

## Disruptores endocrinos en reproducción

GUSTAVO GÓMEZ TABARES, MD\*; VANESSA C MORDECAY\*\*

### Introducción

La sociedad de endocrinología los define como químicos exógenos que interfieren con la función hormonal y reproductiva normal. Este efecto podría lograr ser transgeneracional e interferir con la foliculogénesis, la esteroidogénesis y la espermatogénesis.

Una amplia gama de sustancias, naturales (hormonas, fitoestrógenos como genisteína) como artificiales, que se cree que causan trastornos endocrinos, incluidos los productos farmacéuticos, dioxinas y compuestos similares a las dioxinas, policlorados, bifenilos, DDT y otros pesticidas y plastificantes como el bisfenol A.

Resulta llamativo poderlos hallar en muchos productos cotidianos, incluidos botellas de plástico, metal, latas de alimentos, detergentes, retardantes de llama, alimentos, juguetes, cosméticos y pesticidas.<sup>5</sup>

La exposición humana a disruptores endocrinos (DEs) se produce por ingestión de alimentos, polvo y agua, por inhalación de gases y partículas en el aire y a través de la piel. Los DEs también se pueden transferir de la mujer embarazada al feto en desarrollo a través de la placenta, y al niño a través de la leche materna. Madres embarazadas y niños son las poblaciones más vulnerables, y el efecto de las exposiciones puede no ser evidente hasta pasados los años.<sup>2</sup>

La exposición a DEs en el útero pueden alterar el crecimiento de las glándulas mamarias y la edad de inicio de la pubertad de la descendencia muchos años luego.

Los hidrocarburos clorinados pueden actuar como disruptores endocrinos en animales de

laboratorio, vida silvestre y en algunos humanos específicos.

El diclodifeniltricloroetano DDT, tiene efectos estrogénicos y antiandrogénicos, nació en la segunda guerra mundial cuando se usó como un insecticida agrícola para combatir la malaria y el tifo propagado por los zancudos en la población civil y militar. Su efecto acumulativo se vio inicialmente en los cocodrilos del lago Apopka en Florida con penes pequeños, baja testosterona y estructura gonadal anormal. Luego en peces en los Grandes Lagos se encontraron tiroidea agrandadas y anomalías reproductivas relacionadas con bifenilos policlorinados PCBs, de los cuales no se conocen orígenes naturales y si en compuestos clorinados usados en lubricante refrigerante en transformadores, capacitadores y otros equipos eléctricos

Las isoflavonas encontradas en los compuestos de soya se unen débilmente a los estrógenos y producen aumento prematura de los senos en niñas y disregulan la actividad tiroidea con deficiencia de yodo y alteraciones de desarrollo físico.<sup>38</sup>

Ftalatos encontrados en plásticos y químicos en muchos cosméticos y productos de belleza de manera similar imitan el estrógeno causando alteraciones hormonales y físicas del crecimiento.

### Definición

Los disruptores endocrinos son sustancias químicas exógenas o mezclas de compuestos que interfieren con cualquier aspecto de la acción hormonal responsable del mantenimiento de la

\* Ginecólogo Endocrinólogo. Profesor titular y distinguido, Universidad del Valle. Profesor hora Cátedra, Universidad del Valle, Universidad Libre, Cali, Colombia.

\*\* Residente rotante, Departamento OB-GIN. Sección Endocrino-Ginecológica. Universidad del Valle.

homeostasis y la regulación de los procesos de desarrollo. Figura 1.

### Mecanismo de acción de los disruptores endocrinos

La acción clásica con respecto al sistema reproductivo implica la interferencia de los DEs con la unión de hormonas al receptor correspon-

diente, en particular el receptor de andrógenos (RA) o el receptor de estrógenos (RE).

En síntesis, actúan por tres mecanismos fundamentales: suplantando a las hormonas naturales, bloqueando su acción o aumentando o disminuyendo sus niveles.<sup>3</sup> Figura 2.

Pero además de los efectos clásicos se debe plantear la interacción con factores transcrip-

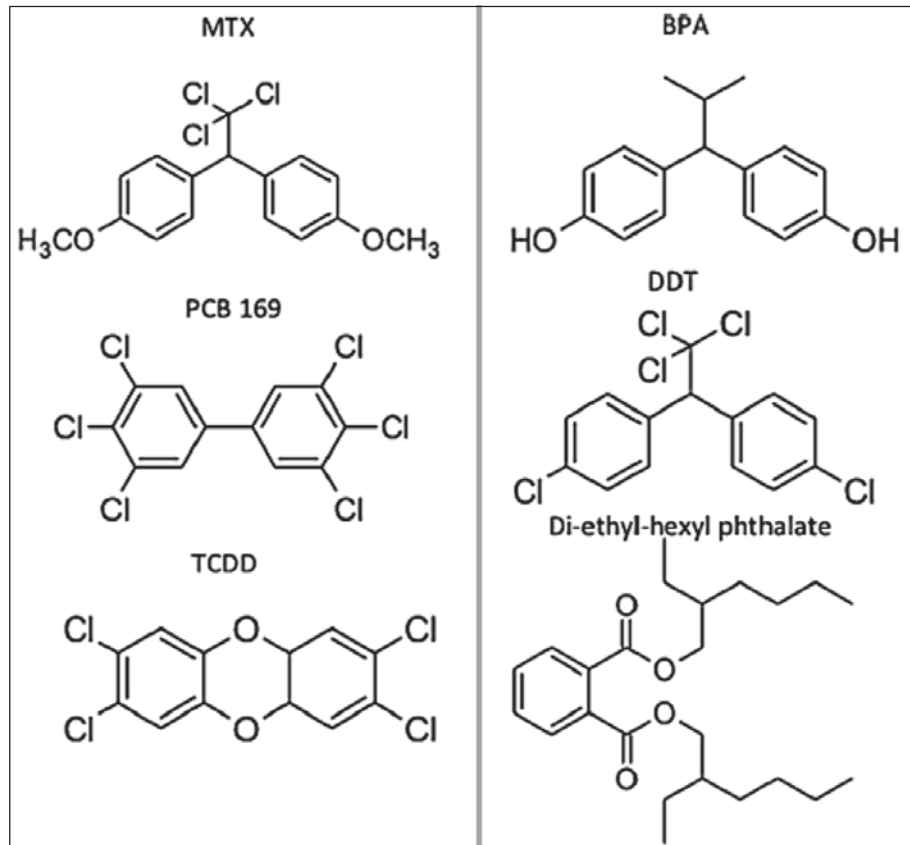


Figura 1. Fórmulas químicas de algunos DE importantes

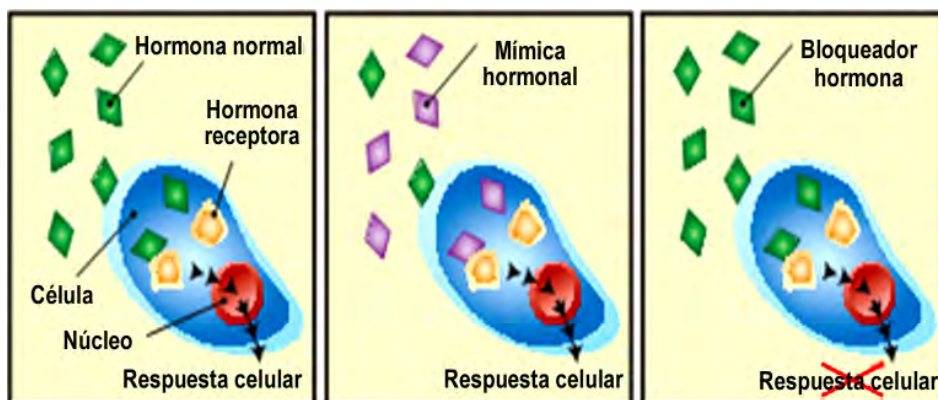


Figura 2. Mecanismo de acción de DEs.

cionales, coactivadores de receptores nucleares o incluso efectos transgeneracionales.<sup>7</sup>

Además de los receptores relacionados con las hormonas, los DEs actúan sobre las enzimas involucradas en la esteroidogénesis y el metabolismo de las hormonas. Por ejemplo, los ftalatos inhiben la síntesis de testosterona por inhibición de CPY17.<sup>28</sup>

Se ha visto que los DEs reducen la producción de dihidrotestosterona a partir de testosterona por inhibición de la 5 alfa reductasa.

La exposición a disruptores endocrinos puede tener efectos de por vida e incluso puede tener consecuencias en próximas generaciones.

Los efectos epigenéticos de los DEs se refieren a cambios heredables en la función genética en ausencia de alteraciones de la secuencia de ADN. En particular, los efectos epigenéticos están mediados por factores de transcripción y represores que mejoran la transcripción de genes específicos. Los principales mecanismos epigenéticos incluyen metilación del ADN, modificaciones posteriores a la traducción de las proteínas histonas (acetilación de histonas y desacetilación de histonas) y ARN no codificante. Las modificaciones postranscripcionales de las proteínas histonas en residuos de aminoácidos específicos, como la lisina, pueden alterar la estructura y la función de la cromatina.<sup>29</sup>

En el grupo de los estrógenos miméticos con la llamada «hipótesis del estrógeno» se encuentran bisfenol A, DDT y fenoles.

Ante la exposición a estrógenos exógenos, podemos hablar de un «fenotipo estrogénico ambiental» que tiene dos componentes, uno de desarrollo u «organizacional» y otro adulto o «activacional».

Se conoce entonces que estos efectos son logrados por alteraciones epigenéticas en varias etapas, desde la vida embrionaria hasta la madurez, siendo la primera la más crítica.<sup>9</sup>

Los cambios epigenéticos en el ovario han sido documentados para el pesticida organoclorado metoxicloro (MTX). El uso de PCR de secuenciación de bisulfito y PCR específica de metilación ha demostrado que MTX causa

hipermetilación en múltiples CpG en las secuencias promotoras del RE.<sup>10</sup>

Ejemplo de ellos son ftalatos, bisfenol A, pesticidas, y contaminantes ambientales tales como bifenilos policlorados y dioxina.

Los DEs interfieren con la señalización de hormonas tiroideas (HT) y TSH a través de la mayoría de las vías que resultan en la alteración de la actividad de la deiodinasa, la inhibición de la excreción y/o el metabolismo de HT, el bloqueo de la absorción de yodo por las células tiroideas, la inhibición competitiva de la proteína de transporte de la tiroides y el antagonismo de los complejos que se originan a partir de los elementos de respuesta de la hormona tiroidea (ERT).<sup>11</sup>

A nivel molecular, los DEs pueden afectar la expresión de enzimas relacionadas con los esteroides y las hormonas sexuales al inducir su transcripción correspondiente, mediante la unión a receptores nucleares.

Podemos encontrarlos en toda clase de materiales, desde los usados para el cuidado personal hasta contaminantes ambientales, metales pesados y sustancias químicas industriales. Su respuesta en ocasiones no es dependiente de la dosis.

En la actualidad, aunque muchos ya no se usan, sin embargo, sus efectos son acumulables y, por ende, aún persisten.

## Clasificación

- Pesticidas
- Alquifenoles
- Bisfeno A (BPA)
- Ftalatos
- Parabenos
- Perfluorados

## Pesticidas

Pesticida es una sustancia o una combinación de sustancias utilizadas para prevenir o erradicar insectos no deseados, incluidos los vectores de enfermedades en seres humanos y animales, malezas u hongos, para mejorar la producción de alimentos y ayudar al procesa-

miento, el almacenamiento, el transporte y la producción de alimentos y a la comercialización de los productos alimenticios y agrícolas.

Los principales pesticidas empleados son atrazina, metoxicloro (MTX), diclorodifeniltricloroetano (DDT), diclorodifenoxidiclo-roetileno (DDE) y vinclozolina.<sup>31</sup>

Se ha estimado que aproximadamente 750.000 personas están expuestas anualmente a nuevas formas de pesticidas en los Estados Unidos.

La *atrazina* es uno de los mayores representantes de este grupo; en mujeres la exposición a este pesticida se ha asociado con un aumento en la irregularidad del ciclo menstrual.

Los efectos adversos de estos últimos compuestos en lo que respecta a la salud del sistema reproductivo incluyen infertilidad, cáncer, criptorquidia, disminución de la calidad del semen e hipospadias. Los efectos tóxicos causados por pesticidas en el sistema reproductivo humano dependen de la dosis, la frecuencia de exposición, la ruta de exposición y las características genotípicas de los sujetos expuestos.<sup>32</sup>

La exposición cutánea se considera la ruta principal para la exposición laboral y se define como la transferencia del pesticida de la superficie del follaje a la piel del trabajador.<sup>33</sup>

La segunda ruta de exposición a pesticidas involucra al medio ambiente. Los factores que determinan la extensión de la exposición son el tipo de producto químico, la ruta de exposición, el tiempo y la duración, la edad, el género y la predisposición genética.<sup>14</sup>

La detección de fosfatos de dialquilo (DAP) y pesticidas piretroides se ha documentado en meconio, cabello materno, cabello infantil, sangre de cordón, líquido amniótico y muestras de tejido reproductivo de mujeres embarazadas y voluntarios normales mediante metodologías HPLC/MS.<sup>15</sup> La contaminación de pesticidas en la cadena alimentaria es posible y puede tener un impacto importante de exposición en poblaciones humanas.<sup>16</sup>

El DDT indujo acciones transgeneracionales que promueven la obesidad. Las próximas generaciones de ratas hembra gestantes que estuvieron expuestas a 50 mg/kg/día de DDT en los

días de gestación, de los 8 a 14 años después, desarrollaron obesidad y tuvieron mutaciones epigenéticas de esperma, como disminución de la motilidad de los espermatozoides y oligospermia, al igual que disminuyó el peso de los testículos. En la hembra generó síndrome de ovario poliquístico e infección uterina.<sup>12</sup>

Las alteraciones en el sistema reproductivo afectado incluyen infertilidad, túbulos seminíferos atrésicos, cáncer testicular, criptorquidia, disminución de la calidad del semen (azoospermia) e hipospadia. En la infancia o durante edad adulta joven se ha encontrado producción de andrógenos alterada.

Se han reportado efectos agonísticos del MTX, un pesticida organoclorado usado como insecticida que fue creado para reemplazar el DDT, para los subtipos de receptores de estrógenos –RE $\alpha$  y RE $\beta$ –, mientras que se observó una respuesta opuesta para el receptor de andrógeno –RA–. También redujo el peso de los testículos, el epidídimo, las vesículas seminales y la próstata en ratas macho. En la hembra causó síndrome de ovario poliquístico.<sup>35</sup>

Se ha observado un efecto antiandrogénico similar para la tetraclorodibenzo-p-dioxina química contaminante del medio ambiente (TCDD), que se ha demostrado que es un inhibidor o antagonista de la síntesis de hormonas.<sup>14</sup>

El insecticida endosulfán ha mostrado actividad estrogénica y se ha demostrado que causa regresión ovárica en modelos *in vitro* y *in vivo*.<sup>13</sup> El endosulfán compete con el estradiol (E2) para unirse al receptor de estrógenos, pero con menor afinidad.<sup>12, 13</sup>

Además de tener en cuenta la vía de contacto se deben vigilar los compuestos organoclorados como el DDT y las dioxinas, que no son metabolizados por el cuerpo humano y se acumulan durante un largo período de tiempo.<sup>34</sup>

Los compuestos organoclorados genéricos como la dioxina y el DDT no se metabolizan fácilmente debido a la gran cantidad de átomos de cloro en su estructura que permanecen sin conjugarse. En consecuencia, dichos compuestos exhiben una vida media considerablemente larga en el cuerpo humano que contribuye a la estimulación continua de los efectos adversos.<sup>15</sup>



## **Alquilfenoles**

Los alquilfenoles como propilfenol, butilfenol, amilfenol, heptilfenol, octilfenol, nonilfenol y dodecilfenol se usan como antioxidantes presentes en el poliestireno, el PVC, los detergentes, los surfactantes y los pesticidas. Se conoce su efecto mimético estrogénico, alteraciones como leucoderma y mala calidad seminal, como es el caso del octilfenol; también están ligados por estudios científicos a cambios hormonales.

## **Bisfenol A (BPA)**

Exposición humana al bisfenol A (BPA), un componente de plásticos de policarbonato, resinas epoxídicas, selladores dentales, recipientes térmicos y otros productos son indiscutiblemente bajos pero generalizados. Más del 90% de la población de EE. UU. tiene niveles medibles de BPA en fluidos corporales, y los niños suelen exhibir niveles internos más altos que los adultos. Exposición temprana al BPA en estudios de animales de laboratorio, ha demostrado que tiene un impacto en la organización de numerosos puntos finales neuronales sensibles al estrógeno, regiones hipotálamicas importantes de diferenciación sexual comportamiento y fisiología reproductiva específica del sexo<sup>37</sup>. Esas observaciones han elevado las preocupaciones sobre el potencial de exposición a dosis bajas en resultados adversos para la salud neuronal en humanos.

BPA (bisfenol A) es un compuesto sintético utilizado como plastificante en resinas epoxi y plásticos de policarbonato desde 1936.

Se encuentra en plásticos de policarbonato que a menudo se usan en contenedores que almacenan alimentos y bebidas, como botellas de agua, y en otros bienes de consumo. También se encuentra en resinas epoxi que se utilizan para recubrir el interior de productos metálicos, como latas de alimentos, tapas de botellas y líneas de suministro de agua y algunos selladores dentales, teteros y contenedores de alimentos. A tal punto que en algunos países europeos se ha prohibido su uso.

En mujeres su efecto está dado por disminución en los títulos de estradiol (inhibe la actividad aromataza) y de folículos preantrales. Altera la división meiótica de los oocitos y terminará afectando su implantación.

El BPA es un antagonista de la hormona tiroidea, además de su actividad estrogénica y androgénica.

En el hombre disminuye la testosterona y la calidad y cantidad espermática; disminuye la expresión de receptores de hormonas sexuales e incrementa la expresión de enzimas esteroidogénicas.

Se presume que la exposición al BPA en el útero puede alterar tanto el transcriptoma como el metiloma del amniocito, y estas alteraciones específicas en la expresión génica y la metilación del ADN pueden predecir los resultados de salud futuros de la descendencia.

El epigenoma, incluida la metilación del ADN, se reprograma sustancialmente durante el período de gestación, lo que resulta en modificaciones epigenéticas que son estables y se mantienen durante toda la vida.

En un trabajo con una gran cohorte de muestras de líquido amniótico humano, en las que la exposición al BPA se correlacionó con los cambios transcriptómicos y de metiloma en todo el genoma, se encontraron cambios en la expresión del gen de amniocitos y la metilación del ADN.

Los autores concluyen que identificaron nuevos cambios transcriptómicos y de metiloma sexo-específicos, relacionados con el genoma, asociados con la exposición al BPA en el desarrollo, y estos cambios proporcionan información sobre los posibles mecanismos responsables del inicio de la enfermedad metabólica, incluidas la diabetes, la obesidad, la enfermedad del hígado graso y la enfermedad tiroidea más adelante en la vida.<sup>16</sup> Figura 3.

## **Ftalatos en equipos médicos y juguetes**

Los ftalatos, que a menudo se llaman plastificantes, son un grupo de productos químicos utilizados para hacer plásticos más flexibles y más difíciles de romper.

Se utilizan en una amplia variedad de productos, como pisos de vinilo, adhesivos, detergentes, aceites lubricantes, plásticos automotrices, ropa plástica (impermeables) y productos de cuidado personal (jabones, champús, aerosoles para el cabello y esmaltes de uñas). Dibutilftalato (DBP), di (2- etilhexil ftalato (DEHP) y dimetil ftalato (DMP) son los ftalatos más utilizados.



**Figura 3.** Artículos ejemplos de Bisfenol A.

Las personas están expuestas a los ftalatos al comer y al beber alimentos que han estado en contacto con contenedores y productos que contienen ftalatos. En menor medida, la exposición puede ocurrir al respirar aire que contiene vapores de ftalato, el olor de carro nuevo o polvo contaminado con partículas de ftalato.

Dentro del grupo de los ftalatos, el di (2-etilhexil) ftalato (DEHP) deteriora la producción de testosterona, reduce la calidad y la cantidad de esperma, disminuyendo la fertilidad; retrasa la pubertad, incrementa el número de túbulos seminíferos anormales. El ftalato de dibutilo, que también corresponde a este grupo, disminuye la cantidad de espermatozoides y células de Sertoli; altera genes involucrados en el transporte de colesterol y la esteroidogénesis.

En mujeres el DEHP tiene efecto antiandrogénico, acelera la pubertad, acelera la foliculogénesis y disminuye el número de células germinales y folículos antrales; incrementa el nivel de estradiol, FSH y LH y disminuye los niveles de Inhibina. Figura 4.

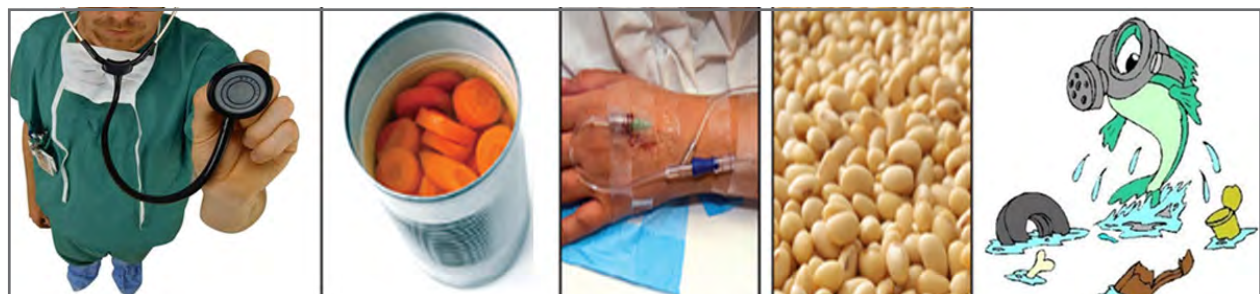
### **Parabenos**

Los parabenos, usados en productos de cuidado personal, cosméticos, farmacéuticos y alimentos, están asociados con efectos sobre receptores de estrógenos y experimentalmente disminuyeron la masa de los órganos reproductores de las ratas. Además, se ha observado la disminución en el peso del epidídimo y cambios histopatológicos y en la morfología de la glándula prostática y los testículos de las ratas expuestas.

La exposición de ratas hembras a dosis altas (1000 mg/kg/24 h) resultó en el aumento de peso del útero. También se demostró el aumento del peso de los ovarios.<sup>30</sup> Figura 5.

- *Perfluorados*

Los perfluorados, cuya principal fuente de exposición es la alimentación, tienen el potencial de afectar los receptores de estrógenos y andrógenos e interrumpir la regulación hipotálamica-hipofisaria-ovárica; pueden causar ciclos menstruales irregulares y retraso en la ovulación.



**Figura 4.** Ejemplos de compuestos con Ftalatos.



**Figura 5.** Ejemplos de artículos con ftalatos y parabenos

- *Ácido perfluorooctanoico*

Se ha utilizado en la fabricación de bienes de consumo prominentes, como el teflón.

El ácido perfluorooctanoico altera la actividad de la progesterona en las células endometriales humanas, e indujo alteraciones reproductivas en mujeres jóvenes en una población de Italia. Se ha visto alteración en la implantación de embriones y la receptividad endometrial. Concordante con alteración de vías de señalización epigenéticas. Las concentraciones más altas están representadas por el sulfonato de perfluorooctano y el ácido perfluorooctanoico.<sup>4</sup>

- *DEHP Di (2-etilhexil) ftalato (DEHP), éster de ftalato, perfluoroalquilo*

Fueron hallados en un vertedero de basura. Se vieron cambios específicos de concentración en los niveles plasmáticos de estradiol y testosterona.

Los perfluoroalquilos se asocian con ciclos irregulares, alteración de la fecundidad y aborto espontáneo.

La exposición a DEHP generó anomalías de la pubertad, alteración espermática, obesidad y enfermedad ovárica (insuficiencia ovárica primaria y ovarios poliquísticos), porque induce la epigenética transgeneracional.<sup>6</sup>

### **Disruptores endocrinos y aparato reproductor femenino**

Los principales efectos adversos biológicos de los DEs con respecto al desarrollo del siste-

ma reproductivo femenino se atribuyen a la foliculogénesis. Tabla 1

Los DEs, como BPA, MTX, TCDD y ftalatos, pueden interferir con el desarrollo en varios estados del desarrollo folicular.

El BPA se ha asociado con problemas de fertilidad femenina, síndrome de ovario poliquístico y endometriosis, mientras que, en mujeres sometidas a tratamientos de fertilidad, los niveles de BPA se han asociado con una disminución en el recuento de folículos antrales y una reducción en el número de oocitos.<sup>17</sup> Figura 6.

El MTX inhibe la foliculogénesis *in vivo* al aumentar la expresión de la hormona antimülleriana en los folículos preantral y antral temprano.<sup>18</sup>

El TCDD posee efectos antiproliferativos en el ovario de la rata y puede interferir con la esteroidogénesis ovárica.<sup>19</sup>

Se ha observado un aumento en los folículos atrésicos y una disminución en el número de folículos primarios y secundarios en ratas después de 600 mg/kg de exposición al ftalato DHEP durante 60 días consecutivos.<sup>20</sup>

### **Disruptores endocrinos y fertilización in vitro**

Son muchos los disruptores endocrinos asociados con fallas en FIV. Entre ellos los parabenos, que disminuyen las probabilidades de nacido vivo y generan peor calidad del embrión al día 3 de cultivo.<sup>1</sup>

**Tabla 1.** El efecto potencial de los disruptores endocrinos en la función reproductora femenina con base en datos humanos y animales (Diamanti-Kandarakis, 2010)<sup>7</sup>.

Femenino	Desorden reproductivo femenino	Ejemplos de disruptores endocrinos posiblemente relacionados con desórdenes reproductivos (datos experimentales y humanos)
	Pubertad precoz – Telarca prematura	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bisfenol A (PCB)</li> <li>• Ftalatos</li> <li>• Pesticidas organoclorados [diclorodifeniltricloroetano (DDT), metabolito DDT (DDE)]</li> <li>• Bifenilos policlorados</li> <li>• Bifenilos polibromados (PBB)</li> </ul>
	Pubertad retrasada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bifenilos policlorados (PCB)</li> </ul>
	Tasas de fecundabilidad reducidas en subfertilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesticidas</li> <li>• Bifenilos policlorados (PCB)</li> <li>• Agentes farmacéuticos; dietilestilbestrol (DES)</li> <li>• Disolventes</li> <li>• Dioxinas</li> </ul>
	Anomalías estructurales del tracto reproductivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dietilestilbestrol (DES)</li> </ul>
	Alteración de la función ovárica y menstrual	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bifenilos policlorados (PCB)</li> <li>- Pesticidas</li> <li>- Ftalatos</li> <li>- Agentes farmacéuticos; dietilestilbestrol (DES)</li> <li>- Pentaclorofenol</li> <li>- Dioxinas</li> <li>- Bisfenol A (BPA)</li> </ul>
	Endometriosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ftalatos</li> <li>- Dioxinas</li> </ul>
	Menopausia temprana	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dioxinas</li> <li>- Pesticidas</li> </ul>
	Desarrollo de las glándulas mamarias / Cáncer de mama	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bisfenol A (BPA)</li> <li>- Pesticidas organoclorados</li> <li>- Dioxinas</li> </ul>

Otro exponente de los disruptores implicados en la alteración son los perfluorados, que pueden afectar las tasas de fertilización y el número de embriones transferidos en lo que a FIV se refiere.

Una mayor exposición a BPA, como lo demuestra la mayor concentración de BPA en plasma u orina, se asoció con una respuesta ovárica más pobre, un número reducido de oocitos maduros, un número reducido de oocitos fertilizados, un pico de E2 más bajo en respuesta a la hiper-

estimulación con gonadotropina coriónica humana (hCG), una menor probabilidad de fertilización y mayor falla de implantación e infertilidad.<sup>21</sup>

Mientras que la presencia de metabolitos de ftalatos específicos y no BPA en la orina se asoció con el diagnóstico de endometriosis en un estudio que comprendió 14 centros clínicos en los EE. UU.<sup>22</sup>

Altos niveles de ftalatos han sido asociados significativamente a más altas fallas de implantación.



## Historia de la vida de los folículos ováricos

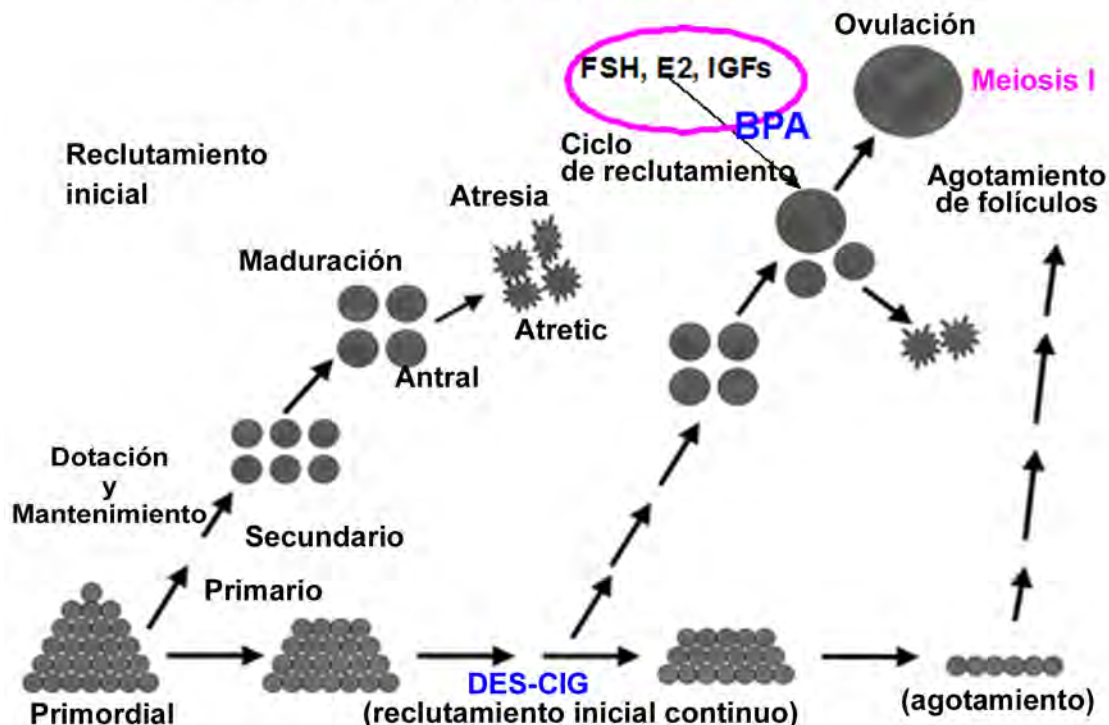


Figura 6. Algunos sitios donde actúan los DEs en foliculogénesis.

### DEs y el Sistema Reproductor Masculino

Se ha informado sobre el sistema reproductor masculino, con la incidencia de criptorquidia y cáncer de tejido testicular que puede estar relacionado con exposición a DE.<sup>36</sup>

La exposición ocupacional a los pesticidas aumenta el riesgo de anomalías morfológicas en el espermatozoide de los trabajadores agrícolas, lo que incluye una disminución en el conteo de espermatozoides y una disminución del porcentaje de espermatozoides viables. Los pesticidas OP, como el paratión y el metil paratión, pueden disminuir la concentración de espermatozoides al dañar el epitelio seminífero, mientras que se ha sugerido que la exposición a pesticidas afecta las glándulas seminales que también pueden reducir el volumen seminal.<sup>23</sup> Tabla 2.

El mecanismo de acción se atribuyó a la inducción de apoptosis espermatogénica mediante la modulación de la expresión de las proteínas Bax y Bcl-2 y la reducción concomitante de los niveles de hormonas reproductivas LH, FSH y testosterona.<sup>24</sup>

El daño del ADN inducido en los espermatozoides, la motilidad de los espermatozoides y la morfología de los espermatozoides se asociaron débilmente con la exposición al ftalato.<sup>25</sup>

La prevalencia de criptorquidismo ha sido asociada a regiones geográficas y grado de desarrollo de los países y ciertos estudios especializados han descubierto una mayor incidencia de la condición relacionada con el uso de cigarrillo, analgésicos como paracetamol e ibuprofenos en madres de los recién nacidos.<sup>26</sup>

Los productos químicos, como los ftalatos que dan como resultado una mala calidad del semen, pueden coincidir con el desarrollo de cáncer testicular, criptorquidismo e hipospadias.<sup>8</sup>

Los efectos de los DEs en el sistema reproductor masculino se atribuyen notablemente a las interacciones de estos productos químicos con la producción normal de hormonas esteroides que son responsables de la iniciación del desarrollo de la próstata y la masculinización de los conductos de Wolff para formar el epidídimo y las vesículas seminales.

**Tabla 2.** El efecto potencial de los disruptores endocrinos en la función reproductiva en hombres basado en datos humanos y animales<sup>7</sup>

Hombre	Desorden reproductivo masculino	Ejemplos de disruptores endocrinos posiblemente relacionados con desórdenes reproductivos (datos experimentales y humanos)
	Daño en la calidad del espermatozoides	<p>Éster de ftalato (e. j., DDT, DDT metabolito (DDE))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bifenilo policlorinado (PCB) y metabolitos PCB</li> <li>• Dioxina</li> <li>• Bisfenol A (BPA)</li> <li>• Dietilestilbestrol (DES)</li> <li>• Metales pesados (plomo, molibdeno)</li> </ul>
	Malformaciones del tracto urogenital (criptorquidia, hipospadia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesticidas</li> <li>• Ftalatos</li> <li>• Dietilestilbestrol (DES)</li> <li>• Bifenilo policlorinado (PCB) –Fungicidas (vinclozin, procimidona)</li> <li>• Bisfenol A (BPA)</li> </ul>
	Cáncer testicular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bifenilo policlorinado (PCB) –Hexaclorobenceno</li> <li>• Clordano</li> <li>• Dietilestilbestrol (DES)</li> </ul>
	Cáncer de próstata	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesticidas</li> <li>• Bifenilo policlorinado (PCB) – Bisfenol A (BPA)</li> <li>• Arsénico</li> <li>• Dietilestilbestrol (DES)</li> <li>• Cadmio</li> </ul>

La inhibición de las enzimas 5-reductasa y aromataasa por los DEs es uno de los principales mecanismos responsables de los efectos adversos observados, ya que se requiere 5-reductasa para la conversión de los andrógenos a testosterona, mientras que la aromataasa cataliza el metabolismo de los andrógenos a estrógenos.<sup>27</sup>

## Discusión

Los disruptores endocrinos pueden generar malformaciones del tracto urogenital que se manifiestan como no descenso de testículos e hipospadias que se han reconocido en la infancia o durante la edad adulta joven, disminución en la calidad del espermatozoides, una incidencia creciente de cáncer testicular y producción de andrógenos deteriorada.

En las mujeres pueden generar alteraciones uterinas, infertilidad, irregularidad menstrual, embarazo deficiente, aborto espontáneo, embarazo ectópico y parto prematuro.

Todo este complejo de alteraciones propone una interacción prenatal, sinérgica, entre el medio ambiente, la genética y la maternidad ante la exposición intrauterina y extrauterina a agentes disruptores.

Los disruptores endocrinos deben ser evaluados de acuerdo con las cantidades halladas usualmente en nuestro medio, logrando así dilucidar el alcance de sus efectos y tomar medidas preventivas.

Resulta también conveniente conocer sus niveles máximos para prevenir el aporte del daño a la función reproductiva.

Es relevante conocer sus efectos en reproducción, y otras patologías como cáncer, asma, diabetes, la enfermedad de Parkinson y los efectos cognitivos.

Es importante determinar los resultados de exposición a una mezcla de químicos, tales como ftalatos, cuyos resultados aún no son muy claros, y el estudio de bisfenoles en el síndrome de ovario poliquístico.

Los estudios futuros deben incluir dosis y vías de exposición similar a la ambiental para lograr equiparar alteraciones en la reproducción con la exposición habitual. Al igual que la posible exposición a varios disruptores endocrinos al mismo tiempo.

Agentes como el triclosán, con aumento en su uso en productos de aseo personal, se han asociado con disminución del rendimiento de los oocitos; sin embargo, faltan estudios con tamaño de muestra adecuado para lograr generalizar sus resultados y con reproducibilidad en el ser humano.<sup>1</sup>

También sería conveniente reafirmar la premisa del paso de ciertos disruptores endocrinos de un ambiente cálido a frío debido a su volatilidad aumentada, como es el caso de los contaminantes orgánicos que pese a su restricción en producción y comercialización persisten en el ambiente causando toxicidad.

## Referencias

1. Karwacka A, Zamkowska D, Radwan M, & Jurewicz J. Exposure to modern, widespread environmental endocrine disrupting chemicals and their effect on the reproductive potential of women: an overview of current epidemiological evidence. *Human Fertility*. 2019;22(1):2-25. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1358828>
2. Brehm E, & Flaws J A. Transgenerational effects of endocrine-disrupting chemicals on Male and female reproduction. *Endocrinology*. 2019;160(6):1421-35. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00034>
3. Chichizola C. Disruptores endocrinos. Efectos en la reproducción. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2003;40(3):172-88.
4. Di Nisio A, Rocca MS, Sabovic I, De Rocco Ponce M, Corsini C, Guidolin D, et al. Perfluorooctanoic acid alters progesterone activity in human endometrial cells and induces reproductive alterations in young women. *Chemosphere*, 2020;242:125208. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125208>
5. Ibor OR, Andem AB, Eni G, Arong GA, Adeoun AO, & Arukwe A. (2020). Contaminant levels and endocrine disruptive effects in *Clarias gariepinus* exposed to simulated leachate from a solid waste dumpsite in Calabar, Nigeria. *Aquatic Toxicology (Amsterdam, Netherlands)*. 2019 Nov;219: 105375. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2019.105375>
6. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, & Skinner MK. . Plastics Derived Endocrine Disruptors (BPA, DEHP and DBP) Induce Epigenetic Transgenerational Inheritance of Obesity, Reproductive Disease and Sperm Epimutations. *PLoS ONE*. 2013;8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055387>
7. Diamanti-Kandarakis E, Palioura E, Kandarakis SA, & Koutsilieris M. The impact of endocrine disruptors on endocrine targets. *Hormone and Metabolic Research*. 2010;42(8): 543-52. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1252034>
8. Foster PM.. Mode of action: impaired fetal leydig cell function—effects on male reproductive development produced by certain phthalate esters. *Crit Rev Toxicol*. 2005;35:713-19.
9. Turner BM. Epigenetic responses to environmental change and their evolutionary implications. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364:3403-18.
10. Zama AM, Uzumcu M. Fetal and neonatal exposure to the endocrine disruptor methoxychlor causes epigenetic alterations in adult ovarian genes. *Endocrinology*. 2009;150:4681-91.
11. Butt CM, Stapleton HM.. Inhibition of thyroid hormone sulfotransferase activity by brominated flame retardants and halogenated phenolics. *Chem Res Toxicol*. 2013;26:1692-702.
12. Hernández AF, Parrón T, Tsatsakis AM, Requena M, Alarcón R, López-Guarnido O.. Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: their relevance to human health. *Toxicology* 2013;307:136-45.

13. Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, Tsatsakis AM, Abdollahi M. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicol Lett.* 2014;230:146-56.
14. Byrne S, Miller P, Waghiyi V, Buck CL, von Hippel FA, Carpenter DO. Persistent organochlorine pesticide exposure related to a formerly used defence site on St. Lawrence Island, Alaska: data from sentinel fish and humansera. *J Toxicol Environ Health A.* 2015; 78:976-92.
15. Androutopoulos VP, Hernandez AF, Liesivuori J, Tsatsakis AM. A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. *Toxicology.* 2013;307:89-94.
16. Amita Bansal, Nicole Robles-Matos, Paul Zhiping Wang, et al. In utero bisphenol A exposure is linked with sex specific changes in the transcriptome and methylome of human amniocytes <https://academic.oup.com/jcem/advance-article-abstract/doi/10.1210/clinem/dgz037/5571768> Endocrine Society 2019.
17. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM, Hauser R. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod Toxicol.* 2013;42:224-31.
18. Uzumcu M, Kuhn PE, Marano JE, Armenti AE, Passantino L. Early postnatal methoxychlor exposure inhibits folliculogenesis and stimulates anti-Mullerian hormone production in the rat ovary. *J Endocrinol.* 2006;191:549-58
19. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, Palimeri S, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E.. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E480- E484.
20. Xu C, Chen JA, Qiu Z, Zhao Q, Luo J, Yang L, et al. Ovotoxicity and PPAR-mediated aromatase down regulation in female Sprague-Dawley rats following combined oral exposure to benzo[a]pyrene and di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicol Lett.* 2010;199: 323-32.
21. Caserta D, Bordi G, Ciardo F, Marci R, La Rocca C, Tait S. et al.. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:444-47.
22. Caserta D, Di Segni N, Mallozi M, Giovanale V, Mantovani A, Marci R, Moscarini M. Bisphenol A and the female reproductive tract: an overview of recent laboratory evidence and epidemiological studies. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:37.
23. Perry MJ, Venners SA, Chen X, Liu X, Tang G, Xing H, et al. Organophosphorous pesticide exposures and sperm quality. *Reprod Toxicol.* 2011;31:75-9.
24. Geng X, Shao H, Zhang Z, Ng JC, Peng C.. Malathion-induced testicular toxicity is associated with spermatogenic apoptosis and alterations in testicular enzymes and hormone levels in male Wistar rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015;39:659-67.
25. Liu L, Bao H, Liu F, Zhang J Shen, H. Phthalates exposure of Chinese reproductive age couples and its effect on male semen quality, a primary study. *Environ Int.* 2012;42:78-83.
26. Jensen MS, Toft G, Thulstrup AM, Bonde J.P, Olsen J. Cryptorchidism according to maternal gestational smoking. *Epidemiology* 2007;18:220-25.
27. Sweeney MF, Hasan N, Soto A., Sonnenschein C. Environmental endocrine disruptors: effects on the human male reproductive system. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16: 341-57.
28. Gámez MC. Endocrinología y reproducción. *Endocrinology and reproduction.* 2016; 27(1):1-3.
29. Kim DH, Park CG, & Kim YJ. Characterizing the potential estrogenic and androgenic activities of two disinfection by products, mono-haloacetic acids and haloacetamides, using in vitro bioassays. *Chemosphere.* 2020;242:125198. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125198>
30. Nowak K, Ratajczak-Wrona W, Górska M, & Jabłońska E. Parabens and their effects on the endocrine system. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2018;474:238-51. doi:10.1016/j.mce.2018.03.014



- 31 Sifakis S, Tsatsakis A, Mparmpas M, Soldin OP. 2011. Pesticide exposure and health related issues in male and female reproductive system. INTECH.
- 32 Perry MJ. Effects of environmental and occupational pesticide exposure on human sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2008;14:233-42.
- 33 Kapka-Skrzypczak L, Cyranka M, Skrzypczak M, Kruszewski M. Biomonitoring and biomarkers of organophosphate pesticides exposure-state of the art. *Ann Agricult Environ Med*. 2011;18:294-303.
- 34 Mrema EJ, Rubino FM, Brambilla G, Moretto A, Tsatsakis AM, Colosio C. Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology* 2013;307:74-88.
- 35 Senthilkumaran B. Pesticide- and sex steroid analogue-induced endocrine disruption differentially targets hypothalamo-hypophysal-gonadal system during gametogenesis in teleosts- a review. *Gen Comp Endocrinol*. 2015;219:136-42.
- 36 Nordkap L, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Jørgensen N. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;355:221-30.
37. Wolstenholme, J. T., Rissman, E. F., and Connelly, J. J. The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm. Behav*. 2011;59,296-305.
38. Doerge, D., & Sheehan, D. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environmental Health Perspectives* 2002;110 (Suppl. 3),349-353.