

**DISCURSO DE INGRESO EN LA ACADEMIA DE CIENCIAS
VETERINARIAS DE ANDALUCÍA ORIENTAL**

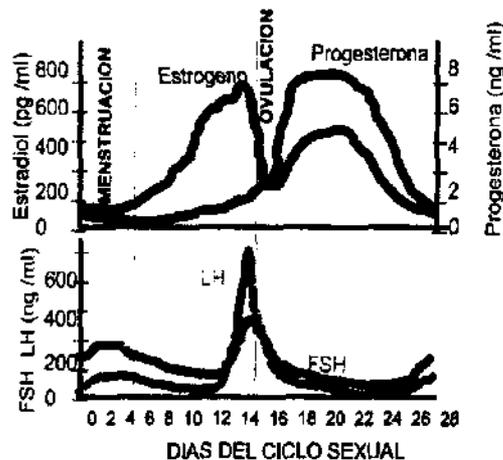
ESTROGENOS AMBIENTALES ¿ FEMINIZACION MASCULINA ?

Tesifón Parrón Carreño

HORMONAS OVARICAS : ESTRADIOL Y PROGESTERONA

Existen dos tipos de hormonas sexuales que se producen a nivel ovárico, son los estrógenos y los gestágenos. Los estrógenos son sustancias capaces de producir el estro o celo en los animales de experimentación. Definidos con este criterio biológico, los estrógenos abundan en la naturaleza; existen en minerales, plantas y bacterias.(Gonzalez1986). El mas importante de los estrógenos es la hormona denominada *estradiol*, concretamente el β -*estradiol*, otros son *la estrona y estriol*, todos ellos intervienen en la proliferación y el crecimiento de células específicas del cuerpo y se encargan del desarrollo de la mayor parte de los caracteres sexuales secundarios de la mujer, y pueden tener efectos sobre el hombre. El progestágeno más importante es *la progesterona*. Los progestagenos se encargan casi por completo de la preparación del útero para el embarazo y de las mamas para la lactancia.

La secreción de estrógenos y gestágenos experimenta una serie de variaciones cíclicas. Estas variaciones en la producción de estrógenos y de gestágenos constituye la base del llamado ciclo mensual.

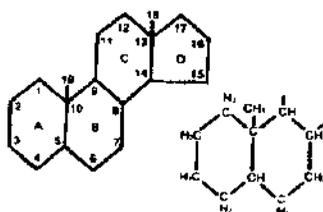


Niveles hormonales durante el ciclo sexual femenino normal

QUIMICA DE LAS HORMONAS SEXUALES

“El ovario produce, como ya hemos señalado, estrógenos, gestágenos y andrógenos.

Todas las hormonas esteroideas tienen la estructura básica del ciclopentanoperhidrofenantreno, que está formado por tres anillos bencénicos, constituidos cada uno por seis átomos de carbono y un anillo ciclopentano, formado por cinco átomos de carbono. Los anillos bencénicos se denominan A, B C, y el ciclopentano, D. Los átomos de carbono se numeran como se ve en el esquema adjunto



Existe la tendencia a utilizar en la nomenclatura de las hormonas esteroideas el núcleo central básico del que proceden. Hay tres compuestos básicos: el estrano, el pregnano y el androstano.

Los átomos H pueden ser reemplazados por cadenas laterales, particularmente por grupos hidroxilos y cetónicos. Para indicar estas sustituciones, se expresa el número de átomos de carbono en que tiene lugar la sustitución si ésta es β o α .

Si es un grupo hidroxilo, puede emplearse el sufijo *-ol*, situado detrás del número de carbono en el que se encuentra, o puede también emplearse el prefijo *hidroxi*. Si son varios grupos hidroxilos, se pueden emplear los sufijos *-diol*, *-triol*, etc., o los prefijos *dioxi*, *trioxi*, etc.

Si es un grupo cetona, puede utilizarse el prefijo *oxo* o *ceto* o el sufijo *-ona*; por ejemplo, Δ^4 -pregnen-3,20-diona-17 β -ol indica que hay dos grupos cetonas en los

carbonos 3 y 20 respectivamente y un grupo hidroxilo en el carbono 17 en la posición β .

La existencia de dobles enlaces se expresa con el prefijo Δ seguido del número que indica el átomo de carbono donde se inicia el doble enlace.

Para indicar la existencia de un doble enlace, se usa el sufijo - *en* ; si hay dos el sufijo - *dien* ; si hay tres, - *triem*, etc. Por ejemplo los Δ^4 -pregnen-3,20-diona (progesterona) ; Δ 1-3-5-(10)-estratrien-3 β ,17 β -diol(estradiol).

Estrógenos. En la especie humana se producen fundamentalmente en el ovario, testículo, suprarrenales y la placenta. También pueden ser producidos, en menor escala, en otros lugares del organismo.

Sólo nos ocuparemos de los estrógenos producidos en el ovario. El ovario sintetiza fundamentalmente estradiol, en menor cantidad estrona y muy pequeñas cantidades de estriol. Estas tres hormonas tienen el núcleo del ciclolopentanoperhidrofenantreno, cuyo anillo A es aromático (fenólico): Δ 1-3-5(10); tienen 18 átomos de carbono con un grupo metilo unido al carbono 13 y un grupo hidroxilo en el carbono número 3.

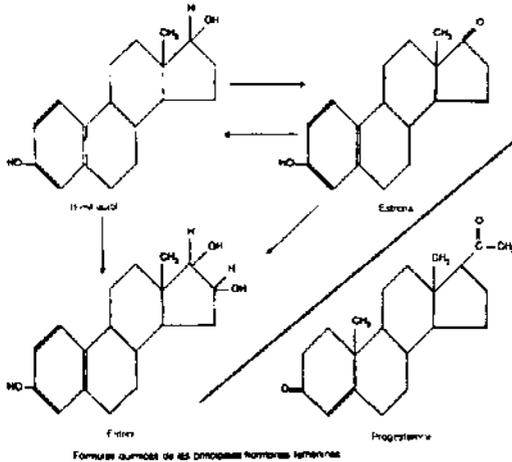
El estradiol tiene dos grupos hidroxilos: uno, el común a las tres hormonas en el carbono 3, y otro en el carbono 17.

La estrona tiene un grupo cetona en el carbono 17 y el hidroxilo común en el carbono 3.

El estriol tiene tres grupos hidroxilos: el común en el carbono 3 y dos más en los carbonos 16 y 17.” (González 1986)

“En la mujer normal no embarazada, sólo los ovarios secretan estrógenos en cantidades importantes, aunque también las cortezas suprarrenales los secretan en mucha menor magnitud. Durante el embarazo, la placenta secreta asimismo muchos estrógenos.

Sólo se encuentran tres estrógenos importantes en el plasma de la mujer: *β -estradiol, estrona y estriol*, cuyas fórmulas se muestran en la figura :



El estrógeno principal secretado por los ovarios es el *β-estradiol*; también produce cantidades pequeñas de estrona, pero la mayor parte de ésta se forma en los tejidos periféricos a partir de los andrógenos que secretan las cortezas suprarrenales y las células de la teca y del estroma ovárico. El estrin es un producto oxidativo derivado tanto del estradiol como del estrona, y su conversión ocurre sobre todo en el hígado.

La potencia estrogénica del *β-estradiol* es 12 veces la de la estrona y 80 veces la del estrin. Si se consideran estas potencias relativas, el efecto estrogénico total del *β-estradiol* suele ser muchas veces el de los otros dos estrógenos juntos. Por este motivo se considera que el *β-estradiol* es el estrógeno principal, aunque no se puede decir que los efectos estrogénicos de la estrona sean insignificantes.

Progestágenos. El progestágeno más importante es, con mucho, la progesterona. Sin embargo, se secretan también junto con ella pequeñas cantidades de otro progestágeno, la 17-*α*-hidroxiprogesterona, que tiene en esencia las mismas acciones. A efectos prácticos, suele ser adecuado considerar que la progesterona es el único progestágeno importante.

En la mujer normal no embarazada, los ovarios secretan progesterona en cantidades importantes sólo durante la mitad final de cada ciclo ovárico, cuando es producida en el cuerpo lúteo. Sólo aparecen cantidades minúsculas de progesterona en el plasma durante la primera mitad del ciclo ovárico, secretada

aproximadamente por igual por los ovarios y las cortezas suprarrenales. Sin embargo, la placenta secreta también cantidades muy grandes de esta hormona durante el embarazo, en especial después del cuarto mes de gestación.

Síntesis de estrógenos y progestágenos. Observando las fórmulas químicas de los estrógenos y la progesterona de la figura anterior, se comprueba que son hormonas esteroideas. Se sintetizan en los ovarios, principalmente a partir del colesterol que hay en sangre, pero también en menor extensión a partir de la acetilcoenzima A, de la que pueden combinarse moléculas múltiples para formar el núcleo esteroide apropiado. En este proceso de síntesis, la progesterona y la testosterona se sintetizan en primer lugar; después, en la fase folicular del ciclo ovárico, antes de que puedan abandonar los ovarios, casi toda la testosterona y gran parte de la progesterona son convertidas en estrógenos por las células granulosas. Durante la fase luteínica del ciclo, se forma mucha más progesterona de la que se convierte, lo que explica la liberación de dicha hormona en esta fase del ciclo. Incluso así, la cantidad de testosterona secretada a la circulación por los ovarios es una decimoquinta parte de la liberada por los testículos.

Transporte de estrógenos y progesterona en la sangre. Los estrógenos y la progesterona se transportan por la sangre unidos principalmente a la albúmina plasmática y a las globulinas específicas fijadoras de estas dos hormonas. Sin embargo, la unión con las proteínas plasmáticas es tan laxa que se liberan con rapidez hacia los tejidos en un plazo de unos 30 minutos.

Catabolismo de los estrógenos; papel del hígado en su degradación. El hígado conjuga los estrógenos para formar glucoronatos y sulfatos. Cerca de la quinta parte de estos productos conjugados se excretan en la bilis, en tanto que la mayor parte del resto lo hacen por la orina. Además, el hígado convierte a los potentes estrógenos estradiol y estrona en el estrógeno casi inactivo estriol. Por tanto, la disminución del funcionamiento hepático *incrementa* en realidad la actividad de los estrógenos en el cuerpo, lo que produce a veces *hiperestrogenismo*.

Destino de la progesterona. Unos cuantos minutos después de su secreción, casi toda la progesterona se degrada, convirtiéndose en otros esteroideos sin efecto progestágeno. También en este caso, como ocurría con los estrógenos, el hígado tiene especial importancia.

El principal producto terminal de la degradación de la progesterona es el *pregnanediol*. Cerca del 10 % de la progesterona original se elimina por la orina de esta forma; por ello es posible estimar el contenido de progesterona en el organismo a partir de esta excreción.

FUNCIONES DE LOS ESTROGENOS: EFECTOS SOBRE LOS CARACTERES SEXUALES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

La principal función de los estrógenos es causar proliferación celular y crecimiento de los tejidos en los órganos sexuales y otros relacionados con la reproducción.

Efecto sobre el útero y los genitales externos.

Sobre la *vulva*, los estrógenos tienen una acción trófica, que es mucho menos evidente en la especie humana que en ciertos animales, como la rata, el cobayo hembra y la ratona. No se ha podido describir un ciclo histológico de los genitales externos.

Sobre la *vagina*, los estrógenos producen una intensa acción proliferativa, originando un aumento de la multiplicación celular; las células maduran, se cargan de glucógeno y se cornifican. En ausencia de estrógenos, la vagina está revestida de un epitelio escamoso adelgazado con muy escaso contenido en glucógeno. Histológicamente es difícil demostrar claramente la existencia de un ciclo menstrual de la vagina; en cambio, en los frotis obtenidos por recogida del material celular descamado del epitelio vaginal se observa con toda claridad el ciclo menstrual. (González 1986)

Durante la infancia, los, estrógenos son secretados en muy pequeñas cantidades, pero después de la pubertad su secreción aumenta mucho, por influencia de las hormonas gonadotrópicas hipofisarias, llegando a ser de hasta 20 veces o más las cifras previas. Es entonces cuando los órganos sexuales femeninos pasan de ser infantiles a presentar los caracteres de la vida adulta. Las trompas de Falopio, el útero y la vagina aumentan de volumen; también se desarrollan los genitales externos, se deposita grasa en el monte de Venus y labios mayores, con agrandamiento considerable de los labios menores.

Además del aumento de volumen de la vagina, como ya hemos comentado, los estrógenos modifican el epitelio vaginal, que pasa de cúbico a estratificado, mucho más resistente a los traumatismos y las infecciones que el epitelio prepuberal. Las infecciones de las niñas, como la vaginitis gonorréica, pueden curarse con la simple administración de estrógenos, que provocan un aumento de la resistencia del epitelio vaginal a la infección.(Guyton 1995).

Durante los primeros años que siguen a la pubertad, las dimensiones del útero aumentan al doble o al triple. Sin embargo, más importantes todavía que el aumento del volumen son los cambios que ocurren en el endometrio por influencia de los estrógenos, que provocan gran proliferación de éste con desarrollo de las glándulas adecuadas, que más tarde servirán para ayudar a la nutrición del huevo implantado.

Sobre el *cuello uterino*, los estrógenos producen un aumento de la anchura del conducto endocervical y del orificio cervical externo, que alcanza su máximo en el momento de la ovulación. El epitelio del ectocérvix experimenta los mismos cambios bajo la acción de los estrógenos que el vaginal. El epitelio endocervical es estimulado por los estrógenos, bajo la acción de los cuales la secreción cervical producida es abundante, acuosa, transparente, de baja viscosidad, clara, alcalina, de gran elasticidad y favorable a la penetración de los espermios. Al dejarse secar produce cristales típicos en forma de hojas de helecho.

Por el contrario, la progesterona induce una secreción cervical escasa, espesa, opaca, ligeramente alcalina o ácida, con algunos leucocitos y poco favorable a la penetración de los espermatozoos. El orificio cervical externo disminuye de diámetro.

Los filamentos de glucoproteínas, que componen la secreción cervical, se entrecruzan y forman una red, cuyas mallas varían en tamaño y dependen de la secreción hormonal del ovario. Se supone que los filamentos señalados se disponen en haces o micelios, dejando espacios o cavidades acuosas entre ellos que podemos comparar a autopistas, y así facilitan el ascenso de los espermatozoos. Esta disposición aparece en la proximidad de la ovulación bajo la acción estrogénica. Otras veces los filamentos forman una red tupida e impiden el ascenso de los espermatozoos, probablemente favorecido por los gestágenos.(Odell 1971)

Sobre *el endometrio*, los estrógenos inducen en la primera mitad del ciclo el crecimiento y la proliferación de sus elementos constitutivos, glándulas, epitelio y estroma, tal y como describimos al hablar del ciclo endometrial.

La progesterona induce los cambios secretorios del epitelio y de las glándulas, la transformación progestacional de la estroma y los cambios vasculares de la segunda fase del ciclo endometrial, ya descrita anteriormente.

Sobre *el miometrio*, los estrógenos actúan tanto en el orden morfológico como en el funcional. Inducen el crecimiento del útero y estimulan o potencian la dinámica uterina a la oxitocina.

En cambio, la progesterona tiene una acción sedante sobre la musculatura uterina y fácilmente disminuye la respuesta a la oxitocina.

Efecto sobre las trompas de Falopio. Los estrógenos tienen sobre el revestimiento mucoso de las trompas de Falopio un efecto similar al que ejercen sobre el endometrio uterino. Las células glandulares proliferan y, hecho de gran importancia, el número de células epiteliales ciliadas que revisten las trompas de Falopio aumenta.

Doyle (1951) demostró que en las proximidades de la ovulación las contracciones tubáricas tienen una frecuencia de 8-12 por minuto, el doble o el triple que en otros momentos del ciclo.

La progesterona induce los cambios secretorios de las células del epitelio tubárico, que hoy sabemos tienen gran importancia en la nutrición del huevo en su fase de transporte. También estimulan considerablemente la actividad de los cilios, que siempre se mueven en dirección al útero. Sin duda, ello ayuda a transportar con facilidad el huevo fecundado hacia la matriz.

Efecto sobre las mamas. Los primordios de las mamas en ambos sexos son exactamente iguales; bajo la influencia de las hormonas apropiadas, la glándula mamaria del hombre, al menos durante los primeros veinte años de vida, puede alcanzar suficiente desarrollo para producir leche, de la misma manera que la mama de la mujer. (Guyton 1995)

Sobre la mama, las hormonas gonadales ejercen una acción evidente. Se ha descrito en los últimos años la existencia de un verdadero ciclo de la mama

constituido por una fase de reposo preovulatoria y una fase de proliferación postovulatoria, el cual conduce a un aumento de la mama que es máximo unos días antes del comienzo de la regla. Este aumento de la mama está condicionado por la acción de la progesterona que origina una hiperemia, un aumento del tejido conjuntivo y un aumento del parénquima glandular, que condiciona un incremento del producto de secreción. Se aprecia también un crecimiento de los conductos glandulares y dilatación de los conductos excretores, probablemente inducidos por los estrógenos. Después de la menstruación, la mama entra en un período de involución (fase de regresión). (Gonzalez 1986)

Los estrógenos producen: 1) desarrollo de los tejidos del estroma de las mamas, 2) crecimiento de un sistema muy amplio de conductos y 3) depósito de grasa en las mamas. Los lobulillos y los alvéolos de la mama se desarrollan en grado ligero, pero son la progesterona y la prolactina las que estimulan el crecimiento y función de estas estructuras. En resumen, los estrógenos estimulan el desarrollo de las mamas y el aparato productor de leche, también son causa de la aparición de las características de la mama femenina madura, pero no completan el trabajo de convertir las mamas en órganos productores de leche. (Guyton 1995)

EFFECTO ESTROGENICO EXTRASEXUAL

Efecto sobre el esqueleto. Actúan sobre el metabolismo hidromineral favoreciendo la retención de agua y sodio. Intervienen en el metabolismo del calcio y del fósforo..

Los estrógenos aumentan la actividad osteoblástica. Por tanto, al llegar la pubertad, cuando la niña entra en su período de fertilidad, el crecimiento se acelera durante unos años. Sin embargo, los estrógenos tienen otro efecto sobre el crecimiento esquelético: provocan la soldadura de las epífisis con las diáfisis de los huesos largos. Este efecto es mucho más intenso en la mujer que el de la testosterona en el varón. En consecuencia, el crecimiento de la mujer suele cesar unos años antes que el del varón; la mujer eunuca completamente desprovista de estrógenos crece habitualmente varios centímetros más que la mujer madura normal, porque sus epífisis tardan en cerrarse.

Osteoporosis causada por deficiencia de estrógenos en la senectud.

Después de la menopausia, y en la castración quirúrgica los ovarios no secretan estrógenos, o lo hacen en muy pequeña cantidad. Esta deficiencia de estrógenos conduce a: 1) disminución de la actividad osteoblástica de los huesos, 2) disminución de la matriz ósea y 3) menor depósito de calcio y fosfato en el hueso. En algunas mujeres, este efecto es extremadamente grave y el trastorno resultante se llama *osteoporosis*. Este fenómeno puede debilitar en gran medida los huesos y producir fracturas, en especial de las vértebras, por lo que son muchas las mujeres posmenopáusicas que reciben tratamiento continuo con estrógenos sustitutivos.

Efecto sobre el depósito de proteínas. Los estrógenos provocan un ligero aumento de la proteína corporal total, según demuestra el balance nitrogenado ligeramente positivo que aparece cuando se administran estrógenos. Esto quizá sea el resultado del efecto estimulante del crecimiento que poseen los estrógenos sobre los órganos sexuales, los huesos y unos pocos tejidos más. El aumento del depósito de proteínas causado por la testosterona es mucho más general y mucho más intenso que el causado por los estrógenos.(Guyton)

Efecto sobre el metabolismo y el depósito de lípidos. Los estrógenos actúan también sobre el metabolismo de los lípidos, incrementando la lipemia y la colesterinemia.(Gonzalez)

Los estrógenos aumentan un poco la intensidad del metabolismo, pero este efecto es solo un tercio del que tiene la testosterona. Sin embargo, inducen el depósito de grandes cantidades de lípidos en el tejido subcutáneo. En consecuencia, el peso específico global del cuerpo femenino, a juzgar por su flotación en el agua, es menor que el peso específico del cuerpo del varón, que contiene más proteínas y menos grasa. Además del depósito de grasa en mamas y tejidos subcutáneos, los estrógenos provocan depósitos muy intensos de grasa a nivel de regiones glúteas y muslos, lo que constituye una característica de la figura femenina.(Guyton)

Efecto sobre la distribución del pelo. Los estrógenos no modifican de forma considerable la distribución del pelo, pero éste se desarrolla en la región pubiana y en las axilas después de la pubertad. Es probable que este crecimiento dependa sobre todo de los andrógenos producidos por las suprarrenales.

Efecto sobre la piel. Los estrógenos hacen que la piel tome una textura especial, blanda y lisa, pero más gruesa que la del niño o la de la mujer castrada. Los estrógenos también pueden hacer que la piel se vuelva más vascularizada de lo normal; este efecto muchas veces coexiste con un aumento de temperatura de la piel, favoreciendo las hemorragias en caso de lesiones cutáneas.

Los andrógenos suprarrenales, secretarios en cantidades más elevadas después de la pubertad, provocan un aumento de la secreción de las glándulas sudoríparas axilares y también muchas veces ocasionan acné. (Guyton)

Según un reciente artículo publicado en la revista Archives of Dermatology por (DUNN 1997) la administración de estrógenos prevendría la sequedad de piel y evitaría las arrugas.

Efecto sobre la termorregulación. La progesterona tiene una acción hipertérmica e induce un aumento de la temperatura basal en la segunda mitad del ciclo, dato de gran valor diagnóstico.

Efecto sobre el equilibrio electrolítico. La similitud entre los estrógenos y las hormonas corticosuprarrenales es manifiesta. Así pues, los estrógenos, como la aldosterona y otras hormonas corticosuprarrenales, inducen retención de sodio, cloruros y agua en los túbulos renales. Sin embargo, este efecto de los estrógenos es leve y rara vez tiene importancia, excepto durante el embarazo.

Efecto sobre la enfermedad de Alzheimer. Un reciente estudio realizado por Tang et al. ha demostrado que los estrógenos pueden retrasar el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y disminuir el riesgo de desarrollarla. Dado que se trata de un estudio observacional parece evidente la necesidad de necesidad de continuar con estudios prospectivos que complementen a éste.

Funciones intracelulares de los estrógenos. Hasta ahora se han estudiado los efectos más importantes de los estrógenos en el organismo. El mecanismo celular subyacente es el siguiente: los estrógenos circulan en la sangre sólo durante unos pocos minutos antes de ser transportados a las células diana. Una vez que penetran en ellas, se combinan en un plazo de 10 a 15 segundos con una proteína "receptora" del citoplasma y en seguida, combinados con esta proteína, migran hacia el núcleo, interactuando de forma específica con determinadas porciones del ADN cromosómico e iniciando de inmediato el proceso de transcripción: por tanto, en el transcurso de pocos minutos, comienza a producirse ARN. Además, en unas cuantas horas, aumenta también la producción de ADN, dividiéndose más

rápidamente las células. El ARN difunde al citoplasma, aumentando la síntesis de proteínas y modificando en consecuencia las funciones celulares.

Una de las principales diferencias entre el efecto anabólico proteico de los estrógenos y el de la testosterona es que las hormonas femeninas ejercen sus efectos de forma casi exclusiva sobre determinados órganos diana, como el útero, las mamas, el esqueleto y algunas zonas del organismo ricas en tejido graso, mientras que la testosterona posee acciones más generales.”(GUYTON 1995)

ESTROGENOS AMBIENTALES , XENOBIÓTICOS ESTROGÉNICOS, XENOESTROGENOS, DISRRUPTORES ENDOCRINOS O MODULADORES ENDOCRINOS.

Se podrían definir como sustancias que mimetizan a los estrógenos naturales y que han sido identificados en los seres vivos, no siendo productos naturales de los mismos y por tanto de procedencia exógena, en la mayoría de los casos de su entorno medioambiental cercano.

Las mencionadas sustancias tendrían efecto estrogénico sobre los seres vivos con modificaciones endocrinas y acciones sobre órganos diana de estrógenos, que suponen, así mismo cambios morfológicos de gran importancia clínica y epidemiológica.

La elevada probabilidad de entrar en contacto con estas sustancias al tratarse de sustancias existentes, en nuestro entorno próximo hace necesario prestar una atención especial al tema.

ORIGENES DEL PROBLEMA

A pesar del conocimiento anterior, publicado en la revista Nature, de los posibles efectos de los "Xenoestrogenos" referidos concretamente al Bisfenol-A es a raíz de la reunión en 1991, en Wingspread, Racine, Niscons, en la que la bióloga Teo Colborn, bióloga, representante en el Congreso Americano de la Organización de Defensa de los Animales y una de las autoras del libro "Nuestro futuro robado", convoca a 25 científicos de diferentes campos para estudiar a qué son debidos los trastornos en el comportamiento sexual de la fauna de los Grandes Lagos (EEUU).

En "Las Actas de la reunión de Wingspread" se advierte de los daños ocasionados sobre las especies animales expuestas a ciertos compuestos químicos. Y se incluye una lista de estas sustancias que pueden interferir en el equilibrio normal hormonal en especies animales y en el hombre: DDT, quepona, toxafeno, dieldrín, metoxicloro, endosulfán, algunos PCB, dioxina, bisfenol-A, alquilfenol y talatos. Sustancias químicas que se comportan en el ser humano como estrógenos ; son xenoestrógenos.

En la especie humana, una exposición cotidiana y mantenida a los estrógenos, produce patologías que van desde el cáncer de mama, el cáncer de próstata o las alteraciones funcionales o en el desarrollo embriológico. La pregunta es ¿ocurrirá lo mismo con la exposición a los Xenoestrógenos? (Olea 1996)

En 1993 se publica un trabajo de Theo Colborn et al. en el que se publican los efectos de los Disruptores Endocrinos sobre la fauna entre los que se citan :

Función alterada de tiroides en pájaros (Moccia 1986)

Alteraciones en peces (Moccia 1981)

Descenso de la fertilidad en pájaros (Shugart 1980), peces (Leatherland 1992), moluscos (Gibbs 1988) y mamíferos (Reiinders 1986)

Descenso en la puesta de huevos en peces (Mac 1988), pájaros (Kubiak 1989), y tórtolas (Bishop 1991)

“Demasculinización” y feminización en peces macho (Munkittrick 1991), pájaros (Fry 1981) y en mamíferos (Beland 1989)

Desfeminización y masculinización en peces hembra (David 1992), gasterópodos (Ellis 1990) y pájaros (Fry 1981)

Alteraciones de la Inmunidad en pájaros (Erdman 1988) y en mamíferos (Martineua (1988).

Muchos de estos efectos fueron descritos en áreas con un gran uso de pesticidas como los Grandes Lagos en Norte América (Colborn 1990)

En el mencionado estudio de Theo Colborn et al.de 1993, se referencia una lista de productos químicos con efecto estrogénico entre los que destacan un importante grupo de sustancias de usos agrícola :

GRUPO QUIMICO

Pesticidas

<u>Herbicidas</u>	<u>Fungicidas</u>	<u>Insecticidas</u>	<u>Nematocidas</u>
2,4-D	Benomyl	β-HCH	Aldicarb
2,4,5-T	Hexachorobenz	Carbaryl	
Alachlor	eno	Chlordano	Aldicarb
Amitrole	Mancozeb	Dicofol	DBCP
Atrazine	Maneb	Dieldrin	

Metribuzin	Metiram-	DDT y metabolitos
Nitrofen	complex	Endosulfan
Trifluralin	Tributyl tin	Heptachlor y
	Zineb	H-epoxide
	Ziram	Lindane (γ -HCH)
		Methomyl
		Methoxychlor
		Mirex
		Oxychiordane
		Parathion
		Synthetic
		pyrethroids
		Toxaphene
		Transnonachlor

Industrias Químicas

Cadmio
 Dioxina (2,3,7,8-TCDD)
 Plomo
 Mercurio
 PBBs
 PCBs
 Pentachlorophenol(PCP)
 Penta- to nonylphenols
 Phthalatos
 Estyrenos

A raíz de la polémica surgida se plantean múltiples estudios, y se desarrollan y perfeccionan diversos test estrogénicos.

El problema preocupa tanto a la Industria Química que el 14 de Junio de 1996 crea el "Endocrine Modulators Steering Group : (EMSG)" y lo dota con un presupuesto de 11 millones de dólares para desarrollar proyectos a lo largo de tres años.

Crea el mencionado grupo un Boletín titulado *Moduladores Endocrinos* (Editado por FEIQUE) y en su primer número en Julio de 1996, aparece como noticia general (Reacciones de la industria al libro "Our Stolen Futuro"). En el número siguiente de Agosto del mismo año aparecen noticias tales como: "No hay disminución de la calidad del esperma en EE.UU" o, referido al tema de los xenoestrógenos, "¿Catástrofe total o tontería absoluta?" en el siguiente número de Septiembre se solicitan propuestas de investigación y el siguiente número el prof. André Lecloux director del EMSG pide "Acción conjunta: la clave para futuros avances" y habla de una "Reunión Internacional en la Casa Blanca"

Una edición especial de diciembre comenta "Un estudio realizado en el Reino Unido revela que las hormonas naturales en los efluentes de aguas residuales afectan a los peces", el estudio lo desarrolló la Agencia de medioambiente del Reino Unido y que en síntesis el informe viene a decir:

Las hormonas, que normalmente son inactivas cuando se liberan a través de los sistemas de las aguas residuales, son reactivadas por bacterias en las plantas de tratamiento de aguas residuales.

Este hecho puede proporcionar algún alivio a los fabricantes de productos farmacéuticos y químicos que habían sido culpados de la aparición de peces hermafroditas en los ríos, cerca de los puntos de vertido de aguas residuales. por algunos científicos y grupos medioambientalistas.

El estudio -de tres años de duración y con un coste de 250.000 libras - sobre la **identificación y evaluación de sustancias estrógenas en efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales** fue diseñado con el fin de tratar de identificar las sustancias responsables de la actividad estrogénica en las aguas residuales. Fue encargado por la Agencia Medioambiental del Reino Unido después de que se descubriera que los peces macho que vivían cerca de los puntos de vertido comenzaban a presentar características propias de los peces hembra, incluyendo su capacidad para producir una proteína de la yema de huevo -la vitelogenina- que normalmente se encuentra solamente en las hembras. Los científicos sospecharon que la sobrecarga hormonal en los ríos venía producida por la "píldora" o por los productos químicos "imitadores" de las hormonas. Pero encontraron que los afluentes de aguas residuales contenían solamente tres hormonas activas. Dos de ellas eran estrógenos naturales femeninos (la estrona y el 17β -estradiol), y la otra era un estrógeno sintético que se encuentra en la "píldora" (el etinilestradiol).

La Agencia Medioambiental afirma que "la estrona y el 17 β -estradiol se observaron de manera sistemática y se cuantificaron en todos los lugares, mientras que el etinilestradiol se encontraba por debajo del límite de detección en la mayor parte de los lugares y en la mayoría de las ocasiones". Las hormonas "probablemente han sido excretadas, en su mayor parte, por mujeres".

El aspecto importante es que las hormonas que causan el problema se encuentran en la naturaleza y no son artificiales. Los científicos están perplejos ante el hecho de que las hormonas sobrevivan en las plantas de tratamiento ya que normalmente se neutralizan al abandonar el cuerpo humano. Deben "entrar en actividad" de nuevo por la acción de bacterias que rompan su recubrimiento protector.

El informe indica que aunque las hormonas parecen afectar a los sistemas reproductores de los peces que viven cerca de las plantas de tratamiento de afluentes, no parece que impacten sobre el medio ambiente. Sin embargo, adoptando un enfoque cauteloso, la Agencia Medioambiental va a trabajar con universidades y otras instituciones científicas para evaluar los efectos sobre la fauna. También la industria del agua del Reino Unido está planificando invertir 100.000 libras en investigación sobre los orígenes y el comportamiento de las hormonas en las plantas de tratamiento de aguas residuales."

Por esas fechas se publican los resultados de un estudio realizado en el Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de Granada realizado por el Dr. García Rodríguez titulado "Exposición a pesticidas y Criptorquidismo: Evidencia geográfica de posible asociación y que resumidamente viene a decir:

"Las sustancias químicas sintéticas que producen trastornos hormonales pueden jugar un papel en el aumento de la frecuencia de criptorquidismo observado en algunos estudios.

Se ha usado un espacio ecológico diseñado para buscar variaciones en las razones de orquidopexias en la provincia de Granada (España), y buscar la relación entre estas diferencias y las variaciones geográficas de exposición a pesticidas.

Las razones de orquidopexia fueron estimadas en el periodo comprendido entre 1980 y 1981 en todos los municipios con centros de salud atendidos por el hospital universitario de Granada. Se tomó una muestra al azar con varones de edad comprendida entre 1-16 años, admitidos por alguna razón durante el mismo periodo, y esto fue utilizado para estimar las razones de control de los pacientes

hospitalizados. Cada municipio fue asignado para uno de los cuatro niveles de uso de pesticidas.

Utilizamos el test homogéneo de Poisson para detectar diferencias significativas en razones de orquidopexia entre distritos y entre los niveles de uso de pesticidas.

Los niveles de regresión logística de Poisson fueron también usados para estimar la intensidad de asociación entre orquidopexia y niveles de uso de pesticidas.

Las razones de orquidopexia tendían a aumentar en distritos cerca de la costa mediterránea, donde la agricultura intensiva está extendida.

La ciudad de Granada donde el hospital de referencia está situado, también tenía cifras elevadas a la vez para orquidopexia y razones de control de pacientes hospitalizados.

Los modelos de regresión mostraron que la estrechez de asociación entre orquidopexia y niveles de uso de pesticidas, tendían a incrementarse con elevados o grandes niveles de uso, con la excepción del nivel 0 de uso (principalmente en la ciudad de Granada). Nuestros resultados son compatibles con la hipotética asociación entre exposición a sustancias químicas que producen trastornos hormonales y la inducción de criptorquidismo.

Grandes limitaciones metodológicas en el diseño del estudio hicieron necesariamente evaluar los resultados con cautela.”

Por todo lo anteriormente expuesto y dado que nuestra provincia es una de las primeras en consumo de agroquímicos nos planteamos la realización de un trabajo breve, a fin de evaluar de forma rápida la situación de las diversas zonas de Almería y que podría ser el preludio de un estudio de seguimiento a más largo plazo que aportara más luz sobre este controvertido tema.

SITUACION EN NUESTRA PROVINCIA

ESTUDIO DE CRIPTORQUIDIAS, INTERVENIDAS EN EL HOSPITAL DE TORRECARDENAS, POR DISTRITOS DE ATENCION PRIMARIA.

Introducción :

El trabajo se plantea como un estudio descriptivo a fin de evaluar, en base a las criptorquidias intervenidas en el Hospital de Torrecardenas, si existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes distritos y sobre todo en aquellos donde existe un mayor uso de Plaguicidas.

Materiales y métodos :

Para la recolección de los datos se han usado los únicos registros informatizados por patologías que se corresponden a los años 1995-1996.

Se han recogido datos del censo a fin de ajustar los indicadores por intervalos de edad, tomando como referencia la de 0 a 10 años.

Se han distribuido las criptorquidias por distritos con USO ELEVADO DE PLAGUICIDAS (D. Roquetas y Poniente) USO MODERADO (D.Almería, por la zona de Nijar) USO BAJO (D. Centro y D. Levante). Se hace preciso mencionar que aunque el D. Centro tiene un uso Bajo de plaguicidas sin embargo es elevado el número de personas que se desplazan a trabajar a la zona del poniente.

Para comparar los datos se ha utilizado el test de Chi cuadrado y el Paquete EPIINFO versión 6 .

Resultados :

Número total de intervenciones entre 1995 y 1996 por edad y Distrito Sanitario :

DISTRITO	EDAD	Nº de CASOS
ALMERIA	1	5
ALMERIA	2	8
ALMERIA	3	3
ALMERIA	4	3
ALMERIA	5	4
ALMERIA	7	1
ALMERIA	9	1
ALMERIA	10	2

TOTAL DE CASOS EN DISTRITO ALMERIA 27

DISTRITO	EDAD	Nº de CASOS
ROQUETAS	1	2
ROQUETAS	2	2
ROQUETAS	3	1
ROQUETAS	7	2
ROQUETAS	10	1

TOTAL DE CASOS EN DISTRITO ROQUETAS 8

DISTRITO	EDAD	Nº de CASOS
PONIENTE	1	2
PONIENTE	2	3
PONIENTE	4	1
PONIENTE	5	1
PONIENTE	6	3

TOTAL DE CASOS EN DISTRITO PONIENTE 10

DISTRITO	EDAD	Nº de CASOS
LEVANTE-ALTO A.	1	1
LEVANTE-ALTO A.	2	1
LEVANTE-ALTO A.	3	3
LEVANTE-ALTO A.	5	1
LEVANTE-ALTO A.	8	1

TOTAL DE CASOS EN D. LEVANTE ALTO A. 7

DISTRITO	EDAD	Nº de CASOS
CENTRO	1	1
CENTRO	2	1
CENTRO	3	1
CENTRO	6	1
CENTRO	7	1
CENTRO	9	1

TOTAL DE CASOS EN DISTRITO CENTRO 6

Distribución de la población (Niños de 0 a 10 años) a mitad de periodo en estudio por distritos y número de casos :

DISTRITO	POBLACION (0-10)	Nº de CASOS
ALMERIA	12485	27
ROQUETAS	2374	8
PONIENTE	5234	10
LEVANTE-ALT. A	7466	7
CENTRO	2825	6

Al aplicar el test de Chi cuadrado nos da un valor de 6.85 que para 4 grados de libertad da un valor de $p = 0,14$.

Por tanto podemos decir que con los datos existentes hasta la fecha y analizados en el presente estudio no existen diferencias estadísticamente significativas en los distintos Distritos Sanitarios de la provincia de Almería.

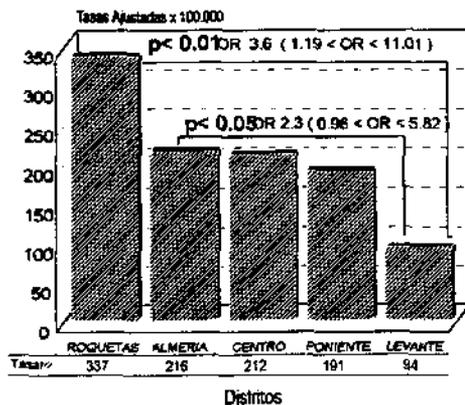
Distribución de la población (Niños de 0 a 10 años) a mitad de periodo en estudio por distritos y número de casos :

<u>DISTRITO</u>	<u>POBLACION (0-10)</u>	<u>Nº de CASOS</u>	<u>TASAS x 100.000</u>
ALMERIA	12485	27	216
ROQUETAS	2374	8	336
PONIENTE	5234	10	191
LEVANTE-ALT. A	7466	7	93
CENTRO	2825	6	212

Al aplicar el test de Chi cuadrado global, nos da un valor de 6.85 que para 4 grados de libertad da un valor de $p = 0,14$.

No existen diferencias estadísticamente significativas

Criptorquidias Intervenidoas H. Torrecardenas Años 1995-1996 (Niños de 0 a 10 años)



Sin embargo , al analizarlos dos a dos existen diferencias estadísticamente significativas entre el distrito de mayor número y el segundo con el de menor número, con una OR de 3.6 y 2.3 con un nivel de significación respectiva de $p < 0.01$ y $p < 0.05$.

Al agrupar los distritos en función del uso se obtienen los siguientes datos :

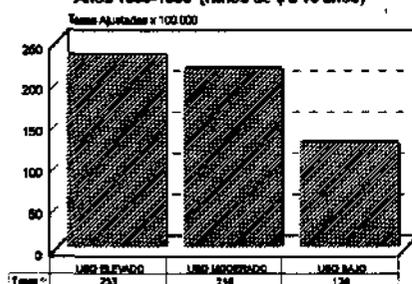
<u>DISTRITO</u>	<u>POBLACION (0-10)</u>	<u>N° de CASOS</u>	<u>TASAS x 100.000</u>
USO ELEVADO(D.R+P)	7708	18	233
USO MODERADO	12485	27	216
USO BAJO(D.C+L)	10291	13	126

Al aplicar el test de Chi cuadrado global, nos da un valor de 3.42 que para 2 grados de libertad da un valor de $p = 0,18$.

No existen diferencias estadísticamente significativas

Criptorquidias Intervenidas H. Torrecardenas

Años 1995-1996 (Niños de 0 a 10 años)



Conclusiones :

A la vista de los Resultados podemos decir que con los datos existentes hasta la fecha y analizados en el presente estudio no existen diferencias estadísticamente significativas en los distintos Distritos Sanitarios de la provincia de Almería a pesar de existir en ellos diferencias importantes en cuanto al uso de plaguicidas, no obstante parece prudente continuar con estudios de seguimiento a fin de incrementar el tamaño del estudio, dado que como puede observarse en los resultados la zona del Poniente correspondiente a los Distritos de Roquetas y Poniente presenta la mayor tasa de Criptorquidas de la provincia.

Bibliografía :

BELAND P. Annual report 1989. Quebec: St. Lawrence National Institute of Ecotoxicology, 1989.

BISHOP CA, BROOKS RJ, CAREY JH, NG P, NORSTROM RJ, LEAN DRSJ. The case for a cause-effect linkage between environmental contamination and development in eggs of the common snapping turtle (*Chelidra s. serpentina*) from Ontario, Canadá. *J Toxicol Environ Health*, 1991 ; 33:521-548.

DAVIS WP, BORTONE SA. Effects of kraft mill effluent on the sexuality of fishes : an enviromental early warning? In: *Chemically induced alterations in sexual and funtional development, : the wildlife/human connection* (Colborn T, Clement C. eds). Princeton. NJ :Princeton Scientific Publishing, 1992: 113-127.

DOYLE J.B. : Exploratory culdotomy for observation of tuboovarian physiology at ovulation time. *Fertil, Steril* ; 1951 ; 2 : 475.

DUNN L. B., : *Arch. Dermatology*, 1997 ;133 : 339- 342

CEFIC y FEYQUE. :*Moduladores Endocrinos*. Ed FEIQUE Hermosilla,31 Madrid, 1996, 1 : 2.

COLBORN T, DAVIDSON A, GRENN SN, HODGE RA, JACKSON CI, LIRIFF RA *Great Lakes, great legacy ?* Washington, DC : The Conservation Foundation, 1990.

COLBORN T, FREDERICK S, SOTO AM. Developmental Effects of Endocrine- Disrupting chemicals in Wildlife and Humans. Environmental Health Perspectives. 1993 ; Vol,101. 5 : 378-384.

ELLIS DV, PATTISINA LA.. Widespread neogastropod imposex: a biological indicator of global TBT contamination. Mar Pollut Bull, 1990 ; 21:248-253.

ERDMAN TC, Report to US . Fish and Wildlife Service on common and Forster's tern productivity on Kidnei island confined disposal facility, Green Bay . 1987 with supplemental necropsy and parthology reports. Green Bay : University of Wisconsin 1988.

FRY DM, TOONE CK. DDT-induced feminization of gull embryos. Science, 1981 ;231:919-924.

GIBBS PE, PASCOE PL, BURT GR. Sex change in the female dog-whelk, *Nucella Lapillus*, induced by tributyltin from antifouling paints. J Mar Biol ASOC UK , 1988 ; 68:715-731

GONZALEZ M., DEL SOL J.R. : "Hormonas esteroideas".En Obstetricia. Ed Salvat. 1986 : 37-52.

GUYTON A.C. : "Fisiologia femenina antes del embarazo : hormonas femeninas" .En Tratado de Fisiologia Médica. Ed. Interamericana.Mcgraw-Hill.1995 : 940-955

KUBIAK Tj, HARRIS HJ, SMITH LM, SCHWARTZ TP, STALLING DL, TRICK JA, SILEO L, DOCHERRY DE, ERDMAN TC. Microcontaminants and reproductive impairment of the Forster's tern on Green Bay, Lake Michigan-1983. Arch Environ Contam Toxicol, 1989 ; 18:706-727.

LEATHERLAND J. Endocrine and reproductive function in Great Lakes salmon. In: Chemically induced alteracions in sexual and functional development: the wildlife/human connection (Colborn T, Clement C, eds.) Princeton, NJ:Princeton Scientific Publishing, 1992; 129-145.

MAC MJ, SCHWARTZ T, EDSALL CC. Correlating PCB effects on fish reproduction using dioxin equivalents. Presented at the Ninth Annual Society of Environmental Toxicology and Chemistry Meeting, Arlington, Virginia. 1988.

MARTINEAU D, LAGACE A, BELAND P, HIGGINS R, ARMSTRONG D, SHUGART LR. Pathology of stranded beluga whales (*Delphinapterus leucas*) from the St. Lawrence estuary, Quebec, Canada. *J Comp Pathol*, 1988 ; 98 : 287-311.

MOCCIA R, FOX G, BRITTON AJ. A quantitative assessment of thyroid histopathology of ring-billed gulls (*Larus argentatus*) from the Great Lakes and a hypothesis on the causal role of environmental contaminants. *J Wild Dis* 1986 ; 22:60-70

MOCCIA RD, LEATHERLAND JF, SONSTEGARD RA : Quantitative interlake comparison of pathology in Great Lakes coho (*Oncorhynchus kisutch*) and chinook (*Oncorhynchus tshawytscha*) salmon. *Cancer Res* 1981 ;41:2200-2210 .

MUNKITTRICK KR, PORT CB, VAN DER KRAAK GJ, SMITH IR, ROKOSH DA. Impact of bleached kraft mill effluent on population characteristics, liver MFO activity, and serum steroids of a Lake Superior white sucker (*Catostomus commersoni*) population. *Can J Fish Aquat Sci*, 1991 ; 48:1-10.

ODELL W.A., MOYER D.L. : Physiology of reproduction, San Luis. The C.V. Mosby Company, 1971.

OLEA N. : Pesticidas, efectos estrogenicos de algunos compuestos quimicos. *BioCultura*. Sevilla 1996.

REIJNDERS PJH. Reproductive failure in common seals feeding on fish from polluted coastal waters. *Nature* 1986 ; 324:456-457.

SHUGART G. Frequency and distribution of polygyny in Great Lakes herring gulls in 1978. *Condor* 1980. : 82:426-429.

TANG M.X. , JACOBS D. , STERN Y. Et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996 ; 348. : 429-32.