

Efectos de los estrógenos como contaminantes emergentes en la salud y el ambiente

• Irwing M. Ramírez-Sánchez* • Polioptro Martínez-Austria •
• Marco A. Quiroz-Alfaro • Erick R. Bandala •
Universidad de las Américas Puebla, México

*Autor de correspondencia

Resumen

Ramírez-Sánchez, I. M., Martínez-Austria, P., Quiroz-Alfaro, M. A., & Bandala, E. R. (septiembre-octubre, 2015). Efectos de los estrógenos como contaminantes emergentes en la salud y el ambiente. *Tecnología y Ciencias del Agua*, 6(5), 31-42.

Los contaminantes emergentes son sustancias que tienen el potencial de dañar al ser humano, flora y fauna, y no están regulados por la legislación. Los estrógenos son parte de esta definición, es decir, contaminantes emergentes, que cuando incrementan su concentración en el ser humano o el ambiente causan daño. Los seres humanos están expuestos a concentraciones altas de estrógenos debido a su uso como parte de terapias de reemplazo hormonal o métodos anticonceptivos. Flora y fauna están expuestas a los estrógenos cuando se incorporan al ambiente por descargas de agua residual municipal, efluentes de plantas de tratamiento o por escurrimientos con desechos de la ganadería y otras actividades pecuarias. En este trabajo se presenta una revisión del estado del conocimiento sobre los efectos de los estrógenos en los seres humanos y la vida silvestre. Asimismo, se identifican el origen antropogénico, presencia y características de los estrógenos en el ambiente. Por último, se señalan algunos procesos de tratamiento para reducir o eliminar los estrógenos del agua.

Palabras clave: estrógenos, ambiente, cáncer, humanos, vitelogenina, vida silvestre, tratamiento.

Introducción

Las sustancias químicas orgánicas e inorgánicas registradas hasta junio de 2014 sumaban 88.3 millones (American Chemical Society, 2014), sin considerar las secuencias de proteínas y nucleótidos. Sin embargo, sólo 0.03% de tales sustancias está regulada por alguna agencia internacional. Aunque muchas de las sustancias no reguladas tienen la posibilidad de incorporarse al ambiente, su presencia no se mide de forma regular ni se

Abstract

Ramírez-Sánchez, I. M., Martínez-Austria, P., Quiroz-Alfaro, M. A., & Bandala, E. R. (September-October, 2015). Effects of Estrogens, as Emerging Pollutants, on Health and the Environment. *Water Technology and Sciences (in Spanish)*, 6(5), 31-42.

Emerging pollutants are substances that have the potential to be harmful to humans, flora and fauna and are not regulated by legislation. Estrogens are included in this definition of emerging pollutants, and are harmful when concentrations in humans or in the environment increase. Humans are exposed to high concentrations of estrogens because of their use in hormone replacement therapy and as contraceptives. Flora and fauna are exposed to estrogens that enter the environment through the discharge of municipal wastewater, treatment plant effluents and runoff containing waste from livestock and other farming activities. This work presents a review of the current knowledge about the effects of estrogens on humans and wildlife. It also identifies anthropogenic origins and the characteristics of estrogens in the environment. Lastly, particular treatment processes to reduce or eliminate estrogens in water are discussed.

Keywords: Estrogens, environment, cancer, human, vitellogenin, wildlife, treatment.

Recibido: 10/09/2014

Aceptado: 05/06/2015

conocen de modo suficiente sus efectos en el ser humano y la vida silvestre (Pica, 2012).

Las sustancias en el ambiente que no están normadas, pero tienen el potencial de causar daños a la salud o el ambiente, aun en muy bajas concentraciones, han sido denominadas contaminantes emergentes. Aunque no se ha definido un listado de contaminantes emergentes en el ambiente, Muñoz (2012) propuso una lista de 49 contaminantes (cuadro 1) de importancia potencial en México, en función de los volúmenes

Cuadro 1. Contaminantes emergentes para México según Muñoz (2012).

Grupo	Compuesto
Esteroides y hormonas	1. Estradiol 2. Testosterona 3. Estrona 4. α -etinilestradiol 5. β -etinilestradiol
Productos para el cuidado personal	6. Galaxolida 7. Tonalida y otros (PCP) 8. Triclosan (enjuague bucal) 9. Oxibenzona 10. DEET (repelente de insectos)
Industriales	11. Pentaclorofenol (PCP) 12. Nonifenoles 13. Bisfenol A 14. Compuestos organiestánicos (organotinas) 15. Butilbencilftalato (BuBeP)
Fármacos	17. Ácido mefenámico 18. Sulfasalazina 19. Ibuprofeno 20. Diclofenaco 21. Nimesulida 22. Ketoprofeno 23. Metil de ácido salicílico 24. Gemfibrozil 25. Ácido clofíbrico y metabolitos 26. Benzafibrate 27. Carbamacepina 28. Salvasartan 29. Metilprednisolona 30. Tadalafilo 31. Dexametasona 32. Clofenamina 33. Astemisol 34. Amlodipino 35. Diltiazem 36. Pentoxifilina 37. Avilamicina 38. Metoprol 39. Citrato de sildenafilo
Antibióticos	40. Sulfametoaxol 41. Trimetropina 42. Ciprofloxacino 43. Roxitromicina 44. Norfloxacino 45. Sulfadiazina 46. Cloranfenicol 47. Conazol 48. Imidazoles y triazoles 49. Sulfacloropiridazina

de uso, relevancia en la salud pública, interés en su acción toxicológica y preeminencia científica por su mecanismo de acción.

Algunas de las sustancias reportadas anteriormente han sido clasificadas como disruptores endocrinos. De acuerdo con la EPA (2013), los disruptores endocrinos son agentes que interfieren con la producción, liberación, transporte, metabolismo, puente, acción o eliminación de las hormonas naturales del cuerpo. Los disruptores endocrinos pueden ser clasificados de acuerdo con su origen: naturales (estrógenos y andrógenos), semisintéticos (anticonceptivos) o sintéticos (xenoestrógenos).

Desde la década de 1970 se ha asociado a los xenoestrógenos, como el DDT, con efectos de disruptor endocrino (Hileman, 1994; Dimogerontas & Liapi, 2014), y hoy día se conocen los efectos de muchos de ellos en el ser humano y el ambiente. Sin embargo, de manera reciente se ha incrementado la atención en los efectos de los estrógenos naturales y semisintéticos debido a casos de cáncer en mujeres que fueron sometidas a terapias de reemplazo hormonal o usos de anticonceptivos, y a casos de feminización de peces en ríos.

Estrógenos naturales y sintéticos

Los estrógenos son hormonas cuya molécula está basada en la estructura del fenantreno. Son producidos en los ovarios de las hembras en respuesta a señales del cerebro y otros órganos, y están presentes en vertebrados e invertebrados.

En todos los vertebrados, incluido el ser humano, los estrógenos principales son estrona, estradiol y estriol. De ellos, el estradiol es el más potente, pues tiene la mayor afinidad con los receptores de estrógenos (Houtman, Legler, & Thomas, 2011). También los estrógenos semisintéticos, como 17 α -etinilestradiol y mestranol son de importancia humana y ambiental. La estructura química de los estrógenos naturales y semisintéticos se muestra en la figura 1.

En el caso de los invertebrados, la mayoría de sus hormonas son ecdiesteroides, las cuales tienen una estructura similar a la de los estrógenos de los vertebrados. Oetken, Bachmann, Schulte-Oehlmann y Oehlmann (2004) reportaron que algunos taxones de invertebrados tienen estrógenos, como estradiol en moluscos y crustáceos, y estradiol y estrona en equinodermos.

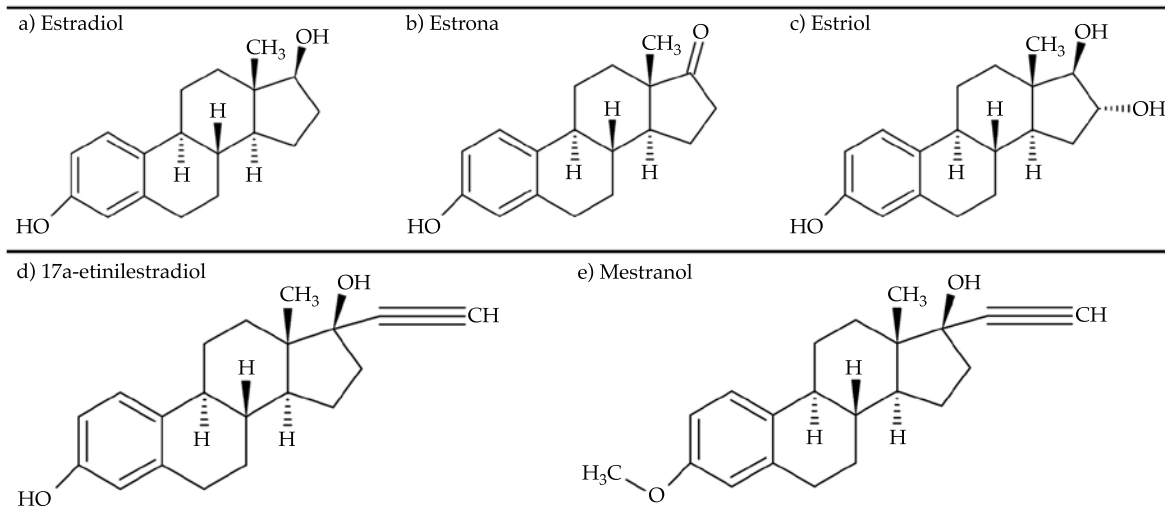


Figura 1. Estructura química de los estrógenos: a, b y c estrógenos naturales; d y e estrógenos semisintéticos.

Aunque los estrógenos están presentes de forma natural en los vertebrados e invertebrados, se ha identificado que cuando los seres humanos y la vida silvestre están expuestos a concentraciones de estrógenos mayores a las que un organismo produce de manera normal, se generan efectos adversos en su sistema endocrino. Una posible fuente de exposición de los seres humanos a altas concentraciones de estrógenos son los fármacos utilizados en los tratamientos de reemplazo hormonal, de regulación del ciclo menstrual o los métodos anticonceptivos. El *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas* (PML, 2013) de México reporta que los productos que incluyen estrógenos naturales y semisintéticos son los que se muestran en el cuadro 2.

También los estrógenos son usados en terapias hormonales en ganado y animales domésticos. El *Prontuario de Especialidades Veterinarias* (PEV, 2014) reporta el uso de estrógenos con fines terapéuticos; por ejemplo, el estradiol se emplea para la inducción y sincronización de periodo de celo en vacas (benzoato de estradiol, Bioestrogen, Estrogenic, Forestro), y el estriol para el tratamiento de la incontinencia urinaria en perras (Incurin).

Sistema endocrino y estrógenos

De forma natural, los estrógenos (estradiol, estrona y estriol) son principalmente producidos por los folículos en desarrollo en los ovarios,

Tabla 2. Productos de uso farmacéutico en México que contienen estrógenos.

Estrógenos	Combinado	Marca de productos comerciales
Estradiol		Essventia, Estreva, Evorel, Oestrogel, Primogyn, Sandrena
Estradiol	Algestona	Patector, Patector N.F., Perlutal
	Ciproterona	Climene
	Dienogest	Qlaira
	Drospirenona	Angeliq
	Gestodeno	Avaden
	Hidroxiprogesterona	Gravidinona
	Medroxiprogesterona	Cyclofémina, Femydrol
	Noretisterona	Meslart, Cliane, Mesigyna
	Norgestrel	Progyluton
	Prasterona	Binodian Depot
	Progesteron	Gestrygen, Proger F.
	Testosterona	Despamen
Trimegestona	Totelle	
Estriol		Ovestin (crema, óvulos, tabletas)
Estriol	Progesterona	Florgynal
Etinilestradiol	Ciproterona	Diane
	Clormadinona	Belara 20, Belara
	Desogestrel	Mercilon, Novial, Marvelon
	Drospirenona	Ilimit, Radiance 20, Radiance, Yasmin 24/4, Yasmin
	Etonogestrel	Nuvaring
	Gestodeno	Gynovin, Minesse
	Levonorgestrel	Microgynon, Neogynon, Nordet, Triquilar
	Norelgestromina	Evra
Mestranol	Clormadinona	Lutoral E, Secuentex 21
	Noretisterona	Norinyl 1, Norinyl 28

el cuerpo lúteo de la placenta, córtex adrenal, cerebro, testículos, hígado y tejido adiposo (Dimogerontas & Liapi, 2014). Los estrógenos son hormonas producidas tanto en hombres como en mujeres, pero en ellas en mayor cantidad (Hileman, 1994). Su biosíntesis incluye la aromatización de la testosterona por la enzima aromatasa (Dimogerontas & Liapi, 2014), que se muestra en la figura 2. La aromatasa está presente en muchos tejidos, incluyendo el adiposo y el cerebro.

Hammond (1995) sugirió que los estrógenos son transportados a través de la sangre y tienen acceso a la célula mediante la unión con las proteínas llamadas SHBG (por sus siglas en inglés). Una vez que los estrógenos enlazados llegan a la membrana celular se disocian y la hormona puede entrar a la célula por difusión a través de la membrana celular. Una vez dentro de la célula, los estrógenos pueden enlazarse a receptores de estrógenos (ER), llamados ER α y ER β (Hileman, 1994). Después de que el estrógeno es ligado al receptor ER, se forma un complejo para entrar al núcleo, donde se produce una ligadura al ADN para regular genes de respuesta a los estrógenos.

La función principal de los estrógenos en el cuerpo es regular el desarrollo, mantenimiento y función del sistema reproductor en ambos géneros. Dimogerontas y Liapi (2014) propusieron que cuando se produce un desequilibrio en la cantidad de estrógenos transportados puede

haber implicaciones en el desarrollo y progreso de enfermedades como el cáncer de mama y colon, osteoporosis, afecciones cardiovasculares, neurodegenerativas, endometriosis y obesidad.

Presencia de estrógenos en el ambiente

La presencia de los estrógenos en el ambiente es de origen natural y antropogénico. Como fuente natural, la excreción diaria humana de estradiol, estrona y estriol varía de hombre (1.6, 3.9, 1.5 μg , respectivamente) a mujer (3.5, 8, 4.8 μg , respectivamente); en mujeres embarazadas, la excreción diaria de estriol llega hasta 6 000 μg (Petrovic, *et al.*, 2008).

Como fuente antropogénica, la concentración de los estrógenos en el ambiente puede estar relacionada con la masa total manufacturada, prescrita o adquirida para terapias hormonales tanto para seres humanos como para ganado y animales domésticos. Williams y Brooks (2012) proponen un modelo conceptual del ciclo de vida para estas sustancias, que se muestra en la figura 3. Por ejemplo, Petrovic *et al.* (2008) reportan que las mujeres que toman anticonceptivos basados en etinilestradiol excretan 35 μg de este estrógeno sintético cada día.

Los estrógenos representan un riesgo ambiental debido a su alto potencial de persistir en los ecosistemas, y producir acumulación y toxicidad para los seres vivos (Silva, Otero, & Esteves, 2012; Díaz-Torres, Gibson, González-

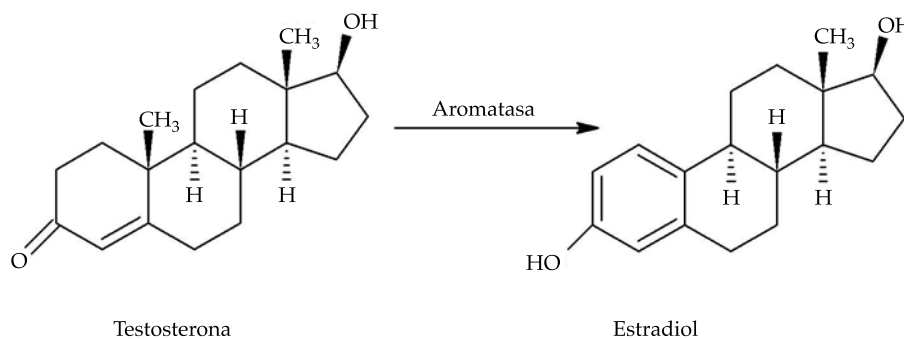


Figura 2. Biosíntesis del estradiol a partir de la testosterona.

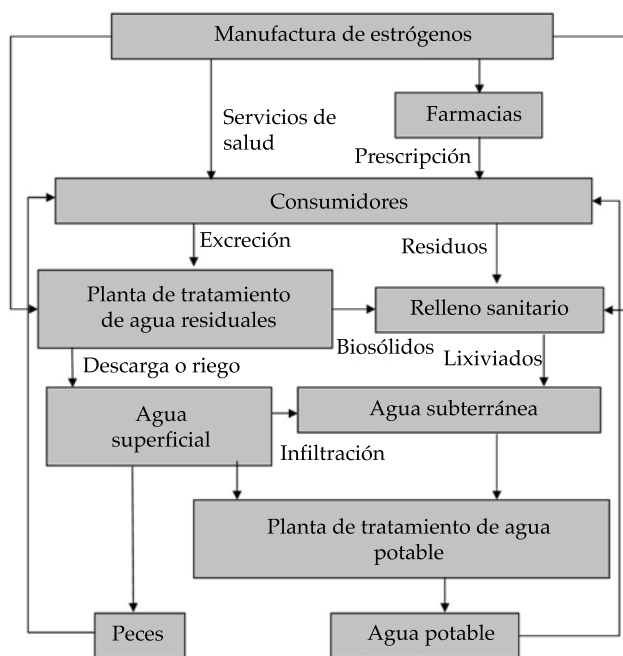


Figura 3. Medios de exposición a los estrógenos (modificado de Williams & Brooks, 2012).

-Farías, Zarco-Arista, & Mazari-Hiriart, 2013). En el ambiente se espera que la concentración de dichos contaminantes en cuerpos de agua varíe de acuerdo con las estaciones, lo cual puede dificultar el seguimiento en estaciones húmedas o secas (Williams & Brooks, 2012; Díaz-Torres *et al.*, 2013).

Los estrógenos han sido encontrados en aguas tratadas y superficiales. De acuerdo con Jarošová, Bláha, Giesy y Hilscherová (2014), las aguas residuales municipales son una de las principales fuentes de estrógenos en el ambiente y ejercen una actividad estrogénica en los cuerpos receptores. Desbrow, Routledge, Brighty, Sumpter y Waldock (1998) encontraron que en los efluentes de siete plantas de tratamiento que descargaban a ríos de Inglaterra había estradiol, estrona y etinilestradiol, en una concentración máxima de 50, 80 y 7 ng/l. En México, Díaz-Torres *et al.* (2013) encontraron la presencia, entre otros disruptores endocrinos, de estradiol y estrona en el humedal de Xochimilco en la Ciudad de México. Las concentraciones

máximas encontradas por estos autores fueron de estradiol (1.68 ng/ μ L) y estrona (10.38 ng/ μ L). Refieren que aunque las concentraciones encontradas no representan riesgo para el ecosistema, podría agregar estrés a especies endémicas como el ajolote (*A. mexicanum*) y la codorniz de Moctezuma (*C. montezumae*).

Debido a su presencia en el ambiente y su potencial riesgo para la salud y la vida silvestre, se han elaborado algunas iniciativas para regular los estrógenos. La EPA (2012) incorporó en su lista de evaluación de nuevos contaminantes al estradiol, estriol, estrona y etinilestradiol, debido a que hay evidencias que demuestran su potencial como disruptores endocrinos. Gilbert (2012) reportó que la Comisión Europea propuso a sus estados miembros establecer un límite promedio de concentración anual de etinilestradiol en 0.035 ng/l. Sin embargo, esta autora refiere que hay una fuerte oposición de las industrias farmacéuticas a dicha regulación, pues aseguran que hay poca evidencia de los daños a la población de peces.

Efectos de estrógenos como disruptores endocrinos

Efectos a nivel celular

En humanos, las concentraciones no fisiológicas de estrógenos incrementan el riesgo de cáncer de mama, uterino y testicular (Cavalieri, Frenkel, Liehr, Rogan, & Roy, 2000; Dimogerontas & Liapi, 2014). Los efectos biológicos se producen cuando un receptor de hormona, unida a un estrógeno o un disruptor endocrino, se vincula con regiones específicas del ADN en el núcleo de la célula (Hileman, 1994) o durante la metabolización de los estrógenos.

Cavalieri *et al.* (2000) encontraron que el estradiol, la estrona y el dietilbestrol inducen errores cromosomales y mutaciones de genes *in vitro* e *in vivo* en animales, por la generación de oxígeno reactivo durante la metabolización de los estrógenos. Detallan que las quinonas intermedias derivadas de la oxidación del 4-hidroxiestradiol o 4-hidroxiestrona pueden reaccionar con las purinas (adenina y guanina) del ADN para formar sitios mutagénicos.

El Programa de Toxicología de los Estados Unidos (National Toxicology Program, 2011) confirmó en 2002 que los estrógenos 17- β -estradiol, estrona, 17 α -etinilestradiol y mestranol son potencialmente carcinógenos. El reporte afirma que de acuerdo con estudios epidemiológicos en humanos, el uso de estrógenos por mujeres en la etapa de posmenopausia y su uso como anticonceptivos está asociado con incrementos en el riesgo de cáncer de mama.

Efectos prenatales y postnatales

En el desarrollo prenatal y posnatal tanto en hombres como en mujeres, la relación específica entre estrógeno y andrógenos (hormonas masculinas) es necesaria para la diferenciación y formación apropiada de los órganos reproductores. Hileman (1994) menciona que si la relación entre andrógenos y estrógenos es perturbada, estos órganos pueden resultar parcialmente desarrollados o estar incompletos.

Efectos en las mujeres

La función de los estrógenos en las mujeres es preparar el útero para aceptar el huevo fertilizado, y ayudar con el embarazo y la lactancia. Hileman (1994) propuso que los estrógenos disminuyen el riesgo de ataques al corazón y la osteoporosis, pero incrementan el riesgo de cáncer de mama y de útero.

El primer estudio de la asociación entre cáncer y compuestos estrogénicos fue documentado en un caso ocurrido entre 1948 y 1971, en el cual de dos a seis millones de mujeres en Estados Unidos y Europa tomaron un estrógeno sintético llamado dietilbestrol (DES) para prevenir abortos involuntarios (Hileman, 1994; Dimogerontas & Liapi, 2014). El estudio encontró que una fracción (0.1%) de la hijas de las mujeres que tomaron dietilbestrol desarrollaron un tipo de cáncer llamado adenocarcinoma vaginal (cáncer que empieza en las células glandulares) en sus primeros 20 años de vida y que tenían altas tasas de infertilidad.

En otro caso, Li *et al.* (2003) encontraron que 975 mujeres, de entre 65 y 79 años, diagnosticadas con cáncer de mama invasivo habían estado bajo una terapia de reemplazo hormonal combinado (CHRT, por sus siglas en inglés) con estrógenos y progestinas.

Efectos en los hombres

La función de los estrógenos en el sistema reproductor masculino es la regulación de la espermatogénesis (Dimogerontas & Liapi, 2014). Sin embargo, se ha documentado que una alta concentración de estrógenos en los hombres puede inhibir la producción del esperma (Hileman, 1994). En el estudio de las mujeres tratadas con dietilbestrol, mencionado antes, se encontró que los hijos de estas mujeres tenían un incremento en la incidencia de anomalías en el escroto, testículo no descendente, malformaciones en la uretra, disminución en el conteo de espermatozoides, e incremento de riesgo de cáncer testicular, así como problemas de próstata (Hileman, 1994).

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus representa uno de los problemas de salud más serios en el mundo, con más de 177 millones de personas que la sufren, y se encuentra entre las principales causas de muerte en el orbe (Dimogerontas & Liapi, 2014). Recientemente se ha relacionado al estradiol como factor para desarrollar diabetes mellitus. Nadal, Alonso-Magdalena, Soriano, Quesada y Roperó (2009) encontraron que el 17 β -estradiol tiene una función importante en el balance de energía, el metabolismo de lípidos y la homeostasis de la glucosa. Estos investigadores han propuesto que la activación de los receptores de estrógenos (ER α) por el 17 β -estradiol promueve un incremento en la biosíntesis de insulina. Sin embargo, cuando la biosíntesis de insulina es sobreestimada por la acción de estrógenos ambientales contribuye al desarrollo de diabetes tipo II.

Efectos en vertebrados

Se ha confirmado que los estrógenos son responsables de alteraciones endocrinas en ambientes acuáticos (Petrovic *et al.* 2008). Algunas de las alteraciones documentadas son hermafroditismo en peces, desarrollo de órganos sexuales deformados en reptiles (lagartos y tortugas), comportamiento de anidación anormal, cascarones delgados, y disfunciones en el sistema inmune y reproductivo en focas grises (Dimogerontas & Liapi, 2014).

Uno de los primeros estudios sobre los efectos de los estrógenos en la vida silvestre, reportado por Hileman (1994), fue desarrollado en huevos de lagarto. El estudio consistió en que algunos huevos fueron pintados con estradiol y otros con un subproducto del DDT y se controló la temperatura de incubación que determina el género de los individuos. Encontraron que en los que fueron incubados en un ambiente limpio, todas las eclosiones fueron machos; 80% de los huevos pintados con estradiol generó hembras; y los huevos pintados con el subproducto de DDT produjo 40% intersexual, 20% hembras y 40% machos.

En huevos de peces se ha visto que la exposición a estrógenos en etapas críticas del desarrollo puede predisponer la expresión genética a un fenotipo (Houtman *et al.*, 2011). En peces adultos, el género está generalmente determinado. Sin embargo, cuando los peces machos son expuestos a hormonas, se inducen cambios hacia características sexuales típicas de hembras.

Se ha observado que una forma de determinar la exposición de peces a estrógenos es con la medición de la vitelogenina (biomarcador). La vitelogenina se encuentra por lo regular en las hembras de peces y huevos. Sin embargo, cuando los peces machos son expuestos a estrógenos, pueden producir grandes cantidades de vitelogenina (Gilbert, 2012).

Hileman (1994) reportó que en un experimento confinaron a truchas arcoíris cerca de una descarga de agua residual en Inglaterra por varias semanas y encontraron que la concentración de vitelogenina en los peces fue 500 veces mayor de lo normal. En estudios posteriores, Desbrow *et al.* (1998) sugirieron que los estrógenos estradiol, estrona y etinilestradiol podían ser los responsables de la síntesis de vitelogenina en los peces machos localizados corriente abajo de las descargas de aguas residuales. De manera reciente, Gilbert (2012) señaló que en un muestreo en Inglaterra en 51 sitios, 86% de peces machos mostraba características intersexuales, lo cual fue atribuido principalmente al etinilestradiol descargado en efluentes de aguas municipales residuales.

En otro experimento, truchas arcoíris (*Oncorhynchus mykiss*) y rutilos (*Rutilus rutilus*) fueron expuestos durante 21 días a concentraciones de 1 a 10 ng/l de estradiol y estrona. Routledge *et al.* (1998) encontraron que dichas concentraciones eran suficientes para aumentar la síntesis de la proteína vitelogenina en los niveles observados en los peces del experimento de Desbrow *et al.* (1998).

La Comisión Europea ha señalado efectos de los estrógenos en la población de peces por rangos de exposición al etinilestradiol. Se encontró que para valores entre 0.1 y 0.2 ng/l hay efectos

menores en los peces, en 1 ng/l hay expresión de vitelogenina en peces machos, en 4 ng/l se produce la expresión de características intersexuales y reducción de la fertilidad, y entre 5 y 6 ng/l se observa el colapso de la población de peces (Gilbert, 2012).

Efecto en invertebrados

Oetken *et al.* (2004) y Matozzo, Gagne, Marin, Ricciardi y Blaise (2008) refieren que los efectos de los disruptores endocrinos (xenoestrógenos) en invertebrados no han recibido la atención suficiente, aunque representan cerca de 95% de las especies y tienen una función importante en los ecosistemas, en particular en el acuático. Las primeras evidencias de que los invertebrados usaban hormonas para sus procesos de crecimiento fueron descritas por Kopec en 1917, y Wigglesworth, Fukuda y Williams en 1934 y 1940 (Riddiford & Truman, 1978).

En la revisión que Oetken *et al.* (2004) y Matozzo *et al.* (2008) realizaron sobre los efectos de los disruptores endocrinos (incluidos los estrógenos) en invertebrados encontraron fuertes evidencias de efectos sobre el desarrollo, fecundidad y reproducción. Debido a su importancia biológica, de manera reciente Prat, Rieradevall, Barata y Munné (2013), y Souza, Hallgren, Balseiro y Hansson (2013) han investigado el uso de invertebrados como biomarcadores de estrógenos en cuerpos de agua, midiendo el estrés oxidativo como biomarcador adicional a la vitelogenina en peces.

Efecto en especies vegetales

En un estudio sobre el efecto genotóxico de estrona, estriol y estradiol, Gaitán (2006) encontró que el estriol tiene un efecto citotóxico sobre la raíz de las habas. El efecto detectado fue que podía inhibir la división celular. Este autor explica que el efecto se debe a que los estrógenos son fuertes inhibidores de la mitosis debido a su interacción con el huso acromático (microtúbulos y centriolos), el ADN y las proteínas reguladoras.

Remoción de estrógenos del agua

Las plantas de tratamiento convencionales no fueron diseñadas para la remoción ni degradación de contaminantes emergentes como los estrógenos. En consecuencia, los efluentes de las plantas de tratamiento contienen fracciones significantes de éstos, que son descargadas y acumuladas en el ambiente. Una de las primeras investigaciones sobre la remoción de estrógenos fue realizada por Ternes, Kreckel y Mueller (1999) en lodos activados de una planta de tratamiento. Tales investigadores encontraron que el estradiol fue oxidado a estrona y después degradado; el etinilestradiol fue persistente, y el estradiol conjugado fue separado y liberado en su forma simple.

Otros trabajos de investigación subsecuentes han propuesto procesos para la retención, degradación o eliminación de los estrógenos. Los tratamientos que han sido usados pueden ser clasificados en procesos físicos, biológicos y avanzados de oxidación. Silva *et al.* (2012) resumieron los procesos investigados hasta el momento para la eliminación de estrona, estradiol, estriol y etinilestradiol en agua, los cuales son los siguientes:

1. Físicos: adsorción (carbón activado, carbón activado granular, resinas de intercambio iónico, quitina, quitosán, polímeros impresos molecularmente, hidróxido doble laminar Mg-Al y nanotubos de carbono, lodos activados) y filtración por membranas (ultrafiltración, nanofiltración, ósmosis inversa, destilación de contacto directo con membranas y microfiltración de fibra hueca).
2. Biológicos: aerobios (lodos activados, filtro percolador, biorreactor de membranas y sistemas de reactor de lecho fijo), nitrificación, anaerobios, microalgas (*Selenastrum*, *Ankistrodesmu*, *Lemna*, *Anabaena*, *Chlorococcus*, *Spirulina*, *Chlorella*, *Scenedesmus* y *Anaebena*) y sistemas de tratamiento enzimáticos (ligninolíticas, lacasa, peroxidasa de rábano) y

microorganismos aislados (*Fusarium proliferatum*).

3. Procesos avanzados de oxidación: fotólisis (UVC, UVB, UVA-visible, solar, fotosensibilizado), fotocatalisis heterogénea (dióxido de titanio, óxido de cinc, sulfuro de cinc, óxido férrico, silicio, óxido de estaño y sulfuro de cadmio, entre otros), oxidantes fuertes (ferrato, ozono, ácido hipocloroso, dióxido de cloro, óxido de manganeso, hierro-tetraamidomacroclíclico), combinación de oxidantes fuertes con radiación ultravioleta (UV-peróxido de hidrógeno, foto-Fenton, resina cubierta con reactivo Fenton) y sonólisis (20-1000 kHz).

Conclusiones y recomendaciones

Los estudios sobre los efectos de los estrógenos en los seres humanos reconocen que son un factor de incremento del riesgo de cáncer de mama y uterino. Sin embargo, no hay legislaciones que obliguen a advertir a los pacientes que los estrógenos con fines terapéuticos pueden ser un factor de riesgo de cáncer. Por otro lado, los desechos de los seres humanos y animales debido a las terapias hormonales son la fuente principal de estrógenos en el ambiente.

Respecto a los efectos de los estrógenos en la fauna, existen evidencias *in vitro* e *in vivo* de que, a ciertas concentraciones y características de las especies, se producen efectos como feminización y distrofias en órganos sexuales. Por otro lado, investigadores como Caldwell, Mastrocco, Anderson, Lange y Sumpter (2012), y la industria farmacéutica han contradicho estas evidencias, pues mencionan que las condiciones experimentales de los estudios simulan concentraciones muy diferentes a las que se encuentra en el ambiente. Tal desacuerdo en la comunidad científica ha limitado el establecimiento de regulaciones por exposición de estrógenos para proteger la vida acuática y los seres humanos.

Cada uno de los tratamientos investigados hasta el momento tiene ventajas y limitaciones en cuanto a la eficiencia de remoción, su posi-

bilidad de escalamiento y costos para adaptarse a plantas de tratamiento existentes. Se propone que los métodos avanzados de oxidación son más ventajosos para la remoción de los estrógenos en el agua. Sin embargo, es importante continuar con las investigaciones que permitan asegurar que los subproductos de la degradación sean menos estrogénicos mediante biomarcadores o que se alcance la mineralización de los estrógenos.

Se recomienda realizar análisis estadísticos de producción, venta o consumo de estrógenos en el ámbito regional, que permita estimar y correlacionar las concentraciones encontradas en los cuerpos de agua superficiales y subterráneos. Además, es importante analizar las tendencias para regular los estrógenos en cuerpos de aguas superficiales, subterráneas y descargas de aguas residuales. En México, es urgente realizar estudios de concentraciones de estrógenos en las descargas de aguas residuales crudas y tratadas, e identificar sus potenciales efectos en la salud humana y los ecosistemas. Finalmente, es necesario continuar con el desarrollo de tecnologías de remoción de contaminantes emergentes como los aquí referidos.

Referencias

- American Chemical Society (2014) *CAS Registry* [en línea]. Chemical Abstracts Service. Citado el 2 de junio de 2014. Recuperado de <https://www.cas.org/>.
- Caldwell, D. J., Mastrocco, F., Anderson, P. D., Lange, R., & Sumpter, J. P. (2012). Predicted-No-Effect Concentrations for the Steroid Estrogens: Estrone, 17 β -Estradiol, Estriol, and 17 α -Ethinylestradiol. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31(6), 1396-1406.
- Cavalieri, E., Frenkel, K., Liehr, J. G., Rogan, E., & Roy, D. (2000). Chapter 4: Estrogens as Endogenous Genotoxic Agents-DNA Adducts and Mutations. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 27, 75-93.
- Desbrow, C., Routledge, E. J., Brighty, G. C., Sumpter, J. P., & Waldock, M. (1998). Identification of Estrogenic Chemicals in STW Effluent. 1. Chemical Fractionation and *in vitro* Biological Screening. *Environmental Science & Technology*, 32(11), 1549-1558.
- Díaz-Torres, E., Gibson, R., González-Farías, F., Zarco-Arista, A. E., & Mazari-Hiriart, M. (2013). Endocrine Disruptors in the Xochimilco Wetland, Mexico City. *Water, Air, & Soil Pollution*, 224(1586), 1586.

- Dimogerontas, G., & Liapi, C. (2014). Endocrine Disruptors (Xenoestrogens): An Overview. In T. Eliades & G. Eliades (Eds.). *Plastics in Dentistry and Estrogenicity*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- EPA (2012). *CCL 3 List Chemical Contaminants* [en línea]. United States Environmental Protection Agency. Citado el 2 de junio de 2014. Recuperado de <http://water.epa.gov/scitech/drinkingwater/dws/ccl/ccl3.cfm>.
- EPA (2013). *Endocrine Disruptor Research* [en línea]. United States Environmental Protection Agency. Citado el 2 de junio de 2014. Recuperado de <http://www.epa.gov/research/endocrinedisruption/faq.htm>.
- Gaitán, O. (2006). *Evaluación ecotoxicológica del estradiol y sus metabolitos primarios liberados al ambiente, a través de la actividad ganadera* (82 pp.). Tesis de doctorado. Pachuca, México: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
- Gilbert, N. (November, 22, 2012). Drug-Pollution Law All Washed Up. *Nature*, 491, 503-504.
- Hammond, G. J. (1995). Potential Functions of Plasma Steroid-Binding Proteins. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 6(9/10), 298-304.
- Hileman, B. (January, 31, 1994). Environmental Estrogens Linked to Reproductive Abnormalities, Cancer. *Chemical & Engineering News*, 72(5), 19-23.
- Houtman, C. J., Legler, J., & Thomas, K. (2011). Effect-Directed Analysis of Endocrine Disruptors in Aquatic Ecosystems (pp. 237-265). In W. Brack (Ed.). *Effect-Directed Analysis of Complex Environmental Contamination*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Jarošová, B., Bláha, L., Giesy, J. P., & Hilscherová, K. (2014). What Level of Estrogenic Activity Determined by *In Vitro* Assays in Municipal Waste Waters Can be Considered as Safe? *Environment International*, 64, 98-109.
- Li, C. L., Malone, K. E., Porter, P. L., Weiss, N. S., Tang, M. C., Cushing-Haugen, K. L., & Daling, J. R. (June, 25, 2003). Relationship between Long Durations and Different Regimens of Hormone Therapy and Risk of Breast Cancer. *Journal American Medical Association*, 289(24), 3254-3263.
- Matozzo, V., Gagne, F., Marin, M. G., Ricciardi, F., & Blaise, C. (2008). Vitellogenin as a Biomarker of Exposure to Estrogenic Compounds in Aquatic Invertebrates: A Review. *Environment International*, 34, 531-545.
- Muñoz, C. J. E. (2012). Contaminantes emergentes: a aspectos químicos microbiológicos y de salud (pp. 19-27). En G. Moeller & G. Buelna (Eds.). *Contaminantes emergentes: su importancia, retos y perspectivas sobre la medición, el tratamiento y la reglamentación*. Jiutepec, México: IMTA.
- Nadal, A., Alonso-Magdalena, P., Soriano, S., Quesada, I., & Roperio, A. B. (2009). The Pancreatic Beta-Cell as a Target of Estrogens and Xenoestrogens: Implications for Blood Glucose Homeostasis and Diabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304(1-2), 63-68.
- National Toxicology Program (2011). *Report on Carcinogens*: (499 pp.) (12th Edition). North Carolina, USA: U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service.
- Oetken, M., Bachmann, J., Schulte-Oehlmann, U., & Oehlmann, J. (2004). Evidence for Endocrine Disruption in Invertebrates. *International Review of Cytology*, 236, 1-44.
- Prat, N., Rieradevall, M., Barata, C., & Munné, A. (2013). The Combined Use of Metrics of Biological Quality and Biomarkers to Detect the Effects of Reclaimed Water on Macroinvertebrate Assemblages in the Lower Part of a Polluted Mediterranean River (Llobregat River, NE Spain). *Ecological Indicators*, 24, 167-176.
- Petrovic, M., Radjenovic, J., Postigo, C., Kuster, M., Farre, M., De Alda, M. L., & Barceló, D. (2008). Emerging Contaminants in Wastewaters: Sources and Occurrence (pp. 1-35). In O. Hutzinger, D. Barceló, & A. Kostianoy (Eds.). *The Handbook of Environmental Chemistry*. Berlin: Springer.
- Pica, Y. (2012). Tipo y relevancia de las fuentes de compuestos emergentes y aspectos toxicológicos (pp. 29-47). En G. Moeller & G. Buelna (Eds.). *Contaminantes emergentes: su importancia, retos y perspectivas sobre la medición, el tratamiento y la reglamentación*. Jiutepec, México: IMTA.
- PML (2013). *Diccionario de especialidades farmacéuticas 2013* [en línea]. Medicamentos PLM [citado el 2 de junio de 2014]. Recuperado de <http://www.medicamentosplm.com>.
- PEV (2014). *Prontuario de Especialidades Veterinaria 2014* [en línea]. PLM México. Citado el 2 de junio de 2014. Recuperado de <http://www.diccionarioveterinariopl.com>.
- Routledge, E. J., Sheahan, D., Desbrow, C., Brighty, G. C., Waldock, M., & Sumpter, J. P. (1998). Identification of Estrogenic Chemicals in STW Effluent. 2 *In Vivo* Responses in Trout and Roach. *Environmental Science & Technology*, 32, 1559-1565.
- Riddiford, L. M., & Truman, J. W. (1978). Biochemistry of Insect Hormones and Insect Growth Regulators (pp. 307-357). In M. Rockstein (Ed.). *Biochemistry of Insect*. New York: Academic Press.
- Silva, C. P., Otero, M., & Esteves, V. (2012). Processes for the Elimination of Estrogenic Steroid Hormones from Water: A Review. *Environmental Pollution*, 165, 38-58.
- Souza, M. S., Hallgren, P., Balseiro, E., & Hansson, L. (2013). Low Concentrations, Potential Ecological Consequences: Synthetic Estrogens Alter Life-History and Demographic Structures of Aquatic Invertebrates. *Environmental Pollution*, 178, 237-243.
- Ternes, T. A., Kreckel, P., & Mueller, J. (1999). Behavior and Occurrence of Estrogens in Municipal Sewage Treatment Plants - II. Aerobic Batch Experiments with Activated Sludge. *Science of the Total Environment*, 225, 91-99.
- Williams, E. S., & Brooks, B. W. (2012). Human Health Risk Assessment for Pharmaceuticals in the Environment: Existing Practice, Uncertainty, and Future Directions. In B. W. Brooks, & D. B. Huggett (Eds.). *Human Pharmaceuticals*

in the Environment: Current and Future Perspectives,
Emerging Topics in Ecotoxicology 4. New York: Springer.

Dirección institucional de los autores

M.C. Irving M. Ramírez-Sánchez
Dr. Polioptro Martínez-Austria
Dr. Marco A. Quiroz-Alfaro
Dr. Erick R. Bandala

Universidad de Las Américas Puebla
Posgrado en Ciencias del Agua
Grupo de Investigación en Energía y Ambiente
Sta. Catarina Mártir, Cholula
72810 Puebla, México
Teléfono: +52 (222) 2292 652
irwing.ramirezsz@udlap.mx
marcoa.quiroz@udlap.mx
polioptro.martinez@udlap.mx
erick.bandala@udlap.mx