

# Nuevos disruptores endocrinos: su importancia en la población pediátrica

ALEJANDRO ROMÁN GONZÁLEZ<sup>1</sup> JUAN MANUEL ALFARO VELÁSQUEZ<sup>2</sup>

## RESUMEN

**L**OS CAMBIOS DE NUESTRO HÁBITAT en los últimos 40 años han generado contactos frecuentes con sustancias químicas tanto naturales como sintéticas que funcionan como disruptores endocrinos; son ejemplos los pesticidas ampliamente usados tras la introducción del DDT, los derivados petroquímicos en la industria del plástico, las medicinas sintéticas, y el volumen creciente de artículos de vestuario, aseo, cosmética y transporte. En cada uno de los grupos anotados hay señales de actividad de algún disruptor endocrino sea directamente o a través de sus derivados.

La controversia inicial se centró principalmente en los compuestos químicamente similares a los estrógenos y en todos aquellos con actividad antiandrógenos o antitiroidea, debido a que se sospechaba que dañaban el ADN; recientemente se han estudiado otros compuestos y condiciones de vida que no lesionan el genoma pero sí interactúan con enzimas y sus metabolitos.

Entre los efectos potenciales de estas sustancias cabe mencionar los siguientes: anomalías intrauterinas por daños del tejido fetal en formación; cambios del

.....  
<sup>1</sup> Estudiante de noveno semestre de Medicina, Universidad de Antioquia, Grupo Endocrinología y Metabolismo

<sup>2</sup> Pediatra Endocrinólogo, Profesor de Pediatría, Universidad de Antioquia, Grupo Endocrinología y Metabolismo

Correspondencia: Juan Manuel Alfaro alfarojm@yahoo.com. Teléfono: 2637885. Departamento de Pediatría-Universidad de Antioquia

Recibido: mayo 16 de 2005  
Aceptado: agosto 03 de 2005

fenotipo genital al nacer y diversas manifestaciones clínicas durante la adolescencia; además, no pueden perderse de vista los efectos sobre las generaciones futuras.

Los disruptores endocrinos son compuestos que pueden modular tanto la expresión endocrina e inmune del afectado como la homeostasis, la reproducción, el desarrollo y el comportamiento y tienen efectos sobre los tejidos reproductivos masculino y femenino, la fertilidad, la función tiroidea y el sistema nervioso central.

## **PALABRAS CLAVE**

DISRUPTORES ENDOCRINOS

ESTRÓGENOS

XENOBIÓTICOS

## **SUMMARY**

### **NEW ENDOCRINE DISRUPTORS: THEIR IMPORTANCE IN PEDIATRIC POPULATION**

Changes in the environment that have taken place during the last 40 years have generated frequent contacts with natural and synthetic chemical products with potential endocrine-disrupting roles; among them: the intensive use of pesticides after the introduction of DDT, the petrochemical derivatives of the plastic industry, the synthetic medicines and the growing market of clothes, cleaning products, cosmetics and motor vehicles. In every one of these groups there are signals of an endocrine-disrupting activity, whether direct or indirect.

Initial controversy dealt with products chemically similar to estrogens and with those with

antiandrogenic and antithyroid activity because of their suspected harmful activity on DNA; more recently, new substances and life conditions have been introduced in the list of endocrine disruptors; although such substances do not damage the genome, they interact in inappropriate ways with enzymes and their metabolic pathways.

Among the potential harmful effects of these substances the following should be emphasized: intrauterine abnormalities due to damage of fetal tissues, changes of genital phenotype, several clinical manifestations during adolescence and potential effects on future generations.

Finally, there are substances that can modulate the endocrine and immune expressions of individuals as well as homeostasis, reproduction, development and behavior; they have effects on reproductive tissues, both male and female, fertility, thyroid function and the central nervous system.

## **KEY WORDS**

ENDOCRINE DISRUPTORS

ESTROGEN

XENOBIOTIC

## **ALGUNOS ANTECEDENTES HISTÓRICOS**

**En 1936**, Dodds y Lawson publicaron en Nature la primera demostración en ratas de cómo los compuestos químicos relacionados con el anillo ciclo-pentano-perhidro- fenantrénico tienen características de hormonas sexuales con una acción estrogénica poderosa, por lo que hacen incrementar el peso uterino y transforman el epitelio vaginal

de estos animales.<sup>1</sup> De tal manera abrieron la era de los estrógenos sintéticos exógenos; Dodds fue galardonado con el premio Nobel de medicina y generó las primeras investigaciones con la molécula dietilestilbestrol (DES).

El DES se introdujo para uso en seres humanos en 1950; su posterior retiro en 1970 tras relacionarlo con defectos mullerianos en las hijas de pacientes tratadas con esa droga durante el embarazo, evidenció la existencia de los disruptores endocrinos. Una década más tarde, en los hijos varones de madres que habían recibido DES se reportó un número mayor de casos de criptorquidia, hipospadias, anomalías testiculares y estenosis del meato uretral, entre otras anomalías. En este grupo específico se encontró como denominador común la relación de esta molécula con el efecto estrogénico que inducía.<sup>2-6</sup>

A partir de la descripción del efecto estrogénico del DES se ha ido haciendo mayor claridad acerca de la presencia de los disruptores endocrinos en la vida diaria de los seres humanos y hoy se conoce un número considerable de compuestos con dicha acción. En 1976 se produjo un accidente industrial en Seveso (Italia),<sup>7</sup> que liberó a la atmósfera una cantidad importante de 2,3,7,8-TCDD, conocido como dioxina, lo que llevó a la evacuación de unas 700 personas, ocasionó la muerte de un gran número de animales y dio origen en seres humanos a anomalías cutáneas y genéticas así como a varios tipos de cáncer.<sup>8</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

**SE REALIZÓ UNA BÚSQUEDA EN MEDLINE**, restringida a publicaciones realizadas entre los años 2000 y 2005; se cruzaron los términos Endocrine y Disruptor; se buscaron también las referencias bibliográficas de las revisiones ya realizadas sobre el tema y se consultó con especialistas del área

sobre trabajos importantes llevados a cabo acerca de este tópico.

## DEFINICIÓN

**Disruptor endocrino** es toda sustancia química exógena con actividad hormonal, con capacidad de alterar la homeostasis endocrina por similitud, por afinidad hormonal, por antagonismo, por interferencia fisiológica o por modificación de receptores específicos,<sup>6</sup> que ocasione efectos adversos a la salud del organismo intacto o a su proge-  
nie,<sup>8-10</sup> su acción se ejerce sobre el feto in útero (impacto fetal propio) y sobre la descendencia del caso afectado.<sup>2-4,6</sup>

La actividad de los disruptores endocrinos se puede caracterizar en endocrinología pediátrica de cuatro maneras fundamentales:

1. Anomalía temprana en la diferenciación de las células germinales fetales con expresión neonatal y postpuberal.
2. Exposición durante períodos críticos del desarrollo como la peripubertad.
3. Efecto potencial sobre el desarrollo y la expresión del tejido reproductor en ambos sexos.
4. Potencial carcinogénico.

Desde el punto de vista pediátrico son muy importantes los tres primeros eventos, debido a que los niños están expuestos con frecuencia a agentes farmacéuticos, a promotores del crecimiento, a pesticidas, a cosméticos, a nuevos productos químicos industriales, a compuestos genéticamente modificados (semillas), a aditivos en los alimentos y a contaminantes de los alimentos y del agua.

## PATOGENIA

**EN LA TABLA Nº 1 SE CITAN** algunos de los más de 560 disruptores endocrinos conocidos; estos compuestos -con acciones estrogénica, androgénica, antiandrogénica o combinaciones de ellas- comprenden: los bisfenoles-A (de amplio uso odontológico desde 1962);<sup>11</sup> los alquilfenoles etoxilatos, las dioxinas (efecto antitiroideo), ciertos pesticidas y los ftalatos; se encuentran en la polución medioambiental no solo como subproductos de la incineración de hidrocarburos clorados sino también de pesticidas, cosméticos, solventes y plásticos, o de la fabricación del papel, la metalurgia, los productos de higiene dental<sup>12</sup> y los vehículos.<sup>13-15</sup>

Si bien hay dificultades para precisar en los niños las variables que intervienen en la acción de estas sustancias (dosis, tiempo de exposición y susceptibilidad individual o genética), sí se reconoce la importancia de su contacto con compuestos xenobióticos, con fitoestrógenos y con micoestrógenos o sus productos de degradación durante los períodos críticos del desarrollo, como la vida intrauterina, la etapa fértil de los padres y, en particular, en la peripubertad, época durante la cual está demostrada una alta labilidad a la toxicidad por organoclorados.<sup>2,13,16</sup>

Situaciones recientes como el menor número de nacimientos de varones (particularmente en Europa), la baja calidad del semen, las mutaciones somáticas del gen regulador sexual del cromosoma Y (SRY, por su sigla en inglés), los determinantes genéticos sexuales que impactan al cromosoma Y, la insuficiente producción de andrógenos que resulta en la feminización del feto masculino (criptorquidia e hipospadias), y en general las anomalías producidas por un desequilibrio hormonal,<sup>14,15</sup> se han convertido en materia de investigación. Particular énfasis se hace en los elevados niveles de agentes medioambientales con efecto estrogénico como responsables de la alteración de

los ejes hipófiso-gonadales; de compuestos con clara acción antiandrogénica, de sustancias con capacidad antitiroidea y de daños directos al ADN.<sup>13-15, 17-19</sup> Los xenobióticos (sustancias químicas artificiales o naturales ajenas al cuerpo, por ejemplo: medicamentos, productos industriales, pesticidas, contaminantes, alcaloides, metabolitos secundarios de alguna plantas y toxinas derivadas de hongos, plantas o animales) afectan la integridad del ADN en el que se acumulan daños sucesivos y se generan errores durante la replicación (mutaciones irreversibles).<sup>20</sup> Estas alteraciones se pueden deber tanto a las sustancias mismas como a los subproductos resultantes de su biotransformación.

Los disruptores endocrinos son capaces de influenciar las acciones hormonales por dos mecanismos fundamentales: el primero de ellos es afectar el papel de los esteroides endógenos por interacción directa con los receptores de estrógenos y de andrógenos ubicados en la membrana o en el núcleo, bien sea de manera agonista o antagonista; el segundo es modificar los niveles de hormonas sexuales o de sus receptores como consecuencia de acciones sobre sus vías metabólicas. Estos compuestos pueden causar anomalías del desarrollo y de la reproducción por alguno de los siguientes mecanismos:<sup>6,21</sup>

1. Por mutaciones que dan lugar a enzimas disfuncionales.
2. Por biotransformación o generación de nuevos compuestos xenobióticos que interactúan con los procesos enzimáticos; por ejemplo: con la familia citocromo P450, con la 5-alfa-reductasa, con las sulfotransferasas y con las sulfatasas, entre otras, generando cambios en ellas.<sup>21,22</sup>
3. Por la generación de intermediarios o nuevas moléculas (por ejemplo, las acetiladas o glucuronizadas), capaces por sí solas de ejercer actividad genotóxica o antagónica enzimática (acciones mimetizantes androgénica y estrogénica).

**Tabla Nº 1**  
**SUSTANCIAS QUE INTERFIEREN CON EL SISTEMA ENDOCRINO HUMANO Y DE PROBABLE CONTACTO INFANTIL**

	<b>COMPUESTO</b>	<b>ACTIVIDAD</b>
1	Bisfenol A	Sintéticos - plásticos (juegos) - jeringas. Equipos médicos y material odontológico.
2	Dioxinas	Combustión
3	Clozolinato	Agricultura - Pesticida
4 - 6	Compuestos con zinc, manganeso y mercurio DDT, 1,2 dibromo - 3 - cloropropano,	
7 - 10	Dieldrín, Endosulfán	Agricultura - Pesticidas
11	Ftalatos	Sintéticos - plásticos (juegos) - Jeringas Equipos médicos
12	Hexaclorohexano	Agricultura - Pesticida
13	Hidroxitolueno	Agricultura - Pesticida
14	Hidroxianisol butilado	Contacto con productos alimenticios
15	Iprodione	Agricultura - Pesticida
16	PCDD	Derivados de la combustión
17	Pentilfenol	Derivado de la combustión
18	Triacil-fosfatos	Sintéticos - plásticos (juegos) - Jeringas Equipos médicos
19	Triazole	Agricultura - Pesticida
20	Tricresil- fosfatos	Sintéticos - plásticos (juegos) - jeringas Equipos médicos
21	Vinclozolina	Agricultura - Fungicida - antagonista de los andrógenos
22	Metil-testosterona (Xenobiótico)	Andrógeno sintético - inhibidor de la aromatasa y de la 5 alfa-reductasa
23	Flutamida (Xenobiótico)	Antiandrógeno no esteroideo
24	Clomifeno (Xenobiótico)	Antiestrógeno
25	Finasteride (Xenobiótico)	Inhibidor de la 5 alfa reductasa
26	Letrozole (Xenobiótico)	Inhibidor selectivo y no esteroideo de la aromatasa
27	Emate (Xenobiótico)	Inhibidor de la sulfatasa
28	Ketoconazol (Xenobiótico)	Antimicótico (acción p 450)

4. Por la generación de microambientes que inducen variaciones en la susceptibilidad a ciertos agentes tóxicos o a carcinógenos medioambientales.
5. Una vez producida la exposición directa al carcinógeno ambiental o a su metabolito (por ejemplo, a hidrocarburos aromáticos derivados de la combustión del tabaco), se generan en las células participantes intermediarios activos capaces de ocasionar mutaciones.

La epidemia de obesidad ha generado la propuesta de que puede haber asociación etiológica entre la exposición uterina a ciertos compuestos químicos y la obesidad postnatal;<sup>23</sup> en ratas, la exposición prenatal a nicotina, por ejemplo, se ha comportado como disruptor endocrino con efectos colinérgico y anticolinérgico que pueden asociarse a la velocidad con que ganan peso, estableciendo así un nexo entre su obesidad y algunas toxinas. Desde esta perspectiva, se cree que nuevos disruptores endocrinos intrauterinos actúan alterando no solo los mecanismos hormonales que controlan el peso sino también la sensibilidad a los neurotransmisores.

## EVIDENCIAS

**Estos son** algunos de los hallazgos de la literatura que ilustran la conexión epidemiológica entre los disruptores y alteraciones endocrinas en la infancia: entre 1999 y 2000, el Sistema Nacional de Estadísticas en Salud de Brasil (DATASUS) publicó un informe sobre el probable impacto de los disruptores endocrinos en 11 estados consumidores de pesticidas, como parte de las estadísticas de infertilidad, al reconocer en los descendientes de los individuos expuestos una mayor frecuencia de criptorquidia y cáncer testicular como aparecía informado de tiempo atrás en la literatura euro-

pea.<sup>24</sup> A este respecto se señala a los ftalatos como los principales compuestos responsables.<sup>25</sup> Hay evidencia de que estos químicos, de amplio uso en la industria del plástico, los solventes y los cosméticos, pueden generar, tras ser administrados a mujeres gestantes, anomalías del desarrollo fetal como reducción de la distancia anogenital, retención de los pezones, pene hendido, hipospadias y criptorquidia; esta gama de defectos está relacionada con subvirilización de las estructuras Wolffianas sin que medie una acción verdaderamente antiandrogénica sino una reducción de la síntesis de testosterona testicular fetal. A esta condición se la denominó recientemente síndrome de disgenesia testicular.<sup>26</sup>

En 1976 se destacó el hecho de que tales sucesos podrían haber resultado de compuestos de naturaleza estrogénica derivados del contacto con pesticidas: hay relación etiológica directa entre ellos y la tríada de carcinoma testicular *in situ*, mayor prevalencia de criptorquidia e hipospadias y menor frecuencia de recién nacidos varones;<sup>4</sup> las madres de estos pacientes tuvieron exposición a pesticidas como el hexaclorobenceno y el heptacloroepóxido; esta posibilidad fue demostrada luego del accidente de Seveso (Italia), donde un grupo importante de mujeres menores de 19 años tuvo grave exposición a dioxinas con efectos deletéreos conocidos.<sup>27-29</sup>

Las dioxinas se unen por afinidad altamente específica a receptores proteicos citoplasmáticos del grupo aril-hidrocarbono (Ah), que están presentes durante la organogénesis en muchos tejidos, e interfieren con secuencias bioquímicas: alteran la comunicación celular y la organización funcional de los tejidos, inducen disminución del número de receptores para glucocorticoides hepáticos y perturban la acción de varios factores de crecimiento, especialmente por interacción con sus receptores y con las secuencias de señalización.

A partir de 1993 aumentó el número de publicaciones referentes a una mayor incidencia de endometriosis tras la exposición a dioxinas; a varias alteraciones en la homeostasis tiroidea tras la exposición a insecticidas clorados y a probables efectos neuroendocrinos en los hijos de madres expuestas a estrógenos durante la gestación (particularmente el compuesto bisfenol A). Algunos plantean la hipótesis del DES in útero como agente etiológico, en tanto que otros (en el caso de los trastornos tiroideos) argumentan la inhibición competitiva de la unión de la T4 a alguno de sus transportadores plasmáticos. Desde esa misma época se ha demostrado que la exposición a pesticidas clorados genera hipotiroidismo en ratas, lo que en humanos se ha correlacionado con bajos niveles plasmáticos de hormonas tiroideas en la madre y elevados niveles de TSH durante los primeros días de vida en el recién nacido, posiblemente dependientes de una potente inhibición competitiva de estos pesticidas con la unión de la T4 con su proteína transportadora transtiretina.<sup>30-33</sup>

Entre las consecuencias tempranas de estos mismos disruptores endocrinos pueden citarse: algún grado de retardo mental, pobre memoria de reconocimiento visual, dificultades neurocomportamentales y bajos puntajes de IQ en los recién nacidos cuyas madres se expusieron durante la gestación a aceites de pescado o a arroz contaminados con dioxinas; durante la vida fetal y la postnatal del ser humano son trascendentales la migración y la mielinización de las neuronas en áreas específicas como el hipocampo y la corteza cerebral y el contacto con tales pesticidas limita su desarrollo induciendo la muerte celular y por lo tanto una reducción permanente en el número total de células del área; esto puede explicar las alteraciones neurológicas mencionadas.

Band y colaboradores<sup>4</sup> al evaluar el efecto antiestrogénico y particularmente el antecedente carcinógeno del tabaquismo en mujeres menores de 75 años con cáncer de mama, encontraron que

estas pacientes tuvieron mayor consumo de tal contaminante a una edad de rápida proliferación celular en la glándula mamaria, en este caso, cuando eran adolescentes nulíparas menores de 16 años; para esta situación específica, se acepta que los hidrocarburos aromáticos policíclicos al ser metabolizados por las células epiteliales de la glándula mamaria generan directamente mutaciones.<sup>4</sup>

Durante el último lustro se aclaró la acción disruptora estrogénica del bisfenol A:<sup>34-36</sup> en primer lugar, en presencia de insulina estimula la diferenciación de las células 3T3-L1 (fibroblastos del ratón) hacia adipocitos, comportándose como catalizador de compuestos que, al operar como potenciadores, llevan a que la diferenciación celular se haga más compleja en el tejido adiposo (por ejemplo el 4-nonilfenol, compuesto químico medioambiental con carácter estrogénico que se encuentra en plásticos, surfactantes y pinturas); desde esta perspectiva, son compuestos químicos que logran influenciar el potencial de crecimiento de los preadipocitos lo cual tiene enormes implicaciones en la obesidad y su control.<sup>37</sup> En segundo lugar, algunos bisfenoles o sus derivados (por ejemplo compuestos para el recubrimiento plástico interior de los envases de estaño y resinas odontológicas) se han relacionado con el desarrollo puberal precoz que se ha observado en las hijas de madres expuestas in útero a la contaminación accidental de la cadena alimentaria del lago Míchigan en 1973,<sup>38</sup> situación en la cual más de 4.000 mujeres consumieron productos lácteos y otros alimentos contaminados con bisfenoles polibrominados mientras gestaban o lactaban a sus hijas.<sup>39</sup> En apoyo de esta relación se ha demostrado en roedores que tales compuestos pasan la placenta y se unen a la alfafetoproteína afectando el desarrollo neonatal, lo que en humanos puede ser reproducido al medir la relación entre los lípidos plasmáticos de la madre y su contenido en el cordón umbilical neonatal. Por último, en niñas de 3 meses de edad afectadas por el citado accidente de Míchigan se encontraron, entre otros efectos,

descenso del peso uterino muy en relación con el incremento de la síntesis de ADN intraepitelial glandular, aumento de la expresión de receptores estrogénicos alfa, modificación en la relación de estos en la hipófisis y el hipotálamo, y tendencia precoz hacia conductas sexuales típicamente femeninas.

El compuesto más controvertido recientemente como disruptor endocrino después de la revolución química de los pesticidas y de los xenoestrógenos es la soya (fitoestrógeno natural cuyo consumo mayor de 60 gramos diarios aporta tal cantidad de isoflavonas que prolonga la fase folicular del ciclo menstrual); sin embargo, el desarrollo más reciente es considerar la obesidad infantil como efecto de los disruptores endocrinos.<sup>23</sup>

El listado de fitoestrógenos naturales se ha ampliado por el aumento en el consumo de alimentos de origen vegetal (plantas que fijan nitrógeno como el trébol, las lentejas, la soya, el centeno, la linaza y el lúpulo); particular interés tiene el fitoestrógeno genistein, de alto contenido en la soya, puesto que se le ha reconocido un papel estimulador en la proliferación celular luego de unirse al receptor de estrógenos, por lo que adquiere protagonismo en los períodos de diferenciación crítica como la peripubertad y el período neonatal.<sup>22</sup> En ratones jóvenes y adultos expuestos a genistein a dosis semejantes a las encontradas en los alimentos infantiles a base de soya, se generaron no solo anomalías tímicas e inmunológicas, sino también, capacidad carcinógena cuando tal contacto había tenido lugar durante los períodos críticos de la diferenciación de sus órganos.<sup>40</sup>

Desde 1950 se reportó que el consumo de alimentos a base de leche de soya generaba bocio en niños con inadecuado consumo de yodo; hoy en día se sabe que tal asociación depende de la actividad endocrina del genistein (isoflavona de la soya) so-

bre los receptores de estrógenos tras inhibir la enzima peroxidasa.<sup>41</sup>

Finalmente, se debe señalar la importancia del impacto de los disruptores endocrinos sobre las próximas generaciones<sup>42</sup> por los mecanismos de expresión génica; la Organización Mundial de la Salud venía citándolos, especialmente si se trataba de compuestos con actividad estrogénica, particularmente con el efecto directo sobre la diferenciación y fisiología de las células grasas, sobre su metabolismo y sobre las alteraciones en las vías que controlan el tejido adiposo desde los puntos de vista hormonal y neurológico. Es evidente que durante la diferenciación celular de los precursores del tejido adiposo intervienen receptores estrogénicos.

Dada la probable extensión en el accionar de los DE a los ejes endocrinos clásicos (ejes con retroalimentación al cerebro, la pituitaria, las gónadas y la tiroides, entre otros), desde el año 2000 se está adelantando un estudio epidemiológico prospectivo de seguimiento a 100.000 niños de los Estados Unidos, desde la época gestacional hasta cuando tengan 21 años de edad, asumiendo que la sociedad estadounidense se expone a no menos de 85.000 productos químicos sintéticos, la mayoría desarrollados después de la Segunda Guerra Mundial.<sup>42</sup>

Se acepta que los organismos en desarrollo son más susceptibles a la acción de los DE, lo cual convierte a los niños y adolescentes en el blanco principal del riesgo cuando se exponen a nuevos agentes de naturaleza ambiental.

Seguidamente se presentan los disruptores endocrinos más referenciados que pueden interactuar con la población pediátrica:<sup>5,12</sup>

1. Medioambientales estrogénicos (la mayoría son xenoestrógenos)

- 1.1. Químicos sintéticos:

- 1.1.1. Los agonistas del 17 alfa-etinil-estradiol (EE2-contraceptivos): compuesto que en el ambiente mantiene la actividad estrogénica, y contamina las aguas durante semanas.
  - 1.1.2. La estrona, el 17 alfa-estradiol y el 17 alfa-etinil-estradiol (grupo bisfenol A).
  - 1.1.3. Los ftalatos (productos empleados en plásticos).
- 1.2. Fitoestrógenos:
- 1.2.1. Isoflavonas
  - 1.2.2. Soya
2. Medioambientales antiandrogénicos
- 2.1. Pesticidas
3. Sustancias que interactúan con los receptores:
- 3.1. Dioxinas (combustión incompleta de las chimeneas, incineradores domésticos y tubos de escape de los vehículos); interactúan con receptores endometriales.
  - 3.2. Bifenilos policlorados (PCB) (Polychlorinated bisphenyls) derivados de las dioxinas: sus metabolitos hidroxilados tienen acción neurotóxica e interfieren con el equilibrio tiroideo, especialmente con la transtretina.
  - 3.3. Ftalatos: tienen propiedades antiandrogénicas.
4. Productos químicos que afectan la síntesis hormonal y sus metabolitos:
- 4.1. Inhibidores de la aromatasas como el fitoestrógeno enterolactona que tiene capacidad de unión al receptor alfa estrogénico.

## CONCLUSIONES

**EXISTEN** dos formas predominantes de acción de los nuevos DE:

1. Por mimetismo agonista estrogénico; interactúan con receptores en diferentes sitios de la célula -particularmente nucleares- y asumen la función de hormonas endógenas.
2. Por efectos secundarios sobre las acciones enzimáticas requeridas en el metabolismo de los esteroides sexuales o en la regulación de sus acciones.

Está ocurriendo una gran explosión del desarrollo químico y tecnológico y se desconoce la magnitud de su impacto sobre la salud, especialmente en el sistema endocrino; tal situación podría estar ligada al aumento de la incidencia de múltiples enfermedades de variada etiopatogenia como la diabetes mellitus, la obesidad, las enfermedades autoinmunes y el cáncer. Es importante que la comunidad científica y las autoridades de salud pública se interesen en la presencia y los efectos de estos compuestos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DODDS EC, LAWSON W. Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* 1936; 137: 996.
2. CHARNLEY G. Pesticide exposures and children's risk tradeoffs. *Environ Health Perspect* 2003; 111: A688.
3. SCHETTLER T. Corn and corn-derived products. Sources of endocrine disruptors. *Environ Health Perspect* 2003; 111: A691.
4. BAND PR, LE ND, FANG R, DESCHAMPS M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 2002; 360: 1.044-1.049.

5. EERTMANS F, DHOOGHE W, STUYVAERT S, COMHAIRE F. Endocrine disruptors: effects on male fertility and screening tools for their assessment. *Toxicology in vitro* 2003; 17: 515-524.
6. European Commission (UK). European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife, 2-4 December 1996. Weybridge: Report of Proceedings; 1996.
7. COMMONER B. Seveso: the tragedy lingers on. *Clin Toxicol* 1977; 11: 479-482.
8. COLBORN T, CLEMENT C. Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection. 1a ed. Princeton (NJ): Princeton Scientific Publishing; 1992.
9. AMARAL-MENDES JJ. The endocrine disruptors: a major medical challenge. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 781-788.
10. BIRNBAUM LS, FENTON SE. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 389-394.
11. SAFE S. Bisphenol A and related endocrine disruptors. *Toxicol Sci* 2000; 56: 251-252.
12. COELHO AJ. Endocrine disruptors and dental materials: health implications associated with their use in Brazil. *Cad Saude Publica* 2002; 18: 505-509.
13. ALLERA A, LO S, KING I, STEGLICH F, KLINMULLER D. Impact of androgenic/antiandrogenic compound (AAC) on human sex steroid metabolizing key enzymes. *Toxicology* 2004; 205: 75-85.
14. GELBEKE HP, KAYSER M, POOLE A. OECD test strategies and methods for endocrine disruptors. *Toxicology* 2004; 205: 17-25.
15. SCHLUMPF M, SCHMID P, DURRER S, CONSCIENCE M, MAERKEL K, HENSELER M, et al. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters. An update. *Toxicology* 2004; 205: 113-122.
16. DALVIE MA, MYERS JE, LOU-THOMPSON M, DYER S, ROBINS TG, OMAR S, et al. The hormonal effects of long-term DDT exposure on malaria vector-control workers in Limpopo province, South Africa. *Environ Res* 2004; 96: 9-19.
17. TOPPARI J, HAAVISTO AM, ALANEN M. Changes in male reproductive health and effects of endocrine disruptors in Scandinavian countries. *Cad Saude Publica* 2002; 18: 413-420.
18. PASQUALOTTO FF, LUCON AM, SOBREIRO BP, PASQUALOTTO EB, ARAP S. Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004; 59: 375-388.
19. MARKEY CM, RUBIN BS, SOTO AM, SONNENSCHNEIN C. Endocrine disruptors: from Wingspread to environmental developmental biology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 83: 235-244.
20. BRIDGES JW, BRIDGES O. Integrated risk assessment and endocrine disruptors. *Toxicology* 2004; 205: 11-15.
21. FISHER JS. Are all EDC effects mediated via steroid hormone receptors? *Toxicology* 2004; 205: 33-41.
22. JACOBS MN, LEWIS DF. Steroid hormone receptors and dietary ligands: a selected review. *Proc Nutr Soc* 2002; 61:105-122.
23. HEINDEL JJ. Endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Toxicol Sci* 2003; 76: 247-249.
24. DICH J, WIKLUND K, HOLM LE. Testicular cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Scand J Work Environ Health* 1996; 22: 66
25. GRAY LE JR. Xenoendocrine disruptors: laboratory studies on male reproductive effects. *Toxicol Lett* 1998; 102-103: 331-335.
26. BOISEN KA, MAIN KM, RAJPERT DE, MEYTS E, SKAKKEBAEK NE. Are male reproductive disorders a common entity? The testicular dysgenesis syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2001; 948: 90-99.
27. CRISP TM, CLEGG ED, COOPER RL, WOOD WP, ANDERSON DG, BAETCKE KP, et al. Environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. *Environ Health Perspect* 1998; 106 (Suppl 1): 11-56.
28. ESKENAZI B, MOCARELLI P, WARNER M, SAMUELS S, VERCELLINI P, OLIVE D, et al. Serum dioxin con-

- centrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 629-634.
29. WARNER M, ESKENAZI B, MOCARELLI P, GERTHOUX PM, SAMUELS S, NEEDHAM L, et al. Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 625-628.
  30. CHOKSI NY, KODAVANTI PR, TILSON HA, BOOTH RG. Effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) on brain tyrosine hydroxylase activity and dopamine synthesis in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 39: 76-80.
  31. KOOPMAN-ESSEBOOM C, MORSE DC, WEISGLAS-KUPERUS N, LUTKESCHIPHOLT IJ, VAN DER PAAUW CG, TUINSTRA LG, et al. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res* 1994; 36: 468-473.
  32. SCHMUTZLER C, HAMANN I, HOFMANN PJ, KOVACS G, STEMMLER L, MENTRUP B, et al. Endocrine active compounds affect thyrotropin and thyroid hormone levels in serum as well as endpoints of thyroid hormone action in liver, heart and kidney. *Toxicology* 2004; 205: 95-102.
  33. YELLAYI S, NAAZ A, SZEWCZYKOWSKI MA, SATO T, WOODS JA, CHANG J, et al. The phytoestrogen genistein induces thymic and immune changes: a human health concern? *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 7.616-7.621.
  34. MASUNO H, IWANAMI J, KIDANI T, SAKAYAMA K, HONDA K. Bisphenol A accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Toxicol Sci* 2005; 84: 319-327.
  35. SAKURAI K, KAWAZUMA M, ADACHI T, HARIGAYA T, SAITO Y, HASHIMOTO N, et al. Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 209-214.
  36. MASUNO H, KIDANI T, SEKIYA K, SAKAYAMA K, SHIOSAKA T, YAMAMOTO H, et al. Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *J Lipid Res* 2002; 43: 676-684
  37. DAMSTRA T. Potential effects of certain persistent organic pollutants and endocrine disrupting chemicals on the health of children. *J Clin Toxicol* 2002; 40: 457-465.
  38. BLANCK HM, MARCUS M, TOLBERT PE, RUBIN C, HENDERSON AK, HERTZBERG VS, et al. Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiology* 2000; 11: 641-647.
  39. HUMPHREY HE, BUDD ML. Michigan's fisher cohort: a prospective history of exposure. *Toxicol Ind Health* 1996; 12: 499-505.
  40. KLEIN SL, WISNIEWSKI AB, MARSON AL, GLASS GE, GEARHART JP. Early exposure to genistein exerts long-lasting effects on the endocrine and immune systems in rats. *Mol Med* 2002; 8: 742-749.
  41. DOERGE DR, CHANG HC. Inactivation of thyroid peroxidase by soy isoflavones, in vitro and in vivo. *J Chromatogr Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002; 777: 269-279.
  42. LANDRIGAN P, GARG A, DROLLER DB. Assessing the effects of endocrine disruptors in the National Children's Study. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1.678-1.682.

