaction. *Hormone and Metabolic Research* 30: 416–420.
- Melmed S, Williams RH. *Williams textbook of Endocrinology*. Elsevier/Saunders: Philadelphia, PA. 2011.
- Miller WR, Sharpe RM. 1998. Environmental oestrogens and human reproductive cancers. *Endocrine-related Cancer* 5: 69–96.
- Miquel Porta, Duk-Hee Lee. 2012. Review of the science linking chemical exposures to the human risk of obesity and diabetes. CHEM Trust. Disponible en: http://n21.press/wp-content/uploads/2015/11/20120320_chemie_diabetes_report.pdf
- Muller P. Nobel Lectures. *Physiology/Medicine 1942/1962*. Elsevier Publishing Co.: Amsterdam. 1964.
- NTP (National Toxicology Program). Report on carcinogens. Twelfth edition. U.S. Department of Health and Human Services. 2011.
- Olea N, Olea-Serrano MF. 1996. Estrogens and the environment. *Cancer Prevention J* 5: 1–6.
- Owens JW, Chaney JG. 2005. Weighing the results of differing 'low dose' studies of the mouse prostate by Nagel, Cagen, and Ashby: quantification of experimental power and statistical results. *Reg Toxicol Pharmacol* 43: 194–202.
- Prins GS, Tang WY, Belmonte J, Ho SM. 2008. Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 102: 134–138.
- Romano DM. 2012. *Disruptores endocrinos: Nuevas respuestas para nuevos retos*. Editado por el Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud (ISTAS). European Environment and Health Initiative (EEHI).
- Russo IH, Russo J. 1998. Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 3: 49–61.
- Russo J, Russo IH. 2006. The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 102: 89–96.
- Saeed M, Rogan E, Cavalieri E. 2009. Mechanism of metabolic activation and DNA adduct formation by the human carcinogen diethylstilbestrol: the defining link to natural estrogens. *Int J Cancer* 124: 1276–1284.
- Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC. 2003. Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environ Health Perspectives* 111: 357–376.
- Shanle EK, Xu W. 2011. Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identification and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol* 24: 6–19.
- Shimada T. 2006. Xenobiotic-metabolizing enzymes involved in activation and detoxification of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons. *Drug Metab Pharmacokinet* 21: 257–276.
- Shuyana D, Núñez P. 2017. Efectos del bisfenol A en la reproducción femenina. *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica* 4: 52–58.

- Skakkebaek NE, Toppari J, Söder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M. 2011. The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *J Clin Endocrinol Metabol* 96(10): 3056–3058.
- Soltysik K, Czekaj P. 2013. Membrane estrogen receptors - is it an alternative way of estrogen action?. *J Physiol Pharmacol* 64: 129–142.
- Sonich-Mullin C, Fielder R, Wiltse J, Baetcke K, Dempsey J, Fenner-m Crisp P, Grant D, Hartley M, Knaap A, Kroese D, Mangelsdorf I, Meek E, Rice JM, Younes M. 2001. IPCS conceptual framework for evaluating a mode of action for chemical carcinogenesis. *Regul Toxicol Pharmacol* 34: 146–152.
- Tabb MM, Blumberg B. 2006. New modes of action for endocrine disrupting chemicals. *Molecular Endocrinol* 20: 475–482.
- Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. 2012. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Rev* 33: 378–455.
- Vega A, Baptissart M, Caira F, Brugnion F, Lobaccaro JM, Volle DH. 2012. Epigenetic: a molecular link between testicular cancer and environmental exposures. *Front Endocrinol (Lausanne)* 3: 150–162.
- Watson CS, Hu G, Paulucci-Holthauzen AA. 2013. Rapid actions of xenoestrogens disrupt normal estrogenic signaling. *Steroids* 121: 352–358.
- WHO. 2011. Global status report on noncommunicable diseases, World Health Organization. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf
- WHO/UNEP. 2012. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals. An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme and World Health Organization. Edited by Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT.
- Woodruff TJ, Axelrad DA, Kyle AD, Nweke O, Miller GG, Hurley BJ. 2004. Trends in environmentally related childhood illnesses. *Pediatrics* 113(4 Suppl): 1133–1140.
- Woodruff TJ, Sutton P. 2010. Pulling back the curtain: improving reviews in environmental health. *Environ Health Perspectives* 118: a326–a327.
- Woodruff TK, Walker CL. 2008. Fetal and early postnatal environmental exposures and reproductive health effects in the female. *Fertility and Sterility* 89(2 Suppl): e47–51.

Recibido: 22 -08-2017
Aceptado: 29 -10-2017