

De la *Primavera Silenciosa* a la revolución científica

John Peterson Myers, Ph.D.¹

Hace cuatro décadas, en *Primavera Silenciosa*, Rachel Carson (1962) entretejió una trama de evidencias que sugerían que había aspectos de la revolución química moderna que tenían consecuencias no intencionales, dañinas para la salud humana y la vida silvestre. En ese momento el tejido semejava más una tela de encaje chantilly que una alfombra afgana, ya que el diseño científico estaba definido tanto por los espacios vacíos como por las hebras que interconectaban las evidencias.

Su tesis, sin embargo, resultó extraordinariamente convincente. Fue el punto de partida del movimiento ambientalista moderno. Sirvió de aliciente para la creación de una nueva rama gubernamental enfocada a los impactos ambientales. Logró que el DDT fuera prohibido y, a partir de ese momento, que también lo fuesen muchos otros productos químicos. Más recientemente contribuyó al establecimiento de un tratado global, la Convención de Estocolmo, en el año 2001, destinada a lograr la discontinuación paulatina y la eliminación de doce contaminantes orgánicos persistentes. Y fue también la causa de que comenzaran a formularse nuevas preguntas científicas acerca de las relaciones que existen entre la contaminación y la salud.

Y ahora, cuatro décadas más tarde, nos hallamos a medio camino en la revolución científica que su trabajo ayudó a fomentar. La revolución surgió de los descubrimientos científicos que determinaron que muchos productos químicos –tanto los extraídos del mundo natural como los sintetizados en laboratorios—interfieren con los sistemas bioquímicos de transmisión de mensajes que dirigen el desarrollo biológico de las plantas y los animales, incluyendo a los seres humanos (Cheek *et al.* 1998; McLachlan 2001).

Virtualmente todo desarrollo biológico se encuentra bajo el control de diversos sistemas bioquímicos de transmisión de mensajes, que están involucrados en la cadena de eventos que conduce a la activación y expresión de los genes. Las hormonas y los factores de crecimiento, entre

¹ Coautor del libro *Nuestro Futuro Robado*, que ha sido traducido a 16 idiomas con 120,000 copias vendidas, www.ourstolenfuture.org

otros, son elementos clave de estos sistemas de mensajes. El desarrollo normal saludable depende del inicio exitoso de las instrucciones genéticas por parte de las hormonas y los factores de crecimiento, entre otros, que constituyen elementos clave en estos sistemas de mensajes. Una alteración de dichos sistemas puede tener efectos inmediatos, que van desde impactos teratológicos notorios, hasta sutiles discapacidades funcionales que pueden no resultar evidentes hasta que hayan transcurrido décadas desde la exposición.

Actualmente las investigaciones demuestran que existe una amplia gama de productos químicos capaces de alterar estos mensajes sin causar daño a los genes mismos. La atención se ha centrado en la alteración de las señales hormonales, que actualmente se conoce como alteración endocrina (Colborn *et al.* 1996).

Durante la década pasada se registró un aumento considerable de las investigaciones acerca de las alteraciones del desarrollo, gracias al financiamiento proporcionado para este fin por los gobiernos europeos, japonés y norteamericano. Prácticamente cada semana aparecen publicados nuevos resultados de investigaciones en revistas tales como *Environmental Health Perspectives*, *Human Reproduction*, *Toxicology*, and *Environmental Science and Technology*.

Por ejemplo, un estudio publicado en septiembre de 2002 por un grupo de investigadores de Holanda documentó asociaciones entre variaciones en los niveles ambientales de exposición a ciertos productos químicos organoclorados y el comportamiento infantil en los juegos, de acuerdo al género (Vreugdenhil *et al.* 2002). Los niños con niveles relativamente más altos de exposición a PCB mostraban una menor inclinación hacia conductas de juego típicas de niños; las niñas mostraban una mayor inclinación hacia conductas de juegos típicas de niños. Los niños con niveles de dioxina relativamente más elevados mostraban una mayor inclinación hacia conductas de juego más femeninas, tal como lo hacían las niñas.

Estos hallazgos son especialmente dignos de atención porque los niveles de exposición no eran tan altos, sino que más bien representaban variaciones en torno a los niveles ambientales comunes entre las mujeres europeas. Más aún, estos resultados son consistentes con los experimentos realizados con animales de laboratorio, en los que se ha examinado el impacto de las exposiciones sobre el comportamiento específico de cada sexo.

El mismo equipo de investigación había publicado recientemente algunos estudios que mostraban los impactos de la exposición *in utero* sobre el desarrollo cognitivo y las funciones del sistema inmunológico (Huisman *et al.* 1996, Koopman-Esseboom *et al.* 1996, Weisglas-Kuperus *et*

al. 2000). Estos estudios pioneros se basan en el seguimiento detallado del desarrollo de una cohorte de individuos, comenzando con la medición de la contaminación del serum de las madres durante el embarazo, con atención especial a las variables que potencialmente podrían inducir a error.

Ya hay un sin número de nuevos resultados de este tipo (Myers 2002). Están provocando una serie de cambios conceptuales en la toxicología a medida que ésta integra los nuevos hallazgos a las premisas sostenidas durante largos años. Estos cambios aparecen resumidos en el Cuadro 1. (pag. 79) El texto que sigue examina varios de ellos en mayor detalle.

La toxicología tradicional se ocupa principalmente del daño, como la muerte celular, las mutaciones o la genotoxicidad que ocurre generalmente cuando los mecanismos celulares bioquímicos de defensa se ven sobrepasados. A niveles altos de exposición, muchos productos químicos involucrados en la alteración de mensajes asumen estas formas tradicionales de toxicidad. Sin embargo, a niveles de exposición más bajos, su impacto consiste, en esencia, en apropiarse del control del desarrollo, agregando o quitando elementos de las señales de control del propio cuerpo. Y esto, reiteramos, ocurre a niveles de exposición sorprendentemente bajos. Un ejemplo palpable y muy reciente de ello es el descubrimiento de que un plaguicida ampliamente utilizado, la atrazina, hace que los renacuajos se desarrollen como adultos hermafroditas a un nivel de exposición 30.000 veces inferior al nivel que el trabajo toxicológico tradicional había identificado como tóxico para las ranas (Hayes *et al.* 2002). El mecanismo parece incluir el aumento de la conversión aromatase de la testosterona en estrógeno durante el desarrollo. Algunos elegantes trabajos teóricos y empíricos sugieren que para los sistemas activados de transmisión de señales tal vez no exista un umbral tras el cual no ocurra ningún efecto (Sheehan *et al.* 1999).

Otro cambio clave es el reconocimiento de que el supuesto “la dosis hace al veneno” puede ser engañosamente simplista, si se utiliza para indicar que únicamente la exposición a dosis altas ocasiona efectos indeseables. De hecho, la exposición a niveles bajos algunas veces causa efectos que no han sido vistos a niveles más altos (*e.g.*, vom Saal *et al.* 1997, National Toxicology Program 2001, Cavieres *et al.* 2002). Ahora los investigadores buscan afanosamente esas “curvas de respuesta a dosis no-monotónicas” y la incertidumbre que existe acerca de los mecanismos que las sustentan, los que probablemente varían de un caso a otro. Una hipótesis plausible es que a niveles “fisiológicos” bajos, el contaminante interfiere con la transmisión de las señales de desarrollo, pero no activa las defensas bioquímicas contra los impactos que causaría una exposición

a niveles más altos. A niveles algo más altos estas defensas se activan y el contaminante es detoxificado exitosamente. A niveles aún más altos los mecanismos de defensa se ven sobrepasados por el elemento intoxicante y se producen efectos toxicológicos más tradicionales.

Al enfocar su interés en los mecanismos de alteración de mensajes, la investigación científica ha puesto en la mira a una amplia variedad de productos químicos. Esta expansión ha incluido tanto la identificación que actualmente se realiza de los compuestos capaces de interferir con el estrógeno, lo que constituía el enfoque inicial, como también líneas de investigación que amplían el rango de sistemas de mensajes bajo estudio. Algunos de los descubrimientos más inquietantes acerca de los “nuevos actores” se refieren al hecho de que entre éstos se encuentran compuestos de uso generalizado en productos de consumo, incluyendo aditivos plásticos tales como ftalatos y monómeros plásticos como el bisfenol A, que se lixivian a partir de productos de policarbonato (*e.g.*, Gray *et al.* 2000, Masuno *et al.* 2002).

Esto, sin mencionar el hecho de que ni siquiera tenemos una comprensión total de los contaminantes mejor conocidos. Esta realidad quedó de manifiesto en un estudio sobre el DDT publicado hace poco, en el cual Longnecker *et al.* (2001) informaban acerca de una relación altamente significativa entre el DDT en el serum materno y la probabilidad de nacimientos prematuros. Este estudio utilizó datos de archivo sobre nacimientos y serum almacenado desde mediados de los años 1950 a los '60. Concluyeron que Estados Unidos había experimentado una epidemia, hasta ahora no detectada, de nacimientos prematuros durante ese período, a causa del uso del DDT. Longnecker (*pers. comm.*) fue aún más lejos y calculó que debido a la cercana asociación entre nacimientos prematuros y mortalidad infantil, hasta un 15% de la mortalidad infantil durante ese período podría atribuirse al uso del DDT.

Han sido identificados productos químicos alteradores que interfieren con la transmisión de señales de los estrógenos, andrógenos, progesteronas, hormona tiroidea, insulina y glucocorticoides, entre otros. El mecanismo no siempre conlleva la simulación (o inhibición) de la unión de los receptores ligandos. Por ejemplo, como se señaló antes, la atrazina parece aumentar la conversión aromática de la testosterona en estrógeno.

La alteración de señales también puede estar presente en los pasos que llevan a la activación de los genes, incluyendo la simulación (o inhibición) de la unión de los receptores ligandos. Esto logró establecerse mediante experimentos *in vitro* que mostraban que el arsénico inhibe en forma selectiva la activación de los genes mediante el complejo receptor

glucocorticoide, tras la unión normal de los receptores ligandos y la consiguiente entrada al núcleo de la célula, en concentraciones de arsénico muy inferiores a los niveles citotóxicos (Kaltreider *et al.* 2001). Si bien los impactos para la salud humana aún deben demostrarse vía este mecanismo, las disfunciones de la actividad glucocorticoide han sido relacionadas con aumento/pérdida de peso, pérdida de proteínas, inmunosupresión, resistencia a la insulina, osteoporosis, retardo del crecimiento e hipertensión.

Otro tema importante sometido a discusión por la ciencia emergente se refiere a las poderosas interacciones que pueden producirse dentro de las mezclas de productos químicos, aún cuando la toxicología reglamentaria se aplica de manera prácticamente exclusiva a los compuestos individuales puros. Dos resultados publicados en 2002 enfatizan la importancia de tomar en consideración las mezclas: en el primero, (Kaltreider *et al.* 2001) se demostró que una mezcla de compuestos estrogénicos, cada uno de ellos presente a un nivel inferior al necesario para producir una respuesta estrogénica estadísticamente detectable en un sistema *in vitro*, se combinaba para aumentar a más del doble la respuesta del sistema al 17 β -estradiol. En el segundo, Cavieres *et al.* (2002) se observó que una mezcla común de herbicidas para dientes de león, a la venta en estanterías de acceso abierto, reducía de manera notable las tasas de implantación fetal en ratones, en una concentración equivalente a un séptimo de la considerada segura para su principal componente herbicida, el 2,4-D, por la Agencia Norteamericana de Protección Ambiental (US EPA).

El tema de las mezclas se complica aún más por las interacciones que ahora se sabe que ocurren entre contaminantes y agentes infecciosos. Un aumento considerable en el riesgo de enfermedad puede asociarse con la exposición simultánea a contaminantes y agentes infecciosos. Por ejemplo, (Rothman *et al.* (1997) informó sobre un aumento >20 veces en el riesgo relativo del Linfoma no-Hodgkins debido a la exposición combinada, a niveles algo elevados (pero aún ambientales), de PCBs y del virus Epstein-Barr. No se conoce el mecanismo que sustenta este resultado, pero posiblemente se debe al ya comprobado deterioro del sistema inmunitario que causan los PCBs. Si este mecanismo está difundido, probablemente las estimaciones actuales de morbilidad y mortalidad por contaminación se encuentran muy por debajo de la realidad. Existen numerosos informes acerca de la interferencia causada por una diversidad de contaminantes en el sistema inmunitario (*e.g.*, Baccarelli *et al.* 2002).

En conjunto, estos cambios conceptuales nos hacen también preguntarnos cuán adecuada es realmente la epidemiología actual para

establecer las normas reglamentarios. Los modelos que sirven de base a esos cambios conceptuales –incluyendo (i) curvas de respuesta a dosis no monotónicas; (ii) ventanas de vulnerabilidad durante el desarrollo; (iii) ubicuidad de las mezclas; (iv) la probabilidad de que múltiples productos químicos puedan ocasionar impactos similares por la vía de la alteración de los procesos de desarrollo; (v) los mismos productos químicos pueden causar impactos diferentes, dependiendo de cuándo ocurre la exposición; (vi) largos períodos de latencia entre la exposición y las manifestaciones del impacto en una población móvil, etc. –todos ellos aumentan la probabilidad de falsas negativas en la epidemiología tal como se practica actualmente

De este modo, la revolución en la ciencia que Rachel Carson impulsó, hoy hace surgir una serie de preguntas inquietantes respecto a si las actuales normas sanitarias realmente protegen la salud pública. Los efectos de la exposición ambiental, a bajo nivel, pueden estar mucho más diseminados de lo que se reconoce, e incluir muchos más efectos finales sobre la salud que los que tradicionalmente han sido considerados; sin embargo estos nuevos mecanismos de toxicidad inutilizan las herramientas epidemiológicas que actualmente están disponibles para determinar el daño a los seres humanos.

Nos enfrentamos a una enorme brecha entre lo que la ciencia nos dice acerca de los vínculos entre contaminación y salud y los enfoques anticuados que aún se utilizan en la protección de la salud pública. Los profesionales de la salud van a contribuir de manera importante a reducir esa brecha, primero informándose ellos mismos sobre los conceptos científicos fundamentales vinculados a este tema, y luego ayudando a ampliar la comprensión pública respecto de la evidencia que está surgiendo. La revolución científica de Carson puede conllevar una transformación en la salud pública que revitalice la inversión en prevención, mediante la reducción de la exposición.

Bibliografía

Todas las referencias están disponibles en: www.ourstolenfuture.org.

Baccarelli, A, P Mocarelli, DG Patterson Jr., M Bonzini, AC Pesatori, N Caporaso and MT Landi. 2002. Immunologic Effects of Dioxin: New Results from Seveso and Comparison with Other Studies. *Environmental Health Perspectives* 110:1169-1173.

Carson, Rachel. 1962. *Silent Spring*. Houghton Mifflin.

Cuadro 1. Cambios conceptuales

Antiguo	Nuevo
<ul style="list-style-type: none"> • La contaminación a niveles altos imposibilita la des-toxificación y la acción de otros mecanismos de defensa 	<ul style="list-style-type: none"> • La contaminación a bajo nivel se apodera del control del desarrollo.
<ul style="list-style-type: none"> • “ La dosis hace al veneno” 	<ul style="list-style-type: none"> • Son frecuentes las curvas de respuesta a dosis “ no-monotónicas” en las que la exposición a niveles bajos causa efectos que desaparecen a niveles altos.
<ul style="list-style-type: none"> • Sólo tienen importancia los niveles altos de exposición 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede haber impactos a niveles que habían sido considerados como “ ambientales” .
<ul style="list-style-type: none"> • Concentrarse en los adultos 	<ul style="list-style-type: none"> • Los períodos de crecimiento y desarrollo rápidos (prenatal hasta la pubertad) son especialmente sensibles a la exposición.
<ul style="list-style-type: none"> • Un escaso número de “ malos actores” 	<ul style="list-style-type: none"> • Muchos productos químicos que eran considerados seguros, son biológicamente activos y capaces de interferir con los sistemas de transmisión de señales.
<ul style="list-style-type: none"> • Causa y efecto inmediatos 	<ul style="list-style-type: none"> • Los largos períodos de latencia son comunes: la programación fetal puede desembocar en enfermedades y discapacidades décadas más tarde.
<ul style="list-style-type: none"> • Examinar los productos químicos uno por uno 	<ul style="list-style-type: none"> • En la vida real las mezclas son la regla. Pueden producir efectos a niveles mucho más bajos que lo que indican los experimentos simples realizados con productos químicos individuales.
<ul style="list-style-type: none"> • Concentrarse en los efectos toxicológicos tradicionales, tales como mutagénesis, carcinogénesis, muerte celular 	<ul style="list-style-type: none"> • Hay una amplia gama de efectos finales sobre la salud, incluyendo las disfunciones del sistema inmunológico (tanto hiper como hipo-activo); efectos neurológicos, cognitivos y conductuales; disfunciones reproductivas; enfermedades crónicas.
<ul style="list-style-type: none"> • Establecer la correspondencia exacta de cada contaminante con una enfermedad o discapacidad 	<ul style="list-style-type: none"> • El mismo contaminante puede causar muchos efectos diferentes, según en qué momento del desarrollo ocurre la exposición y qué señales altera. Múltiples contaminantes pueden causar el mismo efecto final, si alteran el mismo proceso de desarrollo.

- Cavieres, MF, J Jaeger and W Porter. 2002. Developmental Toxicity of a Commercial Herbicide Mixture in Mice: I. Effects on Embryo Implantation and Litter Size. *Environmental Health Perspectives* 110: 1081-1085
- Cheek, Ann O., Peter M. Vonier, Eva Oberdörster, Bridgette C. Burow and John A. McLachlan. 1999. Environmental Signaling: A Biological Context for Endocrine Disruption. *Environ. Health Persp.* 106 Suppl 1. 5-10.
- Colborn, Theo, Dianne Dumanoski and John Peterson Myers. 1996. Our Stolen Future. Dutton.

- Gray, LE, J Ostby, J Furr, M Price, DNR Veeramachaneni and L Parks. 2000. Perinatal Exposure to the Phthalates DEHP, BBP, and DINP, but Not DEP, DMP, or DOTP, Alters Sexual Differentiation of the Male Rat. *Toxicological Sciences* 58: 350-365
- Hayes, TB, A Collins, M Lee, M Mendoza, N Noriega, AA Stuart, and A Vonk. 2002. Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide, atrazine, at low ecologically relevant doses. *Proceedings of the National Academy of Sciences (US)* 99:5476-5480.
- Huisman, M, C Koopman-Esseboom, CI Lanting, C G van der Paauw, L GM Th. Tuinstra, V Fidler, N Weisglas Kuperus, PJJ Sauer, ER Boersma and BCL Townen. 1996. Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Human Development* 43:165-176.
- Kaltreider, RC, AM. Davis, JP Lariviere, and JW Hamilton 2001. Arsenic Alters the Function of the Glucocorticoid Receptor as a Transcription Factor. *Environmental Health Perspectives* 109:245-251.
- Koopman-Esseboom, C, N Weisglas-Kuperus, MAJ de Ridder, CG Van der Paauw, LGM Th Tuinstra, and PJJ Sauer. 1996. Effects of Polychlorinated Biphenyl/Dioxin Exposure and Feeding Type on Infants' Mental and Psychomotor Development. *Pediatrics* 97(5): 700-06.
- Longnecker, MP, MA Klebanoff, H Zhou, JW Brock. 2001. Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. *The Lancet* 358: 110-114.
- Masuno, H, T Kidani, K Sekiya, K Sakayama, T Shiosaka, H Yamamoto and K Honda. 2002. Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *Journal of Lipid Research* 3:676-684.
- McLachlan, John A. 2001. Environmental Signaling: What Embryos and Evolution Teach Us About Endocrine Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews* 22(3): 319-341.
- Myers, J.P. 2002. www.ourstolenfuture.org. [Este es un portal electrónico con una amplia variedad de investigaciones recientes sobre la disrupción endocrina].
- National Toxicology Program. 2001. Report of the Endocrine Disruptors Low-dose Peer Review.
<http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/liason/LowDosePeerFinalRpt.pdf>
- Rajapakse, N, E Silva and A Kortenkamp. 2002. Combining Xenoestrogens at Levels below Individual No-Observed-Effect Concentrations Dramatically Enhances Steroid Hormone Action. *Environmental Health Perspectives* 110:917-921.
- Rothman, N., K. P. Cantor, A Blair, D Bush, JW Brock, K Helzlsouer, SH Zahm, LL Needham, GR Pearson, RN Hoover, GW Comstock, PT Strickland. 1997. A nested case-control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. *The Lancet* 350 (July 26): 240-244.
- Sheehan, DM, E Willingham, D Gaylor, JM Bergeron and D Crews. 1999. No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: how little is too much? *Environmental Health Perspectives* 107:155-159
- Vom Saal, F, BG Timms, MM Montano, P Palanza, KA Thayer, SC Nagel, MD Dhar, VK Ganjam, S Parmigiani and WV Welshons. 1997. Prostate enlargement in mice

due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 94:2056-61.

Vreugdenhil, HJI, FME Slijper, PGH Mulder, and N Weisglas-Kuperus 2002. Effects of Perinatal Exposure to PCBs and Dioxins on Play Behavior in Dutch Children at School Age. *Environmental Health Perspectives* 110:A593-A598.

Weisglas-Kuperus, N, S Patandin, GAM Berbers, TCJ Sas, PGH Mulder, PJJ Sauer and H Hooijkaas. 2000. Immunologic Effects of Background Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Dioxins in Dutch Preschool Children. *Environmental Health Perspectives* 108:1203-1207.