



Viernes 10 de febrero de 2012
Seminario:
Estrategias para disminuir
la exposición a contaminantes

Moderadora:

Narcisca Palomino Urda
Pediatra. CS Las Flores. Granada

Ponentes/monitores:

- **Nicolás Olea Serrano**
Laboratorio de Investigaciones Médicas. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Olea Serrano N, Molina JM, Fernández MF. Exposición materno-infantil a disruptores endocrinos. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2012. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012. p. 173-7.

Exposición materno-infantil a disruptores endocrinos

Nicolás Olea Serrano

Laboratorio de Investigaciones Médicas. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Hospital Universitario San Cecilio. Granada
nolea@ugr.es

José Manuel Molina

Laboratorio de Investigaciones Médicas. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Mariana F. Fernández

Laboratorio de Investigaciones Médicas. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Hospital Universitario San Cecilio. Granada

RESUMEN

Ahora que la comunidad científica ha hecho accesible al público más información y de mejor calidad sobre la exposición humana a residuos de compuestos orgánicos persistentes se reaviva la sospecha de que aún queda mucho por conocer en términos de exposición y sus consecuencias sobre la salud. Nos encontramos, casi a diario, con nuevas publicaciones científicas que advierten sobre la exposición humana a compuestos químicos persistentes y no persistentes, rara vez bioacumulables, que acceden al organismo humano por vías tan distintas como la alimentaria, la aérea o la dérmica, y que provienen de alimentos, agua, suelos, cosméticos y fármacos. En consecuencia, la nómina de residuos de estos compuestos o de sus metabolitos detectados en sangre, tejidos o fluidos corporales se incrementa al mismo ritmo que nuevas técnicas analíticas se hacen disponibles y nuevos consorcios de investigación interdisciplinar se constituyen. Mientras que nuevos trabajos epidemiológicos tratan de establecer asociaciones entre la exposición y sus consecuencias sobre la salud humana no queda más que actuar con cautela, tratando de disminuir la exposición de acuerdo con las recomendaciones del principio de precaución.

INTRODUCCIÓN

Los trabajos de biomonitorización de la exposición humana que ha llevado a cabo el gobierno norteamericano, de forma continua-

da desde 1999, incluyen en su último informe de 2009 y la actualización de julio de 2010, la medida de 212 residuos, 75 de los cuales no habían sido investigados con anterioridad. La mayor parte de los compuestos añadidos en la monitorización más reciente pertenecen al grupo de los no-persistentes y persistentes no-bioacumulables, entre los que se incluyen residuos tan bien caracterizados como los ftalatos, parabenes, fenoles, compuestos perfluorados y metales. La gran aportación de este informe americano y de los trabajos realizados en algunos países europeos de forma más o menos coordinada, es que la exposición humana en el mundo occidental es universal, múltiple, insidiosa e inadvertida¹. Así, se confirma que casi la totalidad de la población está expuesta a bisfenol-A, un componente de las resinas epoxi y el policarbonato, a PFOAs, un subproducto de los perfluorados empleados en los recubrimientos plásticos del menaje de cocina y a polibromados que, además de acumularse en los tejidos, son contaminantes alimentarios habituales provenientes de los retardadores de llama utilizados en electrónica y textiles, y que habían pasado desapercibidos en los programas de biomonitorización más antiguos (tabla 1).

Dado el interés de investigar la exposición a estos nuevos contaminantes, nuestro grupo de trabajo ha realizado estudios sobre la presencia de estos compuestos en las diferentes poblaciones que hemos tenido ocasión de investigar en el contexto de estudios clínico-epidemiológicos de diferente diseño²⁻⁵. Así, por ejemplo, en el caso particular de tejido mamario la nómina de productos encontrados en una serie de pacientes con cáncer de mama y sus controles apareados, alcanza los 17 pesticidas organoclorados (OC), 37 bifenilos policlorados (PCB), 10 PCBs hidroxilados y dioxin-like PCB, 15 dioxinas y furanos, 8 bifenilos polibromados (PBB), 11 esteroides de PBBs (PBDE), todos ellos orgánicos persistentes bioacumulables. A ellos se unen los compuestos persistentes medidos, que son: dos alquilfenoles y no persistentes como son cinco bisfenoles, incluyendo bisfenol-A y sus derivados clorados medidos también en el mismo tejido mamario.

Aun, de mayor interés es el resultado de los estudios efectuados en la cohorte de seguimiento de madres embarazadas y su descendencia integradas en el estudio Infancia y Medioambiente (INMA)⁶. En este caso, tanto la orina de

las gestantes como de sus hijos, así como las placentas obtenidas en el momento del parto han sido objeto de investigación. Los residuos de compuestos químicos o sus metabolitos motivo de estudio en la orina han sido los ftalatos (Di 2-etilhexil ftalato DEHP, di-n-octil ftalato, di-iso-butil ftalato, DiBP, di-n-butil ftalato DBP, butilbencil ftalato BPS, dietil ftalato DEP, di-iso-nonil ftalato DiNP, di-iso-decil ftalato DiDP) evaluados a través de la cuantificación de sus metabolitos, y otros derivados fenólicos como el bisfenol A (BPA), triclosán (TCS), parabenes (metilparabén M-PB, propilparabén P-PB, butil parabén B-PB y etilparabén E-PB), benzofenonas (benzofenona-3, BP-3), 2,4-dichlorofenol (24-DCP) y 2,5-dichlorofenol (25-DCP), medidos tantos en forma conjugada como libre.

La exposición infantil a contaminantes ambientales hormonalmente activos (disruptores endocrinos) tiene en la etapa intrauterina una de sus fases más críticas. Está bien documentada la movilización de la grasa corporal materna que tiene lugar durante el embarazo, lo que supone una importante liberación a la sangre desde los depósitos lipofílicos de los compuestos persistentes que la madre ha acumulado en su tejido adiposo, fundamentalmente. Tanto la liposolubilidad de los contaminantes como la persistencia de los mismos, junto a la exposición silenciosa a lo largo de años a través de fuentes tan diversas como la alimentaria, ambiental y laboral, contribuyen al aumento paulatino, en función de la edad del individuo, de muchos de estos residuos. A través de la placenta el feto se impregna de la exposición histórica de la madre, que pasa ahora a acumularse en su propio tejido adiposo, cuando éste empieza a ser cuantitativamente importante al final del embarazo y durante la lactancia.

La exposición medioambiental a contaminantes químicos representa un problema para el embrión/feto desde el mismo momento en que estos alcanzan la placenta y la sangre fetal. Los estudios en animales y datos epidemiológicos descriptivos sugieren que muchas enfermedades relacionadas con las hormonas de la vida adulta, podrían tener su origen en el periodo intrauterino, y que los periodos pre- y perinatal pueden constituir una etapa de una importancia capital para el riesgo de sufrir futuras patologías⁷⁻⁹. Además, también ha sido documentado que el incremento en la frecuencia de trastornos en el desa-

Tabla 1. Algunos ejemplos de disruptores endocrinos

COMPUESTOS	USOS Y VÍAS DE EXPOSICIÓN
DDT y sus metabolitos: o,p'-DDT p,p'-DDT o,p'-DDD p,p'-DDD p,p'-DDE	Plaguicidas: DDT fue prohibido en 1972 pero este producto, así como sus metabolitos, aparecen aún hoy en día en sangre y tejidos humanos
Metoxicloro e hidroximetabolitos	
Dieldrín	Plaguicida prohibido en EE.UU. en 1974
Clordecona (Kepona)	Plaguicida prohibido en EE.UU. en 1977
Endosulfán y compuestos relacionados: α-Endosulfán β-Endosulfán Endosulfán éter Endosulfán-diol Endosulfán-lactona Endosulfán-sulfato	Plaguicidas actualmente en uso
Toxafeno	Plaguicida prohibido en EE.UU. en 1982
Alquilfenol polietoxilatos (n<2) Alquilfenoles (R>4 carbonos): p-nonilfenol p-octilfenol	Surfactantes industriales presentes en detergentes; componentes de plásticos con propiedades antioxidantes y/o maleables
Ftalatos: n-butyl ftalato Benzilbutilftalato	Ablandadores del plástico en chupetes y mordedores Plastificantes del PVC y cosméticos
Bisfenol A y compuestos relacionados Bisfenol F Bisfenol AF	Precursores de resinas epoxi; subproductos de plásticos tras digestión microbiana y degradación
Butilhidroxianisol (BHA)	Antioxidante
PCBs	Transformadores eléctricos, prohibidos en 1970
Fenilfenol	Limpiadores, desinfectantes
Bifenilos polibromados (PBBs, PBDEs)	Retardadores de la llama
Perfluorados (PFOS, PFOA)	Recubrimientos en sartenes y utensilios de cocina
Parabenes	Cosmética
Benzofenonas Canfenos Cinamatos	Filtros UV empleados en cosmética

rrollo del aparato genitourinario en el hombre, que va desde el cáncer testicular, la criptorquidia e hipospadias, daños en la función testicular, así como la menor cantidad seminal, podrían estar relacionados con una mayor exposición en útero a disruptores endocrinos¹⁰.

El desarrollo fetal está íntimamente relacionado con el estado nutricional de la madre y tanto la malnutrición materna como el exceso de aporte energético tienen consecuencias sobre el crecimiento y función del tejido placentario. Como el feto recibe los nutrientes a través

de la placenta, las variaciones estructurales y funcionales de este órgano pueden afectar el aporte nutricional energético adecuado hacia el feto durante todo su desarrollo. Además, la exposición ambiental de la madre también tiene su expresión en el embrión y en el feto. Como ejemplo de esta relación están las investigaciones llevadas a cabo recientemente en obesidad que han llamado la atención sobre el hecho de que sería demasiado simple reducir el problema del sobrepeso a una consecuencia del balance entre ingesta y gasto energético en el adulto y atribuyen un papel primordial al periodo intrauterino. La nueva propuesta en este campo es que los factores que influyen en el crecimiento fetal se relacionan con el ritmo de crecimiento postnatal y el peso en la edad adulta, tanto en observaciones en la especie humana como estudios en animales de experimentación.

Nuestro grupo de trabajo ha intentado caracterizar la exposición materno-infantil, atendiendo tanto a las variables que condicionan la exposición de la madre como del padre y haciendo un énfasis especial en la medida de la exposición combinada a múltiples compuestos que actúan a través de mecanismos de acción comunes¹¹⁻¹³. Por esta razón, la obtención de medidas objetivas de cuantificación de actividades hormonales en placenta es un pilar fundamental del diseño de este trabajo. Sin embargo, no se ha desdeñado el papel de la exposición durante la vida de la madre y el padre antes de la concepción del individuo motivo de estudio, abordando el rol de exposición con una doble aproximación: la encuesta epidemiológica con un amplio cuestionario y la medida de exposición conjunta a compuestos químicos de carácter estrogénico y anti-androgénico.

La placenta humana es un órgano especializado que está constituido por una combinación de células trofoblásticas embrionarias y células del endometrio materno, cuya formación empieza el séptimo u octavo día de la fecundación, y logra su estructura final hacia el término del primer trimestre. Su función principal es el aporte de nutrientes, agua y gases al feto; la excreción de los productos de desecho fetal hacia la circulación materna y la modificación del metabolismo materno en los diversos periodos del embarazo por acción hormonal. La placenta posee una capacidad pobre de sintetizar grasa por lo que capta una

considerable cantidad de ácidos grasos provenientes del plasma materno. Estos son transportados al feto, el excedente es retenido por la placenta principalmente uniéndose a proteínas intracelulares, y es posteriormente esterificado como triglicéridos y fosfolípidos placentarios. Cada clase de lípido cumple un rol diferente, así los triglicéridos, proveen energía metabólica, los fosfolípidos como constituyentes de membrana determinan las características funcionales de éstas y se ha demostrado que una restricción calórica puede alterar el contenido total de fosfolípidos. Los compuestos químicos liposolubles se integrarán de forma preferente en esa fracción grasa. Los contaminantes más polares forman parte del "pool" sanguíneo que permanentemente integra la placenta.

En el caso de tejido placentario la nómina de compuestos químicos es similar a la objetivada en sangre y orina, pero incluye fundamentalmente los compuestos en sí mismos y no sus metabolitos. Hasta el momento se ha investigado, además de la nómina de organoclorados persistentes ya citada, la presencia de bisfenol-A y sus derivados clorados (BPA-Cl, BPA-Cl₂, BPA-Cl₃, BPA-Cl₄) alquilfenoles (4n-octilfenol 4nOP, 4n-nonilfenol 4nNP, 4tert-octilfenol 4tert-OP), parabenos (metilparabén MPB, etilparabén EPB, propilparabén PPB, butilparabén BPB, fenilparabén PhPB) y las benzofenonas (benofenona BP1, BP2, BP3, BP6, BP8 y la 4 hidroxibenzofenona 4hBP).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La pregunta pertinente en estos momentos es ¿qué nuevos compuestos añadir a la nómina? La respuesta es sencilla, no hay más que consultar lo que se publica sobre los residuos encontrados en las depuradoras de aguas de nuestros pueblos y ciudades para saber qué es lo que se está excretando. Por ejemplo, alguien tendría que explorar la exposición al residuo de fármacos de uso común –analésicos, antiepilépticos, antirreumáticos, entre otros– o de aromas artificiales, dada su abundancia y frecuencia como contaminantes ambientales. Las fuentes de exposición que inquietan a la comunidad investigadora sobrepasan, en estos momentos, nuestro atávico interés por el residuo de unos pocos pesticidas persistentes y POPs encontrados en los alimentos, y se centran en la conta-

minación alimentaria por plásticos, la presencia de estos residuos en el plástico hospitalario o en el uso masivo de productos cosméticos.

No deja de ser sorprendente la ingenuidad con la que algunos están asimilando la información que se está generando. Prueba de ello es la falta de interés en el abordaje valiente de uno de los asuntos que implica esta abundancia de residuos: el efecto combinado de múltiples compuestos actuando a través de mecanismos comunes. Esto, que es un hecho bien documentado en los estudios de disrupción endocrina, bien podría ser considerado, aunque tan solo sea bajo el principio de precaución, en cualquier actividad reguladora que trate de disminuir el riesgo inherente a la exposición.

BIBLIOGRAFÍA

- Porta M, Puigdomènech E, Ballester F, Selva J, Ribas-Fitó N, Domínguez-Boada L, et al. Estudios realizados en España sobre concentraciones en humanos de compuestos tóxicos persistentes. *Gac Sanit.* 2008; 22:248-66.
- Cerrillo I, Granada A, López-Espinosa MJ, Olmos B, Jiménez M, Caño A, et al. Endosulfan and their metabolites in fertile women, placenta, cord blood and human milk. *Environ Res.* 2005;98:233-9.
- Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Ibarluzea J, Expósito J, Torne P, Laguna J, et al. Environmental and lifestyle factors for organochlorine exposure among women living in Southern Spain. *Chemosphere.* 2006; 62:1917-24.
- Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol-A. *Reprod Toxicol.* 2007;24:139-77.
- López-Espinosa MJ, López-Navarrete E, Rivas A, Fernández MF, Noguera M, Campoy C, et al. Organochlorine pesticide exposure in children living in southern Spain. *Environ Res.* 2008;106:1-6.
- Ribas-Fitó N, Ramón R, Ballester F, Grimalt J, Marco A, Olea N, et al. Child health and the environment: the INMA Spanish Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20:403-10.
- Puertas R, López-Espinosa MJ, Cruz F, Ramos R, Freire C, Pérez-García M, et al. Prenatal exposure to mirex impairs neurodevelopment at age of 4 years. *Neurotoxicology.* 2010;31:154-60.
- Freire C, Ramos R, Amaya E, Fernández MF, Santiago-Fernández P, López-Espinosa MJ, et al. Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:901-9.
- López-Espinosa MJ, Silva E, Granada A, Molina-Molina JM, Fernández MF, Aguilar-Garduño C, et al. Assessment of the total effective xenoestrogen burden in extracts of human placentas. *Biomarkers.* 2009;14:271-7.
- Fernández MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernández JM, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2007;115Suppl1:8-14.
- López-Espinosa MJ, Granada A, Carreno J, Salvatierra M, Olea-Serrano F, Olea N. Organochlorine pesticides in placentas from Southern Spain and some related factors. *Placenta.* 2007;28:631-8.
- Jiménez-Díaz I, Zafra-Gómez A, Ballesteros O, Navea N, Navalón A, Fernández MF, et al. Determination of Bisphenol A and its chlorinated derivatives in placental tissue samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010 878:3363-9.
- Freire C, Abril A, Fernández MF, Ramos R, Estarlich M, Manrique A, et al. Urinary 1-hydroxypyrene and PAH exposure in 4-year-old Spanish children. *Sci Total Environ.* 2009;407:1562-9.