

Disruptores endocrinos en el medio ambiente: Caso del 17- α -etinil-estradiol

A.L. OROPESA JIMÉNEZ

Unidad de Toxicología. Dpto. de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria (UEX)

Recibido: 10 de enero del 2008

Aceptado: 28 de julio del 2008

RESUMEN:

La disrupción endocrina es una de las líneas de investigación que más auge está alcanzando en los últimos años dentro del campo de la Ecotoxicología. Son numerosas las evidencias de trastornos en la reproducción de los organismos acuáticos asociados a la exposición previa a sustancias de origen antropogénico (doméstico, agrícola o industrial) que alcanzan el compartimento acuático. En este trabajo se aborda la disrupción endocrina originada en los organismos acuáticos por el estrógeno sintético 17- α -etinil-estradiol, que es vehiculado al medioambiente acuático a través de los efluentes de las estaciones depuradoras de aguas residuales.

Palabras clave: 17- α -etinil-estradiol; biomarcador; disruptor endocrino; vitelogenina; ecotoxicología, contaminación ambiental.

Endocrine disrupters in the environment: case of 17- α -ethynyl-estradiol

ABSTRACT:

In last years endocrine disruption constitutes one of the most important research lines on Ecotoxicology. Associations between reproductive disorders in aquatic organisms and exposure to anthropogenic substances (household, agricultural or industrial origin), which reach the aquatic compartment, have been established. At the present work, endocrine disruption caused in aquatic organisms by the synthetic oestrogen 17- α -ethynyl-estradiol, which is conducted towards aquatic environment by sewage treatment plant effluents, is shown.

Keywords: 17- α -ethynylestradiol; biomarker; endocrine disrupter; vitellogenin; ecotoxicology, environmental pollution.

Correspondencia a: Ana-Lourdes Oropesa Jiménez, Profesora de Toxicología Ambiental y Salud Pública e Investigadora perteneciente al Grupo de Toxicología de la Universidad de Extremadura. Unidad de Toxicología. Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria (Universidad de Extremadura). Avda. de la Universidad s/n, P.O. Box 643, 10071-Cáceres, Spain. Tel.: (+34) 927257156 // Fax: (+34) 927257110. E-mail: aoropesa@unex.es.

Disruptores endocriniens dans l'environnement: Cas du 17- α -ethynyl-estradiol

RÉSUMÉ:

La disruption endocrine est une des lignes de recherches les plus importantes dans les dernières années dans le domaine de l'écotoxicologie. Il n'y a pas mal d'évidences de bouleversements de la reproduction chez les organismes aquatiques associée à une exposition préalable aux substances d'origine anthropogénique (domestique, agricole ou même industriel) qui atteignent le compartiment aquatique. Dans ce travail on aborde la disruption endocrine causé dans les organismes aquatiques par l'œstrogène synthétique 17- α -ethynyl-estradiol, qui est véhiculé dans l'environnement aquatique à travers des effluents des stations d'épuration des eaux résiduelles.

Mots clé: 17- α -ethynyl-estradiol, biomarqueur, endocrine disrupteur, vitellogénine, écotoxicologie, environnemental pollution.

1. INTRODUCCIÓN

Existen ciertos compuestos químicos con actividad hormonal que son capaces de alterar la homeostasis de los sistemas endocrinos de los organismos, dando lugar a efectos adversos sobre la salud, crecimiento, desarrollo y reproducción de los individuos, de su progenie o de las poblaciones que constituyen. Estos compuestos son denominados **disruptores endocrinos** (DE).

La Organización Mundial de la Salud define a los DE como “*sustancias exógenas que alteran la función del sistema endocrino y consecuentemente causan efectos adversos sobre la salud de un organismo intacto, de su progenie, o de sus poblaciones*” (WHO/IPCS, 2002). El fenómeno al que dan origen los DE, alteración de la función endocrina, recibe el nombre de **disrupción endocrina**.

La problemática medioambiental que suscitan estos xenobióticos radica en que ejercen sus efectos disruptores endocrinos a concentraciones del orden de ng/l que son más bajas que aquellas a las que se suelen detectar efectos en los endpoints ecotoxicológicos empleados habitualmente, además requieren el empleo de equipos analíticos muy sofisticados y dotados de gran sensibilidad para poder detectar esas concentraciones tan bajas. Por otra parte, y como se indicó anteriormente, hay que tener en cuenta que los efectos disruptores endocrinos originados tras la exposición a estos compuestos pueden hacerse patentes en la descendencia y no así en los progenitores, siendo en ocasiones complicado establecer una relación causa-efecto.

Los compuestos que tienen la capacidad de mimetizar las hormonas pueden ser de origen biológico o antropogénico. Dentro del primer grupo cabe destacar hormonas como el 17- α -estradiol, estriol, estrona, progesterona, testosterona así como fitoestrógenos tales como las isoflavonas y lignanos que son componentes de la soja. El grupo de compuestos DE de origen antropogénico es más amplio y variado englobando desde compuestos estrogénicos sintéticos (17- α -etinil-estradiol, diethilestilbestrol, 17-

α -trembolona) hasta pesticidas (insecticidas, herbicidas, fungicidas y molusquicidas) de uso doméstico o agrícola y sustancias de origen industrial (Tabla 1 y 2).

Tabla 1. Compuestos pesticidas listados en el censo Europeo de disruptores endocrinos (Fuente: Arge-mi y cols., 2005).

	Producción	Persistencia	Categoría	Grupo
Carbendazima	*		2	II
Aldrín (+)		*	2	II
Clordano (+)		*	1	I
Dieldrin (+)		*	2	II
Endosulfan	*	*	2	II
Endrín (+)		*	2	II
Kepona		*	1	I
Mirex (+)		*	1	I
Toxafeno (+)		*	1	I
Nonaclor		*	3	III
2,4 D	*		2	II
Procloraz	*		2	II
DDT (+)		*	1	I
Dicofol	*		2	II
Iprodiona	*		2	II
Vinclozolina	*		1	I
Maneb	*		1	I
Metam sodio	*		1	I
Tiram	*		1	I
Zineb	*		1	I
Ziram	*		2	II
Lindano	*		1	I
Diurón	*		2	II
Linurón	*		1	I
Diazinón	*		2	II
Dimetoato	*		2	II
Fentión	*		3	III
Malatión	*		2	II
Paratión	*		2	II
Aminotriazol	*		1	I
Atrazina	*		1	I
Simazina	*		2	II
Triadimefón	*		2	II
Alacloro	*		1	I
Dibromoetano	*		3	III
Heptacloro (+)		*	2	II
Bromometano	*		2	II

	Producción	Persistencia	Categoría	Grupo
Nitrofenol	*		1	II
Paraquat	*		3	III
Propanil	*		2	II

HPV: Volumen de Producción superior a 1000 Tm/Año.
 * Sí.
 Categoría 1: Evidencia de disrupción endocrina, Categoría 2: Sospecha de disrupción endocrina, Categoría 3: Sin datos.
 Grupo I: Alto nivel de exposición a animales y humanos, Grupo II: Nivel medio de exposición, Grupo III: Bajo nivel de exposición o ausencia de Datos.
 (+) Forma parte del grupo de “Contaminantes Orgánicos Persistentes” sujetos a restricción o erradicación de su uso por el Convenio de Estocolmo.

Tabla 2. Compuestos industriales listados en el censo Europeo de disruptores endocrinos (Fuente: Argemí y cols., 2005).

	Producción	Persistencia	Categoría	Grupo
Estireno	*		1	I
Octaclorostireno	*	*	3	III
Clorofenoles	*		2	II
Hexaclorobenceno (+)	*		1	I
Alquilfenoles	*		1	II
Bis-2-etilhexiladipato	*		3	III
Ftalatos	*		1,2,3	I,II
Bisfenol A	*		1	I
Epiclorohidrin	*		3	III
Difenil	*		3	III
o-fenilfenol	*		2	II
PCB (+)	*		1,2,3	I,II
PBB	*		1,2	I,II
Naftol	*		3	III
Dioxinas (+)	*		1	I
Furanos (+)		*	1,2	I,II
TBT		*	1	I,II
3,4-Dicloroanilina	*	*	1	I
4-Nitrotolueno		*	1	III
Benzofenona		*	3	III
Disulfuro de carbono	*		2	II
Dimetilformamida	*		3	III
Etilenglicol	*		3	III
Percloroetileno	*		2	II

	Producción	Persistencia	Categoría	Grupo
Fenol	*		3	III
Resorcinol	*		1	I
Acetato de vinilo	*		3	III
Metales	*		3	III

HPV: Volumen de Producción superior a 1000 Tm/Año.
 * Sí.
 Categoría 1: Evidencia de disrupción endocrina, Categoría 2: Sospecha de disrupción endocrina, Categoría 3: Sin datos.
 Grupo I: Alto nivel de exposición a animales y humanos, Grupo II: Nivel medio de exposición, Grupo III: Bajo nivel de exposición o ausencia de Datos.
 (+) Forma parte del grupo de "Contaminantes Orgánicos Persistentes" sujetos a restricción o erradicación de su uso por el Convenio de Estocolmo.

Según Navas (2004), los DE se pueden clasificar en distintos grupos atendiendo a sus mecanismos de acción:

- DE que mimetizan la acción de las hormonas esteroideas, pudiendo causar dos tipos de efectos:
 - a) Efecto estrogénico: originado por sustancias que activan el receptor de estrógenos induciendo la expresión de genes dependientes de estrógenos. En el caso de los peces y las aves uno de estos genes es el de la vitelogenina (VTG).
 - b) Efecto androgénico: producido por sustancias que imitan la acción de los andrógenos en sus células diana, uniéndose al receptor de andrógenos y activándolo.
- DE que antagonizan la acción de las hormonas esteroideas, pudiendo causar dos tipos de efectos:
 - a) Efecto antiestrogénico: ejercido por sustancias que se unen al receptor de estrógenos bloqueándolo, de modo que los compuestos estrogénicos no pueden llegar a unirse a dicho receptor y no lo activan. No es un mecanismo frecuente en tóxicos ambientales. Existen otras sustancias antiestrogénicas que actúan uniéndose y activando el receptor de hidrocarburos poliaromáticos que interacciona a su vez con el receptor de estrógenos bloqueando su actividad.
 - b) Efecto antiandrogénico: motivado por xenobióticos que se unen al receptor de andrógenos impidiendo que los andrógenos naturales lo activen.
- DE que interaccionan con la acción de las hormonas tiroideas a través de dos mecanismos distintos:
 - a) Bloqueo directo de los receptores implicados en la acción de esas hormonas.
 - b) Inhibición competitiva de la transtiretina, proteína implicada en el transporte de las hormonas tiroideas.

Los DE pueden contaminar los cursos de agua por diferentes rutas:

- descarga directa de efluentes procedentes de estaciones depuradoras de aguas residuales que contienen productos farmacéuticos y químicos utilizados a nivel doméstico, agrícola o industrial.
- descarga indirecta a través de aguas de escorrentía o lixiviación que vehiculan compuestos DE procedentes de lodos de depuradora que fueron aplicados a suelos agrícolas como fertilizantes.

1.1. LA UNIÓN EUROPEA HACE FRENTE A LA PROBLEMÁTICA DE LA DISRUPCIÓN ENDOCRINA

La Comisión Europea adoptó en el año 1999 la Estrategia Comunitaria sobre Disruptores Endocrinos (COM (1999) 706) debido al aumento paulatino de las evidencias sobre diferentes problemas sanitarios y ambientales atribuidos a la disrupción endocrina. Dentro de las actividades llevadas a cabo en el seno de esta estrategia, se realizó un estudio para el “establecimiento de una lista prioritaria de sustancias para la posterior evaluación de su papel en la Disrupción Endocrina”. En principio se identificaron 553 sustancias artificiales y 9 hormonas (naturales y sintéticas) como candidatas, de las cuales se encontraron evidencias de que actuaban como DE en 118 de ellas. En el año 2001 La Comisión Europea consideró como una acción prioritaria una evaluación en profundidad del potencial de disrupción endocrina de 12 sustancias entre las cuales se encontraba el 17- α -etinil-estradiol (COM (2001) 262).

La repercusión ambiental y sanitaria derivada de los efectos originados por las sustancias con actividad estrogénica hace necesario replantear la Estrategia Europea utilizada para la evaluación de los efectos biológicos causados por las sustancias químicas (existen entre 60000 y 100000 sustancias a ser testadas), incorporando la evaluación de la capacidad disruptora endocrina, con el fin de adoptar medidas de protección del medio ambiente y de la salud pública (Argemi y cols., 2005).

Ante el reto que supone actualmente la valoración del efecto de disrupción endocrina de diversos compuestos químicos, dentro del seno de la OECD (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico) se ha creado el grupo de trabajo denominado EDTA (Task Force on Endocrine Disrupters Testing and Assessment) que coordina el trabajo dedicado a la validación de ensayos para la detección y valoración de los efectos causados por las sustancias DE.

2. CONTAMINACIÓN DEL MEDIOAMBIENTE ACUÁTICO POR EL COMPUESTO DISRUPTOR ENDOCRINO “17- α -ETINIL-ESTRADIOL”

El 17- α -etinil-estradiol (EE2) se encuadra dentro del grupo de estrógenos de origen sintético. Éste se obtiene a partir de la estrona.

El EE2 constituye el principal ingrediente activo de la píldora anticonceptiva, utilizándose también ampliamente en las terapias de reemplazamiento estrogénico y en el tratamiento del cáncer de pecho.

En la mujer la vida media de eliminación del EE2 es de unas 25 horas, siendo primeramente metabolizado en el hígado por hidroxilación aromática, formándose una

gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados. Estos metabolitos se presentan de forma libre o conjugados como glucurónidos o sulfatos. Un 70% del EE2 conjugado se excreta en orina y un 30% es eliminado por heces (Orme y cols., 1983).

2.1. DESTINO Y COMPORTAMIENTO EN EL MEDIO ACUÁTICO

Los metabolitos conjugados del EE2 excretados por heces u orina pueden sufrir posteriormente procesos de desconjugación durante los tratamientos a los que se someten las aguas residuales (Desbrow y cols., 1998). Así este compuesto será descargado en su forma activa a los cursos de agua a través de los efluentes de las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR). Los efluentes procedentes de las EDARs constituyen la fuente más importante de contaminación por estrógenos de los ambientes acuáticos (Ingerslev y cols., 2003).

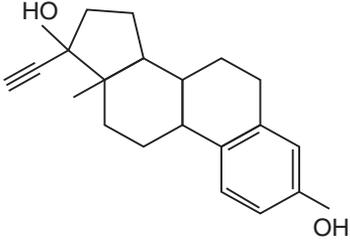
El EE2 aparece de una forma frecuente y amplia en aguas superficiales con concentraciones detectables en el rango de 0.05 a 831 ng/l (Ternes y cols., 1999; Baronti y cols., 2000; Huang y Sedlak, 2001; Kolpin y cols., 2002). En Europa está presente en efluentes y aguas superficiales a concentraciones entre 0.5 y 7 ng/l (Desbrow y cols., 1998; Larsson y cols., 1999) pero en algunos casos se han detectado concentraciones de hasta 50 ng/l (Aherne y Briggs, 1989). Lopez de Alda y cols. (2002) determinaron concentraciones del orden de 22.8 ng/g p.s. en sedimentos recogidos en varios ríos del noreste español.

Atendiendo a sus propiedades físico-químicas, el EE2 es una sustancia relativamente persistente en el medio acuático. Su coeficiente de partición carbono orgánico-agua (K_{oc}) indica que la principal ruta de eliminación del agua es por adsorción al sedimento, siendo la fotólisis y la volatilización rutas degradativas de poco interés para esta sustancia. Al igual que la mayoría de compuestos disruptores endocrinos es una sustancia lipofílica y bioacumulable (Tabla 3).

A los órdenes de concentraciones de EE2 detectadas en el compartimento acuático, cualquier efecto adverso que pueda originar en las poblaciones humanas como consecuencia de su ingestión a través del agua de consumo deja de ser evaluado. Sin embargo se trata de concentraciones que son biológicamente activas y biodisponibles para los organismos acuáticos.

Aunque esas concentraciones son relativamente bajas en aguas superficiales, hay que tener en cuenta que su potencia disruptora endocrina es de 10 a 50 veces más elevada que la que tienen otros estrógenos naturales también presentes en los efluentes de las EDARs, tales como el estradiol y la estrona (Segner y cols., 2003). Esto hecho es debido a su larga vida media ($t_{1/2}$ = 92 días) y tendencia a bioconcentrarse (650- y 10000-veces en ciertos tejidos y bilis, respectivamente) en organismos acuáticos como los peces (Lange y cols., 2001; Larsson y cols., 1999). Además se ha descrito que en peces el EE2 se ve sometido a la circulación enterohepática, amplificando su efecto tóxico debido a una redosificación continuada (Schultz y cols., 2003).

Tabla 3. Propiedades físico-químicas del 17- α -etinil-estradiol.

Número CAS	50-63-6
Nomenclatura IUPAC	(17 α)-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ine-3,17-diol
Nombre común	17 α -etinil-estradiol (EE2)
Peso molecular	296.4
Fórmula química	C ₂₀ H ₂₄ O ₂
Estructura química	
Solubilidad en agua	4.7 – 19 mg/l
Solubilidad en solventes orgánicos	1 parte en: 6 de etanol, 4 de éter, 5 de acetona, 20 de cloroformo. Soluble en aceites vegetales.
log Koc	3.8
log Kow	3.67 – 4.2

2.2. EFECTOS DISRUPTORES ENDOCRINOS DEL EE2 EN ORGANISMOS ACUÁTICOS

Peces

Los peces constituyen parte de la dieta de mamíferos acuáticos y aves, al igual que proporcionan una importante fuente de proteínas en la dieta humana. De ahí la importancia del mantenimiento de unas poblaciones piscícolas sanas.

En los últimos años se ha venido observando dentro de la Unión Europea que la fertilidad de ciertas poblaciones salvajes de peces se encuentra adversamente afectada por la contaminación doméstica. Esta circunstancia puede tener a la larga un grave impacto sobre las poblaciones de peces y sobre la biodiversidad del ecosistema acuático (Pelley, 2003; Kidd y cols., 2007).

Considerando las propiedades físico-químicas del EE2 (Tabla 3) es muy probable que éste tienda a quedar retenido en el sedimento durante largos periodos de

tiempo, lo cual es especialmente peligroso para especies como los ciprínidos que se alimentan y viven en el fondo de los cuerpos de agua, siendo por lo tanto más susceptibles a la exposición continuada que peces que no tengan estos hábitos.

El EE2 origina una disminución de la eficacia reproductora en los organismos acuáticos debido a su interacción con el receptor de estrógenos, activándolo e induciendo la expresión de genes dependientes de estrógenos. En el caso de los peces uno de estos genes es el de la vitelogenina (VTG) que se ha utilizado como un “biomarcador” de exposición a compuestos estrogénicos en machos (Kime y cols., 1999). Lagadic y cols. (1998) definen los biomarcadores como “*aquellas modificaciones medibles a nivel molecular, bioquímico, celular, fisiológico o comportamental que revelan la exposición de los organismos a xenobióticos*”.

La VTG se trata de una fosfolipo-glico proteínas sérica precursora de la formación de la yema del huevo. Su síntesis se produce por la estimulación de los receptores estrogénicos hepáticos, por acción de la hormona 17- α -estradiol (E2), o bien por compuestos xenoestrógenos (caso del EE2). En hembras maduras la VTG es un constituyente principal de las proteínas sanguíneas, sin embargo en machos normalmente no están presentes en cantidades apreciables salvo que estos hayan estado expuestos a compuestos DE. Por ello, la inducción de la síntesis de VTG en machos es considerada un biomarcador de exposición a compuestos estrogénicos (Denslow y cols., 1999; Kime y cols., 1999).

Son diversos los investigadores que han detectado alteraciones relacionadas con el proceso reproductivo en peces expuestos a EE2. Éstas podrían concretarse en las siguientes:

- *inducción de la VTG plasmática en machos.* Existen diversos estudios de biomonitorización en campo en los que se observan cantidades anormalmente elevadas de VTG en plasma de peces machos capturados en zonas próximas a los lugares de emisión de los efluentes procedentes de las EDARs. Folmar y cols. (1996) describieron la inducción de este biomarcador en machos de carpa común recogidos en un canal que recibía efluentes procedentes de una EDAR en Minesota, USA. Un trabajo realizado por Jobling y cols. (2002) reveló también altos niveles de VTG en rutilos (*Rutilus rutilus*) expuestos a efluentes procedentes de EDARs que contenían una mezcla compleja de agentes disruptores endocrinos como el estradiol, la estrona y el etinil-estradiol. Ensayos a nivel laboratorial confirman estos hallazgos, así Van den Belt y cols. (2002) observaron que los niveles de VTG en el plasma se incrementaron desde valores de 150 ng/l en los peces controles hasta 620000 ng/l en los peces cebra (*Danio rerio*) expuestos a 25 ng/l de EE2 durante 28 días. Continuando en la misma línea Pawlowski y cols. (2004) indicaron que los niveles de VTG en plasma de peces cabeza gorda (*Pimephales promelas*) expuestos a 1 ng/l de EE2 durante 3 semanas se habían elevado de una forma significativa con relación a los valores determinados en peces controles. El mismo efecto fue observado por Peters y cols. (2007) en fúndulos machos (*Fundulus heteroclitus*) tras una exposición a 100 ng/l de EE2 durante 21 y 28 días.
- *alteraciones en la diferenciación sexual y generación de individuos intersexo.* Según Van den Belt y cols. (2003) concentraciones en el rango de 0.1-15 ng/l de EE2 pueden afectar al desarrollo sexual normal y a la diferenciación sexual

- de peces cebra. Se ha descrito que el EE2 induce la aparición de individuos intersexo (individuos con células ováricas y testiculares en la misma gónada) en peces cabeza gorda (*Pimephales promelas*), en el pez medaka (*Oryzias latipes*) y en el pez cebrá (*Danio rerio*) a concentraciones ambientales de pocos nanogramos por litro (Lange y cols., 2001; Balch y cols., 2004; Nash y cols., 2004).
- *hallazgos histológicos en gónadas*. Pawlowski y cols. (2004) observaron una degeneración de las gónadas en peces cabeza gorda tras su exposición a concentraciones de 10 y 100 ng/l de EE2.
 - *alteraciones en las características seminales*. Van den Belt y cols. (2002) detectaron una disminución en el nivel de maduración de los gametos en peces cebrá tratados con EE2 durante 24 días. Por otra parte Schultz y cols. (2003) observaron que se producía una disminución en la supervivencia de los embriones cuando los huevos de los que procedían eran fertilizados con esperma procedente de machos de truchas arco-iris (*Oncorhynchus mykiss*) que habían sido expuestos a concentraciones de 10 ng/l de EE2. Estos mismos autores observaron que durante las fases finales del desarrollo reproductivo de los machos los testículos eran vulnerables a concentraciones tan bajas como 1 ng/l. Además la concentración más alta evaluada, 65 ng/l, produjo alteraciones en los niveles de hormonales de 11- cetotestosterona (KT) y hormona luteinizante (LH), pudiendo comprometer la capacidad del esperma para fertilizar adecuadamente los huevos.
 - *alteraciones en el comportamiento reproductivo*. Balch y cols. (2004) describieron alteraciones en el comportamiento reproductivo en peces medaka expuestos a 10 n/l de EE2.
 - *reducción del éxito de fertilización y/o viabilidad de los embriones procedentes de individuos expuestos*. Concentraciones ambientales del orden de 1-10 ng/l pueden reducir el éxito de fertilización en peces cebrá expuestos a este compuesto, del mismo modo estas concentraciones pueden reducir la viabilidad de los embriones (Segner y cols., 2003).

Los ensayos que actualmente está validando el grupo de trabajo EDTA para poder evaluar los efectos de los DE en peces están basados en la medida de alteraciones en la histología gonadal, en los niveles de VTG sérica y hepática, en la fecundidad y en la eclosión de los huevos.

Dado que los efectos descritos se pueden producir a concentraciones de EE2 presentes en el ambiente acuático, este xenobiótico es potencialmente el máximo contribuyente de los procesos de disfunción reproductiva en las poblaciones salvajes de peces.

Invertebrados acuáticos

Los pequeños crustáceos tales como cladóceros y copépodos son organismos de particular interés debido a su importancia ecológica y a sus ciclos de vida cortos. Esto permite obtener información acerca de sus respuestas poblacionales ante la exposición a los tóxicos (Hutchinson, 2002).

Existen varios estudios que han evaluado el potencial disruptor endocrino del EE2 en invertebrados acuáticos. Podríamos citar entre otros el test de toxicidad cró-

nica (25 días de duración) llevado a cabo en *Daphnia magna* por Goto y cols. (2003) en el que determinaron que una concentración superior a 100 ng/l de EE2 producía una reducción del 75% en el número de descendientes. Gross y cols. (2001) observaron anomalías en el desarrollo sexual del anfípodo *Gammarus pulex* capturado en áreas próximas a plantas de tratamiento de aguas residuales en Inglaterra. Watts y cols. (2002) detectaron un incremento significativo en el tamaño y en la proporción de hembras en poblaciones de *G.pulex* expuestas durante 100 días a concentraciones entre 0.104 y 7.5 $\mu\text{g/l}$ de EE2.

Una serie de parámetros de desarrollo y reproductivos fueron investigados por Segner y cols. (2003) en el caracol de agua dulce *Limnea stagnalis* tras la exposición a EE2 durante 3 semanas. Estos autores descubrieron disturbios y retrasos en la eclosión de los huevos a concentraciones de 0.5-1 $\mu\text{g/l}$ y deformidades en el desarrollo de los caracoles a concentraciones de 0.1-1 $\mu\text{g/l}$.

Como hemos podido comprobar son muchos y variados los efectos disruptores endocrinos originados por el EE2 sobre dos de los principales niveles tróficos del ecosistema acuático, los cuales constituyen a su vez los estratos más básicos dentro de las cadenas alimenticias. En las últimas décadas se ha producido un importante aumento demográfico en los grandes núcleos poblacionales. Si consideramos la principal fuente de emisión del EE2 al medioambiente acuático es previsible que las concentraciones de este compuesto cada vez tiendan a ser más elevadas, repercutiendo en el éxito reproductivo de los organismos acuáticos y consecuentemente originando una pérdida de biodiversidad en los ecosistemas acuáticos.

3. BIBLIOGRAFÍA

- AHERNE, G.W.; BRINGGS, R. (1989). The relevance of the presence of certain synthetic steroids in the aquatic environment, en: *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 41, 735-736.
- ARGEMI, F.; CIANNI, N.; PORTA, A. (2005): Disrupción endocrina: perspectivas ambientales y salud pública, en: *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 39(3), 291-300.
- BALCH, G.C.; MACKENZIE, C.A.; METCALFE, C.D. (2004): Alterations to gonadal development and reproductive success in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) exposed to 17-ethinylestradiol, en: *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23, 782-791.
- BARONTI, C.; CURINI, F.; D'ASCENZO, G.; DI CORCIA, A.; GENTILI, A.; SAMPERI, R. (2000): Monitoring natural and synthetic estrogens at activated sludge sewage treatment plants and in a receiving river water, en: *Environmental Science and Technology*, 34, 5059-5066.
- COM (1999) 706. EC (1999): Communication on the Community Strategy on Endocrine Disrupters.
- (COM (2001) 262). EC (2001): Communication from the Commission to the Council and the European Parliament on the implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters – a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife.

- 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, en: Environmental Science and Technology, 32, 1549-1558.
- FOLMAR, L.C.; DENSLOW, N.D.; RAO, V.; CHOW, M.; CRAIN, D.A.; ENBLUM, J.; MARCINO, J.; GUILLETTE, L.J.Jr. (1996). Vitellogenin induction and reduced serum testosterone concentrations in feral male carp (*Cyprinus carpio*) captured near a major metropolitan sewage treatment plant, en: Environmental Health Perspectives, 104, 1096-1101.
- JOBLING, S.; BERESFORD, N.; NOLAN, M.; RODGERS-GRAY, T.; BRIGHTY, G.C.; SUMPTER, J.P.; TYLER, C.R. (2002). Altered sexual maturation and gamete production in wild roach (*Rutilus rutilus*) living in rivers that receive treated sewage effluents, en: Biology of Reproduction, 66, 272-281.
- GOTO, T.; HIROMI, J. (2003): Toxicity of 17- α -ethynylestradiol and norethindrone, constituents of an oral contraceptive pill to the swimming and reproduction of cladoceran *Daphnia magna*, with special reference to their synergetic effect, en: Marine Pollution Bulletin, 47, 139-142.
- GROSS, M.Y.; NAYCOCK, D.S.; THORNDYKE, M.C.; MORRITT, D.; CRANE, M. (2001): Abnormalities in sexual development of amphipod *Gammarus pulex* (L.) found below sewage treatment works, en: Environmental Toxicology and Chemistry, 20(8), 1792-1797.
- HUANG, C.H.; SEDLAK, D.L. (2001): Analysis of estrogenic hormones in municipal wastewater effluent and surface water using enzyme-linked immunosorbent assay and gas chromatography/tandem mass spectrometry, en: Environmental Toxicology and Chemistry, 20, 133-139.
- HUTCHINSON, T.H. (2002): Reproductive and development effects of endocrine disrupters in invertebrates: in vitro and in vivo approaches, en: Toxicology Letters, 131, 75-81.
- INGERSLEV, F.; VACLAVIK, E.; HALLING-SORENSEN, B. (2003): Pharmaceuticals and personal care products: a source of endocrine disruption in the environment?, en: Pure and Applied Chemistry, 75, 1881-1893.
- KIDD, K.A.; BLANCHFIELD, P.J.; MILLS, H.; PALACE, V.P.; EVANS, R.E.; LAZORCHAK, J.M.; FLICK, R. (2007): Collapse of a fish population following exposure to a synthetic estrogen, en: Proceedings - National Academy of Sciences, 104, 8897-8901.
- KIME, D.E.; NASH, J.P.; SCOTT, A.P. (1999): Vitellogenesis as a biomarker of reproductive disruption by xenobiotics, en: Aquaculture 177, 345-352.
- KOLPIN, D.W.; FURLONG, E.T.; MEYER, M.T.; THURMAN, E.M.; ZAUGG, S.D.; BARBER, L.B.; BUXTON, H.T. (2002): Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: a national reconnaissance, en: Environmental Science and Technology, 36, 1202-1211.
- LAGADIC, L.; CAQUET, T.; AMIARD, J.C.; RAMADE, F. (1998): Utilisation de Biomarqueurs pour la Surveillance de la Qualité de l'Environnement. Ed. Lavoisier, Tec&Doc. Paris.
- LANGE, R.; HUTCHINSON, T.H.; CROUDACE, C.P.; SIEGMUND, F. (2001): Effects of the synthetic estrogen 17- α -ethynylestradiol on the life-cycle of the

- fathead minnow (*Pimephales promelas*), en: Environmental Toxicology and Chemistry, 20, 1216-1227.
- LARSSON, D.G.J.; ADOLFSSON-ERICI, M.; PARKKONEN, J. Ethinylestradiol – an undesired fish contraceptive, en: Aquatic Toxicology, 45: 91-97.
- LÓPEZ DE ALDA, M.J.; GIL, A.; PAZ, E.; BARCELÓ, D. (2002): Occurrence and analysis of estrogens and progestogens in river sediments by liquid chromatography-electrospray-mass spectrometry, en: The Analyst, 127, 1299-1304.
- NAVAS, J.M. (2004): Los disruptores endocrinos en la Unión Europea y la OECD. En: Curso de alto nivel sobre evaluación de riesgos ambientales. Módulo 2. Sustancias químicas, pp: 3-4.
- NASH, J.P.; KIME, D.E.; VAN DER VEN, L.T.M.; WESTER, P.W.; BRION, F.; MAACK, G.; STAHLSCHMIDT-ALLNER, P.; TYLER, C.R. (2004): Long-term exposure to environmental concentrations of the pharmaceutical ethinylestradiol causes reproductive failure in fish, en: Environmental Health Perspectives, 112(17), 1725-1733.
- ORME, M.L.E.; BACK, D.J.; BRECKENBRIDGE, A.M. (1983): Clinical pharmacokinetics of oral contraceptives, en: Clinical Pharmacokinetics, 8, 95-136.
- PAWLOWSKI, S.; VAN AERLE, R.; TYLER, C. R.; BRAUNBECK, T. (2004): Effects of 17- α -ethinylestradiol in a fathead minnow (*Pimephales promelas*) gonadal recrudescence assay, en: Ecotoxicology and Environmental Safety, 57, 330-345.
- PELLEY, J. (2003): Estrogen knocks out fish in whole-lake experiment, en: Environmental Science and Technology, 37, 313-314.
- PETERS, R.E.M.; COURTENAY, S.C.; CAGAMPAN, S.; HEWITT, M.L.; MACLATCHY D.L. (2007): Effects on reproductive potential and endocrine status in the mummichog (*Fundulus heteroclitus*) after exposure to 17- α -ethinylestradiol in a short-term reproductive bioassay, en: Aquatic Toxicology, 85(2), 154-166.
- SCHULTZ, I.R.; SKILLMAN, A.; NICOLAS, J.M.; CYR, D.G.; NAGLER, J.J. (2003): Short-term exposure to 17- α -ethinylestradiol decreases the fertility of sexually maturing male rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), en: Environmental Toxicology and Chemistry, 22, 1272-1280.
- SEGNER, H.; CARROL, K.; FENSKE, M.; JANSSEN, C.R.; MAACK, G.; PASCOE, D.; SCHÄFERS, C.; VANDENBERGH, G.F.; WATTS, M.; WENZEL, A. (2003): Identification of endocrine disrupting effects in aquatic vertebrates and invertebrates: report from the European IDEA project, en: Ecotoxicology Environmental Safety, 54, 315-322.
- TERNES, T.A.; STUMPF, M.; MUELLER, J.; HABERER, K. ; WILKEN, R.D. ; SERVOS, M. (1999) : Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants – I. Investigations in Germany, Canada and Brazil, en: Science of the Total Environment, 225, 81-90.
- VAN DEN BELT, K.; WESTER, P.W.; VAN DER VEN, L.T.M.; VERHEYEN, R.; WITTERS, H. (2002): Effects of ethinylestradiol on the reproductive physiology in zebrafish (*Danio rerio*): time dependency and reversibility, en: Environmental Toxicology and Chemistry, 21, 767-775.
- VAN DEN BELT, K.; VERHEYEN, R.; WITTERS, H. (2003): Effects of 17 α -ethinylestradiol in a partial life-cycle test with zebrafish (*Danio rerio*): effects

- on growth, gonads and female reproductive success, en: Science of Total Environment, 309, 127-137.
- WATTS, M.W.; PASCOE, D.; CARROLL, K. (2002): Population responses of the freshwater amphipod *Gammarus pulex* (L.) to an environmental oestrogen, 17-ethynylestradiol, en: Environmental Toxicology and Chemistry, 21, 445-450.
- WHO/IPCS. (2002): Global assessment of the state-of-the science of endocrine disruptors, en: World Health Organization/International Program on Chemical Safety. WHO/PCS/EDC/02.2. Disponible en: www.who.int/pcs/emerg_site/edc/global_edc_ch5.pdf.