

## Disruptores Endocrinos en el Plástico (Bisfenol A y Ftalatos)

### Endocrine Disruptors in Plastic (Bisphenol A and Phthalates)

Mollo Tangara Juan Carlos \* Montaña Cabrera Luis Alberto\*  
*Estudiante de Medicina - Universidad Mayor de San Andrés*

#### RESUMEN

Los disruptores son agentes químicos hormonalmente activos que interfieren en el funcionamiento del sistema hormonal ya sea suplantando a las hormonas naturales, bloqueando su acción, aumentando o disminuyendo sus niveles. La diana patógena, no solo son los humanos si no que todo ser vivo en el cual su acción mimetizadora hormonal este presente, los grupos de riesgo elevado son el feto masculino, el recién nacido masculino, y el varón prepuberal. Los daños están íntegramente ligados al dosis-efecto; en la actualidad se ha demostrado que los disruptores endocrinos (DE) pueden ocasionar disminución de los niveles antioxidantes enzimáticos, diabetes y obesidad, Pubertad temprana, Reducción de la cantidad de espermatozoides, enfermedades de próstata y cáncer de próstata, cáncer de mama, alteraciones cromosómicas, daño cerebral, deterioro de la función inmune, cambios en el comportamiento, entre otras.

**Palabras clave:** Disruptores Endocrinos, Bisfenol, Ftalato, Xenoestrogenos.

#### ABSTRACT

The Disruptors are hormonally active chemicals that interfere with the functioning of the hormonal system either supplanting natural hormones, blocking their action, increasing or decreasing levels. The target pathogenic, not only are humans if not all living in which his mimetic action hormone is present, the high-risk groups are the male fetus, the newborn male and prepubertal male. Damages are integrally linked to the dose effect at present has shown that Endocrine disruptors (DE) can cause decreased levels enzymatic antioxidants, diabetes and obesity, early puberty, reduction of sperm, prostate disease, and prostate cancer, breast cancer, chromosomal abnormalities, brain damage, impaired immune function, changes in behavior, among others.

**Keywords:** Endocrine disruptors, Bisphenol A, Phthalate, Xenoestrogens

#### INTRODUCCIÓN.

En la última década, el uso y proceso de sustancias químicas ha aumentado para la fabricación de plástico como aditivo o coadyuvante químico, ya sea para fines de mejorar la calidad, resistencia, flexibilidad, duración, etc. la relativa sencillez y rapidez con la que se producen este materia prima (plástico), ha favorecido su rápida distribución mundial y su extenso uso, esto ha hecho que se convierta en un material indispensable, sin que por ello se tenga en cuenta las alteraciones que pueda ocasionar en la salud y la cadena ecológica, al presentarse en su mayoría como producto de vida útil corta y después convertirse en productos de desecho acumulándose, en mares lagos ríos, suelos, etc., produciendo una fuente de contaminación química disruptora persistente.

Algunos estudios con animales indican que la exposición a sustancias químicas hormonalmente activas (disruptores endocrinos) en el periodo prenatal o en la edad adulta aumenta la vulnerabilidad a cánceres sensibles a hormonas, como los tumores malignos en mama, próstata,

ovarios, útero destacándose entre otras alteraciones en la diferenciación sexual.

Este término, Disruptores Endocrinos (DE), se usa para definir el conjunto heterogéneo de compuestos químicos, contaminantes medioambientales, que interactúan con el sistema endocrino alterando el mensaje endocrino en varias formas, pueden mimetizar la hormona ocupando su lugar, pueden bloquear su acción compitiendo por el receptor hormonal o pueden modificar la síntesis de la hormona o del receptor correspondiente. Como consecuencia, se produce una alteración del sistema hormonal actuando en los órganos diana de su elección, puede haber consecuencias neurológicas o reproductivas, ya que las hormonas están implicadas en el control de la reproducción, la organización del cerebro, y el metabolismo, alterando la coordinación fisiológica entre órganos, entre otras. Entre los disruptores endocrinos en el que este trabajo se centra están la familia de los bisfenoles y ftalatos, que son componentes activos en fabricación y producción de plásticos como botellas, juguetes utensilios de cocina, CDs, etc., el

Bisfenol A (BPA), y el Ftalato son agentes químicos, con alta actividad disruptora.

### **DISRUPTORES ENDOCRINOS.**

A partir del año 1980 se los llamaba estrógenos ambientales posteriormente se los ha llamado disruptores endocrinos químicos, xenoestrógenos, hormonas ambientales, agentes hormonalmente activos. Las sustancias químicas disruptoras endocrinas no son venenos clásicos ni carcinógenos típicos (1).

Los disruptores endocrinos interfieren en el funcionamiento del sistema hormonal mediante alguno de estos tres mecanismos: suplantando a las hormonas naturales (1,14), bloqueando su acción o aumentando (12) o disminuyendo sus niveles (12).

### **BISFENOL-A (BPA).**

Fue sintetizado por primera vez por el químico ruso Aleksan Drdianin en 1891 se procesa mediante la condensación de la acetona, la reacción es catalizada por un ácido, como ácido clorhídrico o una resina de poliestireno sulfonado.

El bisfenol-a es usado principalmente para la realización de plásticos, es un monómero clave en la producción de resina epoxi es la forma más común de policarbonato de plástico, se usa para fabricar una gran variedad de productos como, botellas de agua, biberones, equipamiento deportivo, dispositivos médicos y dentales, sellantes, anteojos orgánicos, cd y dvd, y electrodomésticos varios. El bisfenol A se ha descrito como compuesto químico con gran actividad disruptora endocrina (1,13).

### **PRODUCCIÓN.**

La producción mundial de bisfenol-a en 2003 fue estimado en más de 2 millones de toneladas (18) en Estados Unidos, es fabricado por Baye Rmaterials Cience, Dow Chemical Company, Ge Plastics, Hexionspeciality Chemicals y Sunoco Chemicals. En 2004, estas compañías produjeron más de 1 millón de ton de bisfenol-a, desde apenas 7260 ton en 1991. En nuestro medio no existen datos de fabricación o de producción de bisfenol A.

### **MECANISMO DE ACCIÓN DEL BISFENOL A.**

El bisfenol A ingresa al organismo por vía oral, a través de la dieta. Se ha demostrado que el BPA esta presente en el medioambiente es absorbido por las vías inhalatoria dérmica (12,13). Este compuesto es absorbido rápidamente metabolizándose principalmente a la forma hidrosoluble BPA-glucuronido (BPAG) en las paredes del intestino y en el hígado por la enzima uridinadifosfatoglucosiltransferasa (UGT) (12). En

menor concentración, el BPA es transformado a BPA-sulfato (12).

La vía de eliminación de los metabolitos difiere en los seres vivos. En los humanos, aproximadamente un 80% es excretado a través de la orina con un tiempo medio de eliminación inferior a 6 horas (14,15). En los roedores y primates, el BPA es eliminado a través del hígado, llegando al tracto gastrointestinal, posteriormente, es liberado en forma de BPA reabsorbiéndose nuevamente en el torrente sanguíneo. Como consecuencia de esta recirculación enterohepática el tiempo medio de eliminación en los animales de experimentación es mayor (20-80 horas) comparado al de los humanos (14).

### **EFFECTOS SOBRE LA SALUD DEL BPA.**

La toxicidad del BPA y sus posibles riesgos sobre la salud, se engloba dentro de los estrógenos artificiales o disruptores endocrinos que son capaces de interactuar con el sistema hormonal, mimetizando la acción de los estrógenos naturales (11,12). Se han desarrollado numerosas investigaciones en animales de experimentación, principalmente roedores y primates, sujetos a determinadas dosis de exposición de BPA, identificándose diversos efectos tóxicos (8). Estas investigaciones nos sirven como antecedentes o pruebas para demostrarlos efectos nocivos en seres humanos y esto con el fin de establecer una relación entre las concentraciones de BPA (en orina o en sangre) y una gran variedad de factores relacionados con el estado de salud de la población.

Entre los efectos tóxicos debidos a una exposición a BPA en los seres vivos se incluyen:

- Cambios en el comportamiento. Hiperactividad, aumento de la agresividad, problemas de aprendizaje y de memoria, aumento de la susceptibilidad a la adicción de drogas, etc. (5,8,10,11,16).
- Diabetes y obesidad. La exposición al BPA es capaz de aumentar la resistencia a la insulina y el número de células grasas. Diversos estudios han demostrado que la resistencia a la insulina conlleva a diabetes tipo 2, así como hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares (8,14,16).
- Pubertad temprana. Este monómero puede afectar el tiempo de aparición de la pubertad (5,8,10,16).
- Reducción de la cantidad de esperma. Algunas investigaciones han demostrado que a bajas dosis se produce una alteración de la espermatogénesis (disminución de la producción de esperma y de los niveles de testosterona y fertilidad en los varones)

(5,7,10,16). El aumento de los niveles de bisfenol-a en la orina, se ha asociado a disminución de la concentración espermática, disminución del recuento espermático total, disminución de la vitalidad espermática así como de su motilidad(5,7)

- Enfermedades de próstata y cáncer de próstata. La exposición a bajas dosis al bpa pueden incrementar significativamente el tamaño de la próstata. Se inicia una proliferación de células cancerígenas de próstata en los varones (5,7,16).
- Cáncer de mama. Diversos estudios reflejan que en la exposición al bpa en bajas dosis, los estrógenos estimulan el desarrollo y división de las glándulas mamarias incrementándose el riesgo de mutaciones y de células cancerígenas en las mamas en las mujeres (16,17).
- Alteraciones cromosómicas. La exposición al monómero está ligada a una alteración en la división de los cromosomas causando un 10-20% de defectos en los nacimientos, incluyéndose síndrome de Down (16,17).
- Daño cerebral. Diversos estudios han demostrado que el BPA es capaz de inhibir la actividad de los estrógenos aumentando el crecimiento y regulando las conexiones entre las neuronas. Ello puede conducir a cambios en el cerebro (aumento de los niveles de progesterona, aumento de los niveles de estrógeno, cambios de los receptores de somatostatina encargados de la regulación de los sistemas de control del cerebro que coordinan el funcionamiento del sistema reproductor) (7,11,16,17).
- Deterioro de la función inmune (16,17).
- Disminución de los niveles antioxidantes enzimáticos (4,16,17).

La respuesta tóxica del BPA en el organismo depende de la edad del individuo, siendo el feto y los recién nacidos el grupo de población más vulnerables, es decir, con mayor riesgo de sufrir efectos adversos por una exposición a BPA(1,2,3,5,7,11).

Algunos estudios han demostrado que la exposición prolongada a este monómero conlleva a un aumento de las concentraciones de BPA en la sangre materna, en el cordón umbilical, en el líquido amniótico, en el líquido folicular, en la placenta, etc., provocando complicaciones del embarazo (17) y una amplia variedad de efectos en el aparato reproductor de los seres vivos.

Los principales afectados son en su mayoría los bebés, tanto en su etapa embrionaria como la de lactancia, pues es entonces cuando las hormonas tienen un papel fundamental. Es en estos

momentos de su vida, cuando su madre le traspara, ya sea a través del cordón umbilical como de la leche, todas estas hormonas que han ido acumulándose en su cuerpo. El aumento de los niveles de BPA en la orina, se ha asociado a disminución de la concentración espermática, disminución del recuento espermático total, disminución de la vitalidad espermática así como de su motilidad.

#### **FTALATOS.**

Los ftalatos o ésteres de ácido ftálico son un grupo de compuestos químicos principalmente empleados como plastificantes en muchos plásticos desde 1930, en tintas, productos de empaque, adhesivos, en fluoruro de vinilo, pinturas de emulsión, pesticidas, spray para cabello, repelentes de insectos (1,2,7). Uno de sus usos más comunes es la conversión del vinilo de un plástico duro a otro flexible. El 95 por ciento del dehp (di (2etilhexil)ftalato) se emplea en la fabricación del policloruro de vinilo (PVC). Son compuestos químicos de uso habitual en la industria de los plásticos, utilizándose como aditivos que mejoran la calidad del producto final. Se usan también como conservantes alimentarios debido a su capacidad antioxidante. Ellos son usados en PVC. Son solubles en grasas, se acumulan en tejido adiposo y también tienden a concentrarse en alimentos como la manteca, margarina y el queso.

En el cuarto reporte nacional de exposición humana a químicos ambientales (CDC), los científicos del CDC midieron 13 metabolitos de ftalatos en la orina de 2,636 o más participantes mayores de seis años quienes fueron parte de la encuesta nacional de examen de salud y nutrición del cdc durante 2003–2004. Los resultados para varios metabolitos de ftalatos de periodos de encuestas anteriores de 1999–2000 y 2001–2002, también se incluyen en el cuarto reporte (19). Al medir metabolitos de ftalatos en la orina, los científicos pueden determinar la cantidad de ftalatos que han entrado en el cuerpo de las personas.

Los investigadores del CDC encontraron niveles mensurables de muchos metabolitos de ftalatos en la población general. Este hallazgo indica que la exposición a ftalatos es extensa en la población de los E.U (19).

La investigación ha encontrado que las mujeres adultas tienen niveles más altos de metabolitos urinarios que los hombres por los ftalatos que se utilizan en jabones (19)

#### **MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FTALATOS.**

El mecanismo por el cual los ftalatos ingresan al organismo son la vía oral, mediante la ingesta de alimentos, no se demostrado el ingreso de otras

vías de ingreso de los ftalatos al organismo. La acción toxica en el organismo está dada por el metabolito DEHP que ejerce su toxicidad sobre los ejes reproductores femenino y masculino, el mecanismo específico molecular aún no están completamente dilucidados (20).

### EFFECTOS SOBRE LA SALUD DE LOS FTALATOS.

Según FDA (food and drug administration), dos factores determinan el grado de riesgo planteado por la exposición ftalatos. El primero es la sensibilidad del paciente a los ftalatos. De acuerdo con la evidencia citada arriba, el feto masculino, el recién nacido masculino, y el varón prepuberal parecerían ser grupos de riesgo elevado (1, 5,7,18). El segundo factor es la dosis de ftalatos recibido por el paciente. El departamento de salud y servicios humanos (DHHS) ha determinado que es razonable predecir que los ftalatos son carcinogénicos en seres humanos (5,7). Estas determinaciones fueron basadas totalmente en el hallazgo de cáncer del hígado en ratas y en ratones.

### DISCUSIÓN.

En nuestro medio, el conocimiento de la actividad disrutora no solo en el plástico no es muy bien conocida, tal vez, hasta tal punto ignorada como factor predisponente o desencadenante de una gama de enfermedades ya mencionadas; sería de vital importancia conocer datos o estudios en la cual se analice la carga química (carga disrutora) de productos de plástico de uso diario fabricados en nuestro país, sería útil el conocer las características y proceso de su fabricación, si se usa estas sustancias químicas en su composición y/o fabricación, por lo que sabemos en muchos países es estrictamente controlada o si se usan existe mecanismos para eliminar estos químicos del producto final. En bibliografía citada poco se menciona de la cantidad tolerable de consumo humano, tales motivos nos llevan a cuestionarnos la razón de porque no se hace una investigación exhaustiva sobre estos parámetros, o si en todo caso existe un oscurantismo por parte de grandes multinacionales en la fabricación de todo tipo de plástico, que se verían afectadas con tales resultados.

### BIBLIOGRAFIA

- (1) Chichizola, C. DISRUPTORES ENDOCRINOS EFECTOS EN LA REPRODUCCIÓN. RAEM. 2003; Vol 40. No. 3.
- (2) Andrade-RA, Pacheco-FA, Cynara L. Nóbrega C, Mendes KA. DISRUPTORES ENDOCRINOS: POTENCIAL PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA Y MEDIO AMBIENTE. RevBiomed 2006; 17:146-150.

- (3) Olea N y. Zuluaga G A. EXPOSICIÓN INFANTIL A DISRUPTORES ENDOCRINOS. Anales Españoles de Pediatría 2001; vol. 54, suplemento 1.
- (4) Olea N.,Fernández CM, Martín OP. DISRUPTORES ENDOCRINOS EL CASO PARTICULAR DE LOS XENOBIÓTICOS ESTROGÉNICOS. II ESTRÓGENOS SINTÉTICOS. Rev. Salud Ambient 2001; 1(2): 64-72.
- (5) González AR, Alfaro VJ. NUEVOS DISRUPTORES ENDOCRINOS: SU IMPORTANCIA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA. Rev.IATREIA diciembre, 2005 vol 18, no.4.
- (6) Nava CK, Mendoza-RC, Romano RP, Cerbón M. IMPACTO ENDÓCRINO DE SUSTANCIAS QUÍMICAS DE USO COMÚN. Educación Química; 19[1].
- (7) Bustamante MP, Borja AV, Martínez RE, Vázquez MF, Muñoz NS, Karam CM, Ozorno TR, García FM. EXPOSICIÓN A FTALATOS POR PROCEDIMIENTOS MÉDICOS EN VARONES RECIÉN NACIDOS.Rev. Int. Contam. Ambient. 2005; 21 (2) 6369.
- (8) González L, Tejera PR, Hernández SC, Rubio AC, Revert GC, Gutiérrez FA, Burgos OA, Hardisson A. TOXICIDAD DEL BISFENOL A (BPA): MIGRACIÓN DESDE LOS ENVASES A LOS ALIMENTOS Revvista: Aula de la Farmacia. Diciembre 2011; Num 87.. pp 58-65.
- (9) Olea N, Fernández MF, Araque P, Olea SF. PERSPECTIVAS EN DISRUPCIÓN ENDOCRINA. GacSanit 2002; 16(3):250-6.
- (10) Guzman C, Zambrano E. COMPUESTOS DISRUPTORES ENDOCRINOS Y SU PARTICIPACIÓN En LA PROGRAMACIÓN DEL EJE REPRODUCTIVO Revista de investigación clínica enero-febrero 2007; vol 59 num 1 pp 73-81.
- (11) Tellerías CL, París E. IMPACTO DE LOS TÓXICOS EN EL NEURODESARROLLO. Revista chilena de pediatria 2008; 79 supl (1): 55-63.
- (12) Kang JH, Kondo F, Katayama Y. HUMAN EXPOSURE TO BISPHENOL A. Toxicol 2006; 226:79-89.
- (13) Von Goetz N, Wormuth M, Scheringer M, Konrad H. BISPHENOL A: HOW THE MOST RELEVANT EXPOSURE SOURCES CONTRIBUTE TO TOTAL CONSUMER EXPOSURE. Risk Anal 2010; 30(3):473-487
- (14) Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, Melzar D. ASSOCIATION OF URINARY BISPHENOL A CONCENTRATION WITH MEDICAL DISORDERS AND LABORATORY ABNORMALITIES IN ADULTS. JAMA 2008; 300(11):1303-1310.
- (15) You L, Zhu X, ShrubsoleMJ, Fan H, Chen J, Dang J, Hao CM, Dai Q. RENAL FUNCTION, BISPHENOL A, AND ALKYLPHENOLS: RESULTS FROM THE NATIONAL HEALTH AN; 19(4):527-533.
- (16) VomSaal FS, Kingberri BT, Belcher SM. y col. CHAPELL HILL BISPHENOLA EXPERT PANEL CONSENSUS STATEMENT: INTEGRATION OF MECHANISMS, EFFECTS IN ANIMALS AND POTENTIAL TO IMPACT HUMAN HEALTH AT CURRENT LEVELS OF EXPOSURE. ReprodToxicol 2007; 24(2):131-138.
- (17) Shelby MD. NTP-CERHR MONOGRAPH ON THE POTENTIAL HUMAN REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL EFFECTS OF BISPHENOL-A. EN: CENTER FOR THE EVALUATION OF RISKS TO HUMAN REPRODUCTION (CERHR) 2008; 8:1-64.
- (18) Olea N. LA EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS. Laboratorio de Investigaciones Médicas Hospital Clínico; Universidad de Granada.
- (19) CDC, Ftalatos BOLETIN INFORMATIVO. 2009
- (20) Waliszewski M., Grzegorz A, Zbigniew S, Rosa M. ESTERES DE FTALATOS-FACTOR ORQUIDOTOXICO. REV. Int. Contam. Ambient. 2002; 18(2) 91-105.