

MODULADORES HORMONALES AMBIENTALES Y SALUD HUMANA

Margarita Herrero ^(1,2), Stefan M. Waliszewski ⁽²⁾, Pedro César Cantú Martínez ⁽³⁾

1. Doctorado En Ciencias Biomédicas, Universidad Veracruzana, (Xalapa Ver. México); 2. Instituto de Medicina Forense de la Universidad Veracruzana, (Boca del Río, Veracruz, México); 3. Facultad de Salud Pública y Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León (Monterrey, N.L., México)

E-mail: swal@uv.mx

Introducción



El hombre, independientemente de su edad, el lugar donde radica y la profesión que desempeña, esta expuesto a una magnitud de compuestos químicos. En el ambiente humano, la presencia de gran cantidad de sustancias químicas ajenas a las naturales, es la consecuencia del desarrollo industrial iniciado en el siglo XIX y la generación de desechos líquidos, sólidos, polvos y humos procedentes de los procesos industriales y de combustión, el uso masivo de plásticos, plaguicidas y fertilizantes. Entre los factores exógenos que pueden influir a la salud humana, se encuentran los aditivos alimenticios para preservar su carácter, los productos

farmacéuticos, las radiaciones ionizantes, las ondas magnéticas y el ruido. También son de consideración las sustancias naturales presentes en los alimentos, así como las toxinas naturales de origen microbiano o vegetal como los alcaloides y los glucósidos (1).

En los últimos años, llama especialmente la atención la contaminación del entorno humano por compuestos químicos persistentes. Este grupo de compuestos químicos posee las siguientes características especiales de:

- producir los efectos tóxicos en los humanos
- ser resistentes a los factores de su degradación ambiental
- se bioacumulan en la cadena alimenticia
- se trasladan a largas distancias en la atmósfera en fase gaseosa o son adheridas a las partículas
- son capaces de originar efectos adversos en el ambiente e influir en la salud humana tanto en la cercanía de su emisión como a distancias lejanas.

Considerando que la vida media de los compuestos químicos persistentes alcanza muchos años y que poseen la capacidad de dispersión ilimitada, llegan a todos los rincones de la tierra. El hombre por ser el último eslabón de la cadena alimenticia presenta mayor acumulación. Por ello, es necesario indicar, que la exposición permanece durante muchos años, formando varios retos para la investigación toxicológica.

En este grupo de compuestos que cumplen los criterios de contaminantes ambientales persistentes, se encuentran los compuestos organoclorados. A ellos pertenecen los insecticidas organoclorados como el DDT y sus metabolitos, los isómeros de hexaclorociclohexano (HCH), los compuestos ciclodiénicos (aldrin, dieldrin, endrin), heptacloro, metoxicloro, endosulfano, clordano, toxafeno. También cumplen estos criterios los compuestos químicos utilizados en

la industria o las impurezas de los procesos de la síntesis química como el hexaclorobenceno (HCB), bifenilos policlorados (PCB's), naftalenos policlorados (PCN), policloradas dibenzo-p-dioxinas (PCDD), furanos policlorados (PCDF) o policlorados dibenzoéteres (PCDE). A este grupo también se agregan los derivados del bromuro utilizados como retardantes del fuego, como el hexabromobenceno (HBB), los bifenilos polibromados (PBB's) o los polibromados dibenzoéteres (PBDE).

La evaluación del impacto ambiental de la mayoría de los contaminantes en los organismos seleccionados, especies o ecosistemas enteros, es una tarea bastante compleja y difícil, causada por (2):

1. muy bajas concentraciones de los polutantes presentes en los elementos del ambiente
2. dificultades en la determinación de la dosis mínima necesaria para desarrollar un efecto adverso o falta de la misma, en el caso de actividad cancerígena o sustentada en la acción con los receptores y dificultades en la evaluación de la relación dosis – efecto
3. una complejidad de los mecanismos de acción de los contaminantes por separado
4. las reacciones abióticas y bióticas que conducen a nuevos compuestos, frecuentemente desconocidos, con características toxicodinámicas diferentes al compuesto original
5. interacciones de sinergismo entre diferentes tóxicos absorbidos por el organismo vivo
6. las dificultades en la selección, interpretación y extrapolación de los resultados obtenidos de los experimentos *in vivo* e *in vitro* a las condiciones reales del ambiente.

Disfunción del sistema endocrino

El sistema endocrino, es el segundo después del nervioso que regula y coordina las funciones de los órganos internos y mantiene la homeostasis del organismo (3). El sistema endocrino influye a los tejidos y órganos blancos a través de la información codificada en las hormonas excretadas por las glándulas endocrinas y las células presentes en diferentes órganos internos. Las hormonas que se producen, viajan por el torrente sanguíneo llevando mensajes por todo el cuerpo. En los adultos, estas hormonas mensajeras gobiernan el sexo y la reproducción, coordinan órganos y tejidos para mantener el cuerpo en estado apropiado. Antes del nacimiento, las señales hormonales juegan un papel vital coordinando eventos críticos en el desarrollo temprano, como la diferenciación sexual y la formación correcta del cerebro. Debido a la importancia de este sistema en el desarrollo temprano, las sustancias químicas exógenas que alteran estos mensajes representan un peligro especial para el feto (4).

Es sabido, que muchos de los contaminantes ambientales pueden interferir en el balance hormonal, originando consecuencias negativas a la salud humana y animal. Estos compuestos químicos se denominan “disruptores hormonales” y se definen como sustancias exógenas, culpables por cambiar el estatus de la homeostasis hormonal, repercutir en la salud del individuo y provocar daños en las generaciones posteriores a través de interferencias en el sistema endocrino. Los compuestos químicos comprobados por su actividad hormonal solo *in vitro*, se tratan como compuestos potenciales por interferir en el sistema endocrino *in vivo*. Los niveles de exposición a contaminantes que aparentemente no ocasionan daños en los adultos, pueden tener efectos devastadores en los organismos expuestos en la etapa embrionaria. Se ha demostrado que un feto es 100 veces más sensible a un disruptor hormonal que un adulto. El desarrollo normal depende de la obtención de la cantidad correcta del mensajero. Si estos mensajes no llegan, o llegan en cantidad no programada, el desarrollo del producto se altera de manera irreversible, produciendo daños permanentes (5).

Considerando la diversidad del sistema endocrino, los mecanismos de acción de los xenobióticos que dañan su función son muy complejos y poco conocidos. Sus efectos pueden ser peligrosos en la etapa de organogénesis durante la vida uterina y los primeros años de vida, debido a la falta de mecanismos y reacciones reversas de regulación, síntesis y excreción hormonal (6). Ésta acción puede conducir a cambios peligrosos e irreversibles que se

muestran a veces en la pubertad sin indicar su origen (7). Los disruptores endocrinos pueden alterar la comunicación interna del cuerpo de diversas maneras. Muchos xenobióticos pueden mimetizar hormonas y enviar mensajes falsos. Otros bloquean los receptores hormonales que reciben los mensajes que viajan por el torrente sanguíneo y previenen, que los mensajes verdaderos lleguen a su destino. Algunos ocasionan disrupciones al inhibir la síntesis de las propias hormonas del cuerpo o aceleran su disociación y excreción.

Existen diversas vías de propagación de los xenoestrógenos que alcanzan a los humanos y a los animales. Se consideran a los alimentos como principal fuente de esta contaminación (8). Las vías adicionales de entrada de los contaminantes al organismo, las representa el sistema respiratorio por inhalar sus vapores o ingreso de partículas (9,10). En menor grado la vía de ingreso es la piel. Los xenoestrógenos en el torrente circulatorio, se enlazan con las proteínas o circulan en forma libre (11). Durante su metabolismo, se degradan a metabolitos no activos que se excretan por la orina o con las heces. Una parte alcanza los tejidos blancos donde desarrollan su efecto enlazándose con los receptores o actuando por otros mecanismos fisiológicos. Algunos de los xenobióticos tienen actividad hormonal en el organismo después de un paso de activación metabólica. Los compuestos que son persistentes, se acumulan en los tejidos u órganos (por ej. tejido adiposo), de donde se liberan lentamente al torrente sanguíneo (12) saturando el organismo con su presencia (13,14). Su permanencia en el organismo expuesto puede perdurar toda la vida.

Los compuestos químicos que afectan al sistema hormonal pueden desarrollar su actividad del siguiente modo (15,16):

- por actividad competitiva por enlace con los receptores (activación o inhibición)
- inhibición de la síntesis de las hormonas endógenas
- inhibición de enlace de las hormonas endógenas con las proteínas específicas que transportan las hormonas desde el lugar de su síntesis al blanco
- por modificar el metabolismo de las hormonas endógenas
- modificando la accesibilidad de los receptores celulares

Las consecuencias en la salud humana que se relacionan con la actividad de los xenoestrógenos se pueden enlistar como:

- incremento del número de neoplasias
 - de mama en mujeres
 - de testículos
 - de próstata
- disminución del número y calidad de los espermatozoides
- incremento de casos de irregularidades en el desarrollo del aparato reproductor masculino
 - criptorquidias
 - hipospadias
- incremento de los casos de quistes de ovarios y endometriosis
- acortamiento de la lactancia
- aumento de nacimientos de bebés del sexo femenino

- menarca temprana
- disminución del desarrollo psicomotor de los niños.

Las características enlistadas revelan, que la mayoría de las alteraciones, se relacionan con el sistema hormonal sexual. Todavía hacen falta estudios contundentes que comprueben las hipótesis sobre la relación directa de los xenobióticos ambientales y su efecto a la salud humana (17). Las consecuencias de la exposición de los animales a las sustancias que originan disfunción del sistema endocrino son más conocidas y se manifiestan en (18):

- disturbios reproductivos
- disminución de anidamiento
- demasculinización y feminización
- disminución de la respuesta inmunológica
- disfunción de la tiroides

Xenoestrógenos y cáncer mamario

En los últimos 20 años en la bibliografía científica, se encuentran trabajos dedicados a los compuestos químicos denominados xenoestrógenos con capacidad de desarrollar actividad biológica semejante a las hormonas femeninas de 17- β -estradiol. Su actividad se relaciona con una mayor prevalencia mundial del carcinoma mamario (19,20,21). En países desarrollados, el carcinoma de mama es el cáncer más frecuente en mujeres constituyendo alrededor del 20% de los carcinomas malignos.

A pesar del gran desarrollo logrado en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma mamario, no se han podido definir con precisión las causas que pueden originar este padecimiento, debido a una interacción entre los genes, hormonas, factores físicos y químicos ambientales (22). Alrededor del 20 a 25 % de los casos que se presentan en familiares relacionados, tienen origen genético. Se considera, que un 10% de casos corresponde a una predisposición hereditaria (mutaciones de genes supresores: BCRA1 localizados en el cromosoma 17q21, BCRA2 en el cromosoma 13q12-13 y p53 del cromosoma 17p13). Los últimos estudios sugieren un aumento de casos con responsabilidad genética, que pueden alcanzar hasta un 18%. En el mundo científico, existe un acuerdo, que la mayoría de los casos de cáncer de mama (por lo menos 2/3 partes), se desarrollan espontáneamente como consecuencia de la acción de los factores endógenos o ambientales sobre el sistema hormonal.

Los resultados de estudios epidemiológicos indican, que uno de los factores de mayor importancia en la etiología del carcinoma mamario, es el tiempo de la exposición a los estrógenos y a la progesterona. El riesgo más frecuente en el desarrollo del carcinoma mamario, se presenta como consecuencia de la exposición masiva a los estrógenos (especialmente al estradiol libre no enlazado con albúminas séricas) y la progesterona. Éstos originan una acelerada proliferación celular (efecto mitógeno) aumentando de esta forma la probabilidad de que se presenten mutaciones como resultado de una replicación errónea del ADN (ácido desoxyribonucleico) durante la división celular, haciéndolos más vulnerables a la acción de los mutágenos (23,24).

Mecanismos de acción xenoestrogénica de algunos compuestos organoclorados

Existen dos teorías que explican la actividad estrogénica de algunos xenoestrógenos. Su acción se muestra en la inducción de proliferación celular acelerada, entre otros en la glándula mamaria que da como resultado un aumento de probabilidad del desarrollo de una neoplasia mamaria. La primera teoría considera la posibilidad de interacción de los xenoestrógenos con el receptor estrogénico (un mecanismo por receptores). La segunda indica que algunos compuestos organoclorados cambian el metabolismo del estradiol aumentando la producción de los metabolitos con mayor inclinación al receptor estrogénico. Esta acción conduce a una acelerada proliferación celular y mayor probabilidad de desarrollo de neoplasias (mecanismo metabólico) (25).

Mecanismo de acción a través de los receptores

Los estrógenos son hormonas esterídicas sintetizadas en los ovarios de las mujeres, estimulados por las señales enviadas del cerebro a través de las hormonas FSH- hormona folicular, LH- hormona luteinizante y LHRH- hormona liberadora de la hormona luteinizante (26). En el suero sanguíneo, se unen a las proteínas transportadoras específicas de hormonas (SHBG- globulina fijadora de hormonas sexuales), con las que se transportan a los órganos blancos, como la glándula mamaria y los órganos sexuales. Ahí, en forma de moléculas lipofílicas, se introducen a las células por medio de una difusión pasiva y se enlazan activando los receptores estrogénicos (ER) localizados principalmente en el núcleo. Posteriormente, los complejos activos hormona – receptor, se unen en forma de dímero, proceso que los estabiliza y fomenta su enlace con los elementos de la respuesta hormonal en la cromatina nuclear. Esta reacción se expresa en los genes correspondientes en la síntesis de las proteínas específicas o en su regulación a través de la transcripción del mRNA. A ellas pertenecen algunos factores del crecimiento y sus receptores, así como a los receptores de la progesterona y de estrógenos. El resultado de esta reacción es la regulación del crecimiento y diferenciación celular.

A pesar de las marcadas diferencias estructurales entre los xenoestrógenos y el estradiol, algunos compuestos organoclorados como el DDT y sus metabolitos (especialmente el op'DDT), el metoxyclor después de la demetilación metabólica, endosulfan y toxafen, presentan acción análoga a los estrógenos (27). La fuerza de la actividad hormonal de estos compuestos, determinada en los sistemas *in vitro*, alcanza apenas 1×10^{-3} a 1×10^{-6} de la actividad fisiológica del estradiol. Cabe mencionar, que la acción directa hormonomimética no es la única actividad. La actividad débil de los xenoestrógenos puede recompensarse por otros mecanismos de acción, como:

- mayor facilidad del alcance al receptor
- mayor afinidad al receptor estrogénico (ER)
- enlace más fuerte con el receptor
- enlace más débil con las proteínas transportadoras del suero que permite su fácil liberación y accesibilidad a los tejidos blancos
- la dimerización más fácil al par receptor – ligante.

Como resultado, la acción fisiológica de los xenoestrógenos puede ser varias veces superior a la esperada, de acuerdo a su concentración y a la fuerza de acción. El factor adicional que potencializa la actividad estrogénica puede ser el sinergismo existente entre varios compuestos químicos. Se mostró la existencia de un efecto combinado de acción débil entre varios estrógenos, como dieldrina, endosulfan, toxafen y clordano, que alcanza actividad desde 160 a 1600 veces superior que la suma del efecto esperado de los compuestos por separado. Es necesario subrayar, la gran propagación, persistencia y contaminación ambiental así como la disponibilidad del tejido adiposo a los compuestos organoclorados persistentes que facilita su actividad hormonal. Es sabido que algunos de ellos como el pp'DDE y el op'DDT pueden al mismo tiempo mostrar actividad antiandrogénica (28). Los xenobióticos del grupo organoclorados actúan también de forma inversa (antiestrogénica) bloqueando irreversiblemente al receptor estrogénico que imposibilita la expresión de genes para las hormonas endógenas.

Mecanismo metabólico

El metabolismo del 17-b-estradiol, es un proceso bastante complicado. Tiene lugar tanto en el hígado como en los tejidos blancos, donde se forman grandes cantidades de metabolitos con actividad hormonal diferente. Del organismo, los metabolitos se excretan como conjugados con los ácidos grasos, glucurónidos y sulfatos (29).

La primera vía consiste en el enlace del grupo hidroxilo (OH) al carbono 2, reacción manejada por las hidroxilasas del citocromo P₄₅₀ 1A2 y 3A, que conduce a la formación del 2-hidroxiestron (2-OH₁). La molécula 2-OH₁ revela una actividad estrogénica débil y no presenta actividad genotóxica. Este metabolito, se excreta rápido con la orina

enlazado con los sulfatos, como glucurónido o como derivado O-metilico. En la segunda, la molécula por la acción del citocromo P₄₅₀ 3A4, se hidroxila en la posición 16 proporcionando 16-a-hidroxiestron (16-OHE₁). Este producto revela gran actividad hormonal y se puede enlazar fuertemente con el receptor estrogénico (RE) originando un efecto hormonal más poderoso que el 17-b-estradiol. Se caracteriza por un enlace débil a las proteínas transportadoras (SHBG). Los estudios *in vitro* de las células epiteliales humanas de la glándula mamaria mostraron, que éste metabolito puede actuar indirectamente como iniciador preneoplásico, interfiriendo en la síntesis espontánea del ADN y en la expresión de los oncógenos (30). En la tercera vía metabólica que es la principal, conduce a la formación del 4-hidroxiestron (4-OH₁), con actividad análoga al 16-a-hidroxiestron. Esta reacción ocurre con la participación del citocromo P₄₅₀ 3A y 1B1. El metabolito presenta fuerte actividad cancerígena y se determinó como causa del cáncer renal en hámster. Dicha actividad se explica por el daño directo producido en el ADN como consecuencia de reacción con radicales libres.

Se ha comprobado, que varios compuestos organoclorados pueden actuar con las enzimas del citocromo P₄₅₀ influenciando la ruta del metabolismo del estradiol. El desbalance del equilibrio en las rutas metabólicas de esta hormona y la producción de mayor cantidad del metabolito 16-OH₁, se consideran como factores mayores del riesgo en el cáncer mamario. Los experimentos realizados *in vitro* muestran, que esta actividad la presentan los isómeros y metabolitos del DDT, Kepona y g-HCH (Lindano) y algunos congéneres del PCB que poseen dos o más átomos de cloro en la posición orto (31). Como un indicador biológico del riesgo para desarrollar cáncer mamario, se considera una relación de concentraciones entre 16-OHE₁ y 2-OHE₁ y los compuestos que aumentan este indicador como cancerígenos potenciales. Dicha hipótesis encuentra también sus adversarios los que no encontraron diferencias significativas en las concentraciones de ambos metabolitos en la orina de mujeres en edad post menopáusica con cáncer mamario diagnosticado, en comparación con el grupo control (32).

Es necesario mencionar, que algunos compuestos organoclorados con actividad antiestrogénica, como la 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina (TCDD) y algunos congéneres de PCB con estructura esférica análoga al TCDD (que carecen de átomos de cloro en la posición orto, átomos de cloro enlazados a los carbonos 3, 4 y 5 de ambos anillos), revelan actividad reversa activando 2-hidroxilación del estrón. Esta acción se basa en la activación del receptor de arilohidrocarburos (33) y en la expresión más intensa de los genes CYP1A1 y CYP1A2, así como en la inhibición de genes, expresada como resultado del efecto del estradiol.

Cabe mencionar que varios compuestos naturales denominados fitoestrógenos presentes en los alimentos, estimulan el metabolismo del 17-b-estradiol hacia 2-OHE₁. A este grupo pertenecen los compuestos como indol-3-carbinol y genisteína presentes en la soya y las legumbres (34).

Estudios de material biológico

Debido a una variedad de descubrimientos ocurridos en los últimos 20 años de la actividad estrogénica de los compuestos organoclorados, se iniciaron estudios para esclarecer la hipótesis sobre la relación entre su concentración en tejido adiposo de la glándula mamaria o suero y la prevalencia del cáncer mamario.

Los estudios del suero, se basaron en las muestras tomadas de las mujeres con carcinoma mamario, comparadas con las del grupo control sin este padecimiento.

En otro estudio el grupo básico fueron niveles de compuestos organoclorados determinados en el tejido adiposo obtenido de la mama durante cirugía de extirpación de tumores malignos y el grupo control lo constituyeron muestras obtenidas durante la extirpación de tumores benignos de mama. En algunos casos, las muestras del grupo control fueron obtenidas durante las cirugías diversas o procedente de las necropsias realizadas a mujeres fallecidas en accidentes de tránsito (35). Los datos recolectados con las muestras fueron: presencia de cáncer mamario en los familiares, menarca temprana, edad del primer parto, número y tiempo de alimentación con seno materno a los hijos, presencia o ausencia de receptores estrógenos en las células neoplásicas.

A pesar de las variables adicionales tomadas en consideración, los resultados obtenidos varían entre los estudios. Dependiendo de la representatividad de la población de las pacientes y del grupo control, selección de los compuestos organoclorados y métodos estadísticos empleados para calcular las semejanzas entre ambos grupos, diversos autores indican correlación positiva o negativa entre las concentraciones de los compuestos evaluados y la frecuencia de carcinoma mamario maligno en mujeres.

No existen resultados contundentes que puedan comprobar una de las hipótesis presentes e indicar una relación directa entre la prevalencia del carcinoma mamario en mujeres y las concentraciones de compuestos organoclorados depositados en tejidos corporales. Al mismo tiempo, no existen datos para negar esta relación. Los investigadores que obtuvieron una relación negativa, se basan en las muestras de suero sanguíneo, que son más fáciles de obtener. Queda solo una duda, si las concentraciones determinadas en las muestras de suero sanguíneo corresponden a las presentes en la grasa de los tejidos y en consecuencia a la exposición durante la vida. Los trabajos publicados indican, que sólo el pp'DDE y el congéner 153 de PCB muestran una correlación positiva en su concentración entre el suero sanguíneo y el tejido adiposo. Basándose solo en el suero sanguíneo, la evaluación de la concentración de los compuestos organoclorados en éstas muestras puede conducir a conclusiones erróneas.

Además, los modelos de muestreo no consideran como factores de exposición a los estrógenos exógenos en las etapas críticas de la vida y del desarrollo (etapa de organogénesis y la pubertad), cuyas consecuencias pueden presentarse muchos años después (36). Los estudios realizados permiten sólo evaluar la exposición existente y la concentración en los tejidos corporales. Debido a la persistencia de los compuestos organoclorados en el cuerpo humano, las concentraciones determinadas indican una exposición previa. Por ello, se desarrollan estudios toxicocinéticos del comportamiento de los compuestos organoclorados persistentes depositados en la grasa corporal y una relación de prevalencia del carcinoma mamario, considerando el tipo de padecimiento y el grado de exposición ambiental procedente de las campañas sanitarias o del consumo de alimentos contaminados.

Conclusiones

Los seres humanos de muchas partes del mundo están expuestos a sustancias químicas que han alterado el desarrollo en animales salvajes y en animales de laboratorio y si estas sustancias químicas no se controlan, existe el peligro de una alteración generalizada del desarrollo embrionario humano y la posibilidad de daños para toda la vida. A este hecho se suma un dato de máximo interés, en algunos casos una dosis elevada puede causar paradójicamente, menos daño que una dosis baja. Los sistemas hormonales cuando interactúan con los contaminantes sintéticos no se ajustan a los supuestos que inspiran la toxicología clásica, es decir, que una respuesta biológica aumenta siempre con la dosis.

Las personas que intentan documentar si los aumentos que se perciben en problemas específicos, reflejan tendencias auténticas en la salud humana, se ven obstaculizadas por la ausencia de datos médicos fiables. Existen pocos registros de enfermedades distintas del cáncer. El signo más espectacular y preocupante de que los disruptores hormonales pueden haberse cobrado ya un precio, se encuentra en los informes que indican que la cantidad de espermatozoides de los varones ha disminuido (37).

Estudios realizados en Bélgica, Francia y Escocia revelan una sorprendente correlación inversa entre el año del nacimiento y la salud. Cuanto más reciente es la fecha de nacimiento de un hombre, más bajas son las cifras medias de espermatozoides y mayor el número de anomalías en los espermatozoides.

En el último medio siglo, los casos de cáncer de testículo y otras anomalías de la reproducción en los varones han aumentado bruscamente. Según los informes, el número de testículos no descendidos se duplicó. Los niveles elevados de estrógenos durante las primeras fases de crecimiento de un varón suprimen la secreción de la hormona de los folículos, que estimula la proliferación de células de Sertoli respaldando un número fijo de espermatozoides (38).

La exposición prenatal a sustancias químicas imitadoras de hormonas, puede estar exacerbando también el problema de salud más común que afecta a los varones al envejecer: la hiperplasia prostática. Además en las dos últimas décadas se ha producido un espectacular aumento del cáncer de próstata, que es el cáncer más común en los hombres.

Pero la tendencia más alarmante, respecto a las mujeres, es la creciente tasa de cáncer de mama y es el cáncer femenino más común. Como principio general, el riesgo de cáncer de mama está vinculado con la exposición total de la mujer durante toda su vida a los estrógenos. Sólo el 20 al 25% de los cánceres de mama son consecuencia de una propensión genética heredada. Desde 1940, en los albores de la era química, las muertes por cáncer de mama han aumentado constantemente en un 1% anual, en los países industrializados. Este tipo de cáncer es ya la principal causa de muerte de mujeres norteamericanas de entre 40 y 45 años de edad.

Por el momento hay más preguntas que respuestas acerca del impacto de estas sustancias químicas llamadas disruptores hormonales en los seres vivos. Nunca será posible determinar una relación definitiva causa-efecto con los contaminantes en el entorno debido a un dilema habitual e ineludible, cuando se intenta evaluar los efectos retrasados de la contaminación ambiental. También existe el problema de no disponer de ningún grupo control auténtico de individuos no expuestos para efectuar estudios científicos comparativos.

Resumen

Los contaminantes ambientales presentes en el entorno humano debido a su resistencia a la degradación, bioacumulación y ubicuidad pueden producir efectos tóxicos inesperados afectando a la salud humana. A este grupo de compuestos, pertenecen los organoclorados que incluyen los insecticidas organoclorados. Ellos pueden interferir en el balance hormonal, actuando como disruptores o moduladores que cambian la homeostasis hormonal. Su actividad considera una posible interacción con el receptor estrogénico, acción antiandrogénica o el cambio en el metabolismo del estradiol que aumenta la producción de metabolitos con mayor fuerza al receptor estrogénico. Esto produce una acelerada proliferación celular y la probabilidad de desarrollar neoplasias.

Palabras clave: compuestos organoclorados, moduladores hormonales.

Abstract

The environmental pollutants presented in the human environment, due to the persistence, bioaccumulation and ubiquity can cause toxic effects affecting human health. To the group of compounds belong organochlorine that include the organochlorine pesticides. These compounds can interfere with hormone balance, acting as disrupter's o modulators that changed hormonal homeostasis. Their activity considers the possible interaction with estrogen receptor, action as antiandrogenic or by change in estradiol metabolism that increase metabolite production with higher reactivity to estrogen receptor. The effect results in accelerated cell proliferation and probability to neoplasm development.

Key words: organochlorine insecticide, hormone modulators

Referencias

1. Duffy Ch., K. Perez and A. Partridge 2007. Implications of phytoestrogen intake for breast cancer. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 57: 260-277.
2. Waliszewski S.M., A.A .Aguirre Gutiérrez, R. Valencia Quintana, R.M.Infanzón Ruiz y R.Infanzón 1999. Factores que influyen en el metabolismo de los plaguicidas. La Ciencia y el Hombre 31: 23-39.
3. Rosselli M., K. Reinhart, B. Imthurn, P.J.Keller and R.K. Dubey 2000. Cellular and biochemical mechanisms by which environmental oestrogens influence reproductive function. Human Reproduction Update Vol 6 No. 4: 332-350.

4. James W.H. 2006. Offspring sex ratios at birth as markers of paternal endocrine disruption. *Environmental Research* 100: 77-85.
5. Aitken R.J., N.E. Skakkebaek and S.D. Roman 2006. Male reproductive health and the environment. *The Medical Journal of Australia* 185(8): 414-415.
6. Suomi A-M., K.M.Main, M.Kaleva, I.M.Schmidt, M.Chellakooty, H.E.Viertanen, K.A.Boisen, I.N.Damgaard, C.M.Kai, N.E.Skakkebaek and J. Toppari 2006. Hormonal changes in 3-month-old cryptorchid boys. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91(3): 953-958.
7. Skakkebaek N.E., E.R.Meyts and K.M. Main 2001. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human reproduction* 16(5): 972-978.
8. Duffy Ch., *et. al., Op. cit.*
9. Wong F., H.Alegria, L.M.Jantunen, T.F.Bidleman, M.Salvador-Figueroa, G.Gold-Bouchot, V. Ceja-Moreno, S.M. Waliszewski and R. Infanzon 2008. Organochlorine pesticides in soil and air of southern Mexico: Chemical profiles and potential for soil emissions. *Atmospheric Environment* 42 (37): 7737-7745.
10. Alegria H., F. Wong, L.M. Jantunen, T.F. Bidleman, M. Salvador-Figueroa, G. Gold-Bouchot, V.Ceja-Moreno, S.M. Waliszewski and R. Infanzon 2008. Organochlorine pesticides and PCBs in air of southern México (2002-2004). *Atmospheric Environment* 42(38): 8810-8818.
11. Rosselli M., *et. al., Op. cit.*
12. Zumbado M., M. Goethals and L. Alvarez 2005. Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Islands. *Science of the Total Environment* 339 (1-3):49-62.
13. Waliszewski S.M., G.A. Szymczynski, Z. Serafin, R.M. Infanzón y J. Siliceo 2002. Ésteres de ftalatos – factor orquidotóxico. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental* 18(2): 91-105.
14. Szymczynski G.A., Z. Serafín, M. Serafín and S.M. Waliszewski 2002. Phthalic acid esters action on genital system. *Postepy Andrologii*, 4: 247-259.
15. Charlier C. and G. Plomteux 2002. Environmental chemical pollution and toxic risk for human: the particular role of organochlorine pesticides. *Ann. Biol. Clin.* 1: 37-46.
16. Verkasalo P.K., J. Karpio, M. Koskenvuo and E. Pukkala 1999. Genetic predisposition, environment and cancer incidence: A nationwide twin study in Finland, 1976-1995. *International Journal of Cancer* 83: 743-749.
17. Safe S., K. Connor and K. Gaido 1998. Methods for xenoestrogen testing. *Toxicology Letters* 102-103: 665-670.
18. Chrousos G.P., E. Zoumakis y A. Gravanis 2002. Hormonas e inhibidores gonadales. En: Katzung B.G. (ed.) *Farmacología básica y clínica. El Manual Moderno*, México DF, pp. 765-799.
19. Waliszewski S.M., M.T. Bermúdez, C.S. Silva, R.M. Infanzón, O. Carvajal, S.Gómez Arroyo, R. Villalobos Pietrini, V. Saldaña, G. Melo, S. Esquivel, F. Castro, H. Ocampo, J. Torres and P.M. Hayward-Jones 2005. DDT's, HCH and HCB levels in breast adipose tissue in women with breast tumors. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental* 21(3), 133-142.
20. Cohn B.A., M.S. Wolff, P.M. Cirillo and R.I. Sholtz 2007. DDT and breast cancer in young women: New data on the significance of age at exposure. *Environmental Health Perspectives* 115(10): 1406-1414.
21. Torres-Sánchez L. y L. López-Carrillo 2007. Efectos a la salud y exposición a pp'-DDT y pp'-DDE. El caso de México. *Ciencia and Saude Colectiva* 12(1): 51-60.

22. Winchester D.J. y D.P. Winchester 2001. Atlas de oncología clínica. Cáncer de mama. Harcourt International, Barcelona, España.
23. Henderson B.E. and H.S. Feigelson 2000. Hormonal carcinogénesis. *Carcinogenesis* 21: 427-433.
24. Lynch H.T. y J.F. Lynch 2001. Genética, historia natural y consejo genético basado en el ADN del cáncer de mama hereditario. En: Winchester D.J. y D.P. Winchester (eds.) *Cáncer de mama*. Ediciones Harcourt, Barcelona España, pp. 1-18.
25. Verkasalo P.K., J Karpio., M.Koskenvuo and E. Pukkala 1999. Genetic predisposition, environment and cancer incidence: A nationwide twin study in Finland, 1976-1995. *International Journal of Cancer* 83: 743-749.
26. Chrousos G.P., *et. al., Op. cit.*
27. Rosselli M., *et. al., Op. cit.*
28. Strucinski P., J.K. Ludwicki, K. Góralczyk and K. Czaja 2000. Wybrane aspekty działania ksenoestrogenow z grupy persystentnych zwiázkow chloroorganicznych. *Roczniki PZH* 51:211-228.
29. Williams C.L. y G.M.Stancel 1996. Estrógenos y progestagenos. En: Las bases foarmacológicas de la terapéutica. Hardman J.G. y Limbird L.E. eds. McGraw-Hill Interamericana, México DF, Vol. 2, pp.1497-1549.
30. Lynch H.T. y J.F. Lynch, *Op. cit.*
31. Charlier C., J.M. Foidart, F. Pitance, P. Herman, U. Gaspard, M. Meurisse and G. Plomteux 2004. Environmental Dichlorodiphenyltrochloroethane or hexachorobenzene exposure and breast cancer: is there a risk?" *Clinical Chemical and Laboratory Medicine* 2:222-227.
32. Veer van't P., I.E Lobbezoo., J.M. Martin-Moreno, E. Guallar, J. Gómez-Aracena, A.F.M. Kardinaal, L. Kohlmeier, B.C. Martin, J.J. Strain, M. Thamm, P. Zoonen van, B.A Baumann., J.K.Huttunen and F.J. Kok 1997. DDT (dicophol) and postmenopausal breast cancer in Europe: Case – control study. *British Medical Journal* 315: 81-85.
33. Waliszewski S.M., R. Valencia Quintana, A.A. Aguirre Gutiérrez y R.M. Infanzón Ruiz 1999b. Actividad tóxica de la 2,3,7,8-TCDD para los humanos. *La Ciencia y el Hombre* 31; 89-101
34. Duffy Ch., *et. al., Op. cit.*
35. Waliszewski S.M., *et. al., 2005, Op. cit.*
36. Cohn B.A., *et. al., Op. cit.*
37. Swan S.H., E.P. Elkin and L. Fenster 1997. have sperm desities declined? A reanalysis of global trend data. *Environmental health Perspectives* 105(11): 1128-1232.
38. Skakkebaek N.E., *et. al., Op. cit.*

