



Revista Médica de la Universidad Veracruzana

<https://doi.org/10.25009/rmu.2023.2>

Volumen 2023-2

ARTÍCULO DE DIVULGACIÓN

La importancia del bienestar psicológico para
la paciente con cáncer de mama

Abel Domínguez Morán
Patricia Pavón León

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Exposición a disruptores endocrinos y su probable
relación con el sobrepeso y la obesidad

Enrique Méndez Bolaina
Nohemi Hernández Rojas
Israel Ramírez Sánchez
Daniela Méndez García

PORTAFOLIO

Esferoides Celulares: Imitando al Cáncer

Michell Irais Corzas Avilez
Enrique Juárez Aguilar

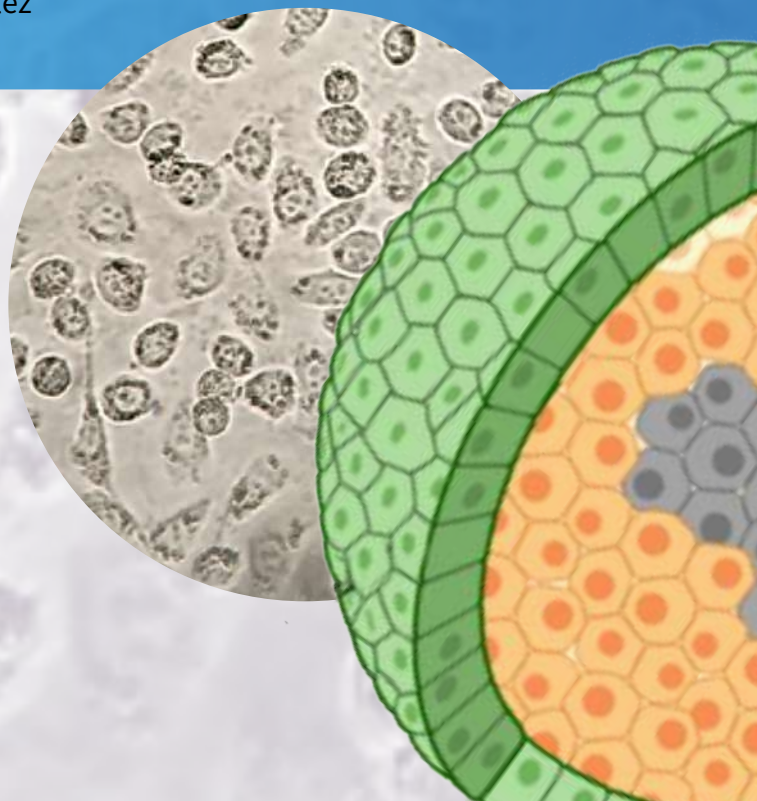
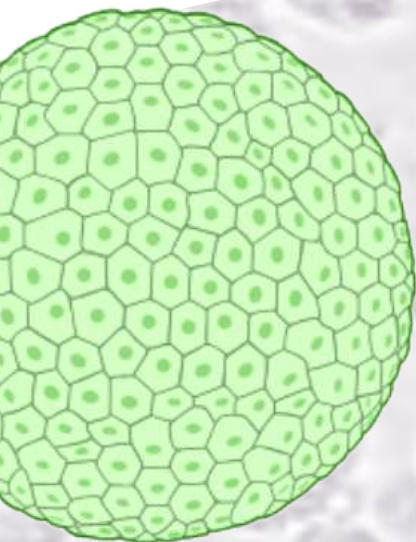
Versión digital

2683 2879

Versión Impresa

1870 3267

Indizada en LATINDEX



REVISTA MÉDICA DE LA
UNIVERSIDAD VERACRUZANA
Vol.2023- 2 julio- diciembre de 2023

UNIVERSIDAD VERACRUZANA

Dr. Martín Gerardo Aguilar Sánchez

Rector

Dr. Juan Ortiz Escamilla

Secretario Académico

Agustín del Moral Tejeda

Director Editorial

Roberto Zenteno Cuevas

Director General de Investigaciones

**Revista Médica de la
Universidad Veracruzana**

Directora del Instituto de Ciencias de la Salud

Dra. María Gabriela Nachón García

Imágenes en portada: Esferoides Celulares:
Imitando al Cáncer. Cortesía de
Michell Irais Corzas A. y Enrique Juárez A.

Equipo Editorial

Patricia Pavón León,

Directora

Xóchitl De San Jorge Cárdenas,

Editora

Mayra Díaz Ordoñez

Co-Editora

Beatriz Velasco Muñoz Ledo

Correctora de Estilo

Víctor Olivares García

Responsable de la publicación electrónica

Marlen García Jiménez

Apoyo Tecnológico

COMITÉ EDITORIAL

Adicciones:

María del Carmen Gogescocoechea Trejo

Jorge Luis Arellanez Hernández

María Elena Medina Mora

Biomedicina:

Fabio A. García

Roberto Zenteno Cuevas

Carlos Blanco Centurión

Medicina Clínica y Estudios Traslacionales

Mónica Flores Muñoz

María Luisa Moreno Cortés

Oscar Arias Carrión

Sistemas de Salud

Gaudencio Gutiérrez Alba

Arturo Aguilar Ye

Hortensia Reyes Morales

Revista Médica de la Universidad Veracruzana Volumen 1, julio-diciembre de 2023, es una publicación periódica semestral publicada en julio y diciembre, con arbitraje estricto realizado por un comité de pares académicos a través de dictámenes doble ciego, editada por la Universidad Veracruzana (UV) a través del Instituto de Ciencias de la Salud (ICS), con domicilio en Fortín de las Flores Número 9, Fraccionamiento Pomona, C.P. 91040, Xalapa, Veracruz, México. Teléfono (52) 228 8426233, <https://rmuv.uv.mx/index.php/rmuv>; Editor responsable: Xóchitl De San Jorge Cárdenas. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04 - 2019 - 080112381100 - 203 y con ISSN Red de Cómputo 2683-2879, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la actualización de este número, Mtro. Víctor Olivares García. Fecha de última modificación, 16 de diciembre de 2023.

Esta obra está bajo una licencia CC BY-NC-ND 4.0 ES <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

	EDITORIAL	5
ARTÍCULO DE DIVULGACIÓN	La importancia del bienestar psicológico para la paciente con cáncer de mama Abel Domínguez Morán Patricia Pavón-León	7
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	Exposición a disruptores endocrinos y su probable relación con el sobrepeso y la obesidad Enrique Méndez Bolaina Nohemi Hernández Rojas Israel Ramírez Sánchez Daniela Méndez García	19
PORTAFOLIO	Esferoides Celulares: Imitando al Cáncer Michell Irais Corzas Avilez Enrique Juárez Aguilar	44

Escribir artículos para revistas científicas especializadas constituye una de las tareas sustanciales de académicos e investigadores para compartir los nuevos conocimientos que han generado desde las Instituciones de Educación Superior públicas y privadas. Dichos artículos, por lo general, llegan a públicos especializados ya sea a través de medios digitales o impresos que suelen estar disponibles para los académicos y para los estudiantes de licenciatura y posgrado interesados en conocer los trabajos o proyectos científicos que se realizan en el campo de estudio y que abonarán a la actualización y mejor comprensión de sus disciplinas.

Entre las diversas modalidades que adoptan los artículos científicos, uno que empieza a ser fuertemente valorado en nuestro país se refiere a los artículos de divulgación, es decir en el producto de un acercamiento deseable entre los investigadores que realizan ciencia básica o aplicada y entre la población que sin ser parte de alguna disciplina o siéndolo está interesada en conocer los resultados de los trabajos que de no ser por estas herramientas le serían ajenos. *¿En qué consiste este acercamiento?*

Como se apuntó en el párrafo anterior, un artículo de divulgación científica pone a disposición de los lectores interesados un tema relativo a la ciencia utilizando un discurso construido con la mayor sencillez en su sintaxis, con el fin de acercar a otros públicos sin necesario conocimiento científico a la comprensión del fenómeno al encuentro de soluciones y descubrimientos maravillosos que los y las investigadoras plasman como resultado de su quehacer científico.

Desde la Revista Médica de la Universidad Veracruzana, y en números anteriores hemos venido realizando un esfuerzo para incluir trabajos de divulgación con la intención de promover y difundir el conocimiento a través de diferentes tipos de artículos científicos cuyo estilo y empleo de imágenes pueden enterarse de manera relativamente sencilla ya que están dirigidos a los diferentes públicos no especializados. De esta forma, se contribuye a disminuir la brecha entre ciencia y sociedad y se establece una comunicación efectiva con diferentes actores sociales entre los que contamos a la propia universidad y a los investigadores que realizan proyectos dentro y fuera de sus laboratorios, pero todos con el propósito de comprender mejor el proceso de salud-enfermedad y de contribuir a sus soluciones.

En este Volumen 2023-2 hemos incluido diversos trabajos que aportan a la divulgación científica. El primero, denominado “La importancia del bienestar psicológico para la paciente con cáncer de mama” propone la atención de los aspectos relacionados con la salud mental abordados desde la atención psicológica, como parte de la intervención integral que las mujeres con neoplasias malignas tienen derecho a recibir desde el Sector de Salud que las acoge para mejorar su difícil situación. El artículo permite reflexionar sobre lo lejos que aún estamos de brindar una atención integral ya que la atención a estas

pacientes se centra únicamente en los aspectos físicos de la enfermedad dejando de lado los trastornos de depresión y ansiedad, que suelen agravar la enfermedad de las pacientes e incluso evitar la recuperación de las mujeres con cáncer.

También se presenta otro estudio, producto de una revisión bibliográfica titulada “Exposición a disruptores endocrinos y su probable relación con el sobrepeso y la obesidad” que nos acerca de manera crítica a la literatura sobre el tema y que identifica o evalúa el conjunto de saberes sobre las sustancias químicas que pueden interferir con la función normal del sistema endócrino, provocando efectos indeseados o enfermedades en un organismo. El artículo aporta información sobre la relación entre la exposición crónica a disruptores endócrinos y el incremento, en los últimos años, en los índices de sobrepeso y obesidad en la población mundial y mexicana.

Finalmente, y como parte de nuestra sección de divulgación se presenta un nuevo Portafolio Científico, realizado por una estudiante del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud y un investigador del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Veracruzana, que se identifica con el nombre “Esferoides Celulares: Imitando al Cáncer” y ofrece una narrativa que incluye desde aspectos históricos de la humanidad hasta un acercamiento al fenómeno de la creación y cultivo de células en un laboratorio que cuenta con una infraestructura adecuada y emplea células extraídas de tumores humanos, que son suspendidas en un medio nutritivo para, posteriormente, ser sembradas sobre la superficie de plástico de un frasco o de una caja Petri, para formar una monocapa de células adheridas. Maravilloso es este modelo conocido como cultivo celular bidimensional o 2D, empleado en la investigación contra el cáncer.

Esperamos que este número llegue a públicos diversos para sensibilizar sobre la importancia de la Salud mental, el sobrepeso, la obesidad y el cáncer, todos temas de vital importancia en la Investigación científica y que toca de manera compleja a la sociedad actual.

Mayra Díaz Ordoñez

Instituto de Ciencias de la Salud

La importancia del bienestar psicológico para la paciente con cáncer de mama

The importance of psychological well-being for breast cancer patients

Abel Domínguez Morán¹ Patricia Pavón-León²

Resumen

Dentro de las neoplasias malignas, el cáncer de mama es el que se presenta con mayor frecuencia en mujeres. A pesar de su elevada prevalencia, la investigación e intervenciones en estas pacientes se enfocan, en su mayoría, a los aspectos físicos de la enfermedad, dejando de lado los factores psicológicos y sociales que impactan en la calidad de vida de la paciente. La aplicación de psicoterapia, en sus diversas modalidades, ha demostrado con anterioridad su efectividad para reducir la depresión y ansiedad en las pacientes con cáncer de mama, mejorando su calidad de vida. La inclusión de los aspectos psicológicos como parte integral del tratamiento del cáncer de mama podría traer beneficios tanto para la paciente como para el sistema de salud que las trata.

Abstract

Among malignant neoplasms, breast cancer is the one that occurs most frequently in women. Even with its high prevalence, research and interventions in these patients focus, for the most part, on the physical aspects of the disease, leaving aside the psychological and social factors that impact the patient's quality of life. The application of psychotherapy, in its various modalities, has previously demonstrated its effective-

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2023.2.95>

Recibido: 22/02/2023

Aprobado: 12/12/23

¹ Estudiante del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana. México.

² Investigadora del Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México. Autora de correspondencia: ppavon@uv.mx

Conflicto de intereses: Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses en el desarrollo de este trabajo.

ness in reducing depression and anxiety in breast cancer patients, as well as improving their quality of life. The inclusion of psychological aspects as an integral part of breast cancer treatment could bring benefits to both the patient and the health system that treats them.

Introducción

Durante los últimos años, las enfermedades no transmisibles muestran una presencia notable como causa de muerte a nivel mundial. De ellas, el cáncer en sus diversas variaciones ocupa un lugar permanente en la lista de las principales, y el cáncer de mama presenta la mayor prevalencia (World Health Organization [WHO], 2021). En 2020, se registró un total de 2.3 millones de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, así como 685 000 defunciones a causa de ello. A finales de ese mismo año, había 7.8 millones de mujeres vivas diagnosticadas con cáncer de mama en los últimos cinco años, convirtiéndolo así en el tipo de cáncer más prevalente en el mundo.

En México la situación es aún más complicada; de cada 100 mujeres diagnosticadas con cáncer que egresan de los servicios de salud, 37 corresponden a cáncer de mama, y su índice de mortalidad es de 17.19 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años o más (INEGI, 2020). Si bien es el tipo de cáncer que ocurre con más frecuencia en el país, el diagnóstico se establece comúnmente cuando la enfermedad se encuentra en etapas avanzadas, y las opciones de tratamiento, así como la investigación al respecto, son limitadas (Chávarri-Guerra et al., 2012).

Las mejores medidas ante esta enfermedad son la prevención, la detección, y el tratamiento temprano; esas son las estrategias que ha adoptado la mayoría de los países del mundo, focalizando en ello sus esfuerzos (Moorin et al., 2011; Torres-Mejía et al., 2013). Sin embargo, en los países considerados como de ingreso bajo, o en vías de desarrollo (como el caso de México), es más difícil lograrlo, ya que las posibilidades de detección y tratamiento son más limitadas (Kantelhardt et al., 2015).

Aunado a lo anterior, si bien la posibilidad de asegurar la supervivencia de la paciente es elevada si se realiza una detección temprana, los tratamientos para asegurar el éxito suelen ser agresivos (Waks y Wiener 2019) y pueden generar miedo para iniciarlos o, en su defecto, para continuarlos, si éstos provocan un efecto adverso en la calidad de vida (Pérez-Fortis, 2018).

Se debe considerar, además, que las opciones de cuidado para las pacientes estarán basadas en las posibilidades brindadas por su sistema de salud, y el deseo de la paciente de proseguir con el tratamiento también será afectado por estos factores. Si desde un principio la paciente siente el pronóstico como negativo o el tratamiento muy complejo, ello podría llevar al desánimo y a la decisión de cambiar o rechazar partes de la terapéutica a fin de evitarse sufrimiento o disminución en su calidad de vida (Katsi et al. 2017).

Desarrollo

Lamentablemente, el impacto de la enfermedad va más allá de su presencia. Se ha comentado con anterioridad que aún para las sobrevivientes del cáncer de mama, se encuentran efectos negativos en aspectos fuera de la salud física, tales como sus relaciones con los demás, la imagen propia, la presencia de rasgos de depresión y/o ansiedad, entre otros, dependiendo del tipo de tratamiento que hayan recibido y las consecuencias que éste ocasiona (Hubbeling et al., 2018).

No resulta extraño, entonces, que en las mujeres con algún tipo de cáncer, y más específicamente cáncer de mama, se presente angustia psicológica, un estado de sufrimiento emocional caracterizado por ansiedad y depresión. Esa misma angustia suele presentarse durante la aparición, tratamiento, e incluso una vez que la enfermedad entra en remisión (Arvidsdotter et al., 2015).

La ansiedad se caracteriza por sentimientos de tensión, una constante preocupación y a veces síntomas físicos como aumento en la presión arterial y ritmo cardiaco. La depresión, en cambio, se relaciona más con sentimientos de tristeza y falta de placer al realizar actividades

que antes se disfrutaban. Ambos padecimientos se encuentran en los y las pacientes oncológicos, en una prevalencia de 10% y 20%, respectivamente. El tipo de cáncer y el tratamiento que se reciba pueden afectar también la prevalencia; la más notable es la depresión. La importancia de estos aspectos recae en que ambos afectan la calidad de vida de la paciente, misma que se relaciona con la respuesta que tendrá ante la presencia de la enfermedad (Pitman et al., 2018).

Pero, ¿qué es la calidad de vida? Por practicidad, y debido a que es uno de los organismos en salud más reconocidos, la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la que se utiliza comúnmente. La OMS define la calidad de vida como “la percepción de un individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, normas y preocupaciones.” (WHO, párr. 1, 2022).

En el caso específico de las mujeres mexicanas, se ha reportado que la angustia psicológica está compuesta en mayor medida por ansiedad que por depresión, y su impacto es más notable mientras más reciente es el diagnóstico. Lo anterior se refleja también en que las pacientes presentan más quejas en los aspectos psicológicos que en el resto de los factores. Se observa también que, en el caso de la depresión, no hay un patrón claro en cuanto a su aparición o intensificación, a diferencia de la ansiedad, que se presenta con mayor frecuencia al momento y poco

tiempo después de haber recibido el diagnóstico. Ahora bien, los niveles de ansiedad y depresión no parecen verse afectados por factores sociodemográficos, pero sí por el sentimiento de control que la paciente tiene sobre la enfermedad, ya sea por la toma de decisiones que se le permitan en el momento de la atención médica, el estadio y las consecuencias del tratamiento, así como por la información que se le brinde al respecto (Pérez-Fortis, 2018).

Son entonces los aspectos psicológicos los que representan el foco de mayor importancia para la calidad de vida que la paciente mexicana percibe; adicionalmente, se ha observado que, a menos que el tratamiento sea sumamente agresivo y deje secuelas físicas una vez que éste termine, el impacto en la calidad de vida, al menos en un principio, es mínimo (Villareal-Garza et al., 2020). Lo anterior se relaciona con lo mencionado en otros estudios, en los que se indica que las necesidades psicológicas de la paciente, especialmente en las primeras etapas de su tratamiento, son las que más se requieren y las que, a su vez, son más difícilmente atendidas por parte de las instituciones (Cortés-Flores et al., 2014).

Se observa, entonces, que el acceso al cuidado de la salud mental en estas pacientes constituye una parte importante al tratar de cubrir todas las necesidades con la finalidad de asegurar el éxito durante el tratamiento, especialmente en una etapa tan crítica como es al inicio de su diagnóstico.

Es aquí cuando vemos la importancia de contar con un proceso de psicoterapia con el objetivo de atender estos aspectos que, ocasionalmente pasados por alto, son de suma importancia para las pacientes con cáncer de mama. Con anterioridad se ha reportado que la asistencia a sesiones de psicoterapia ayuda a la reducción de la sintomatología depresiva en estas pacientes (Blanco et al, 2018), así como de la ansiedad (Abed et al, 2020). Lo anterior sin contar otros beneficios en el ámbito psicosocial que pueden presentarse en estas pacientes, como son los cambios en los pensamientos sobre la muerte, los sentimientos de soledad, la autoimagen y la tolerancia a las emociones negativas (Connolly-Zubot et al., 2019; Abed et al., 2020)

Sin embargo, es importante mencionar que los resultados pueden variar en cada paciente y el tipo de terapia, ya que las necesidades específicas pueden ser diferentes de persona a persona (Soto-Pérez-de-Celis et al., 2020). Debe haber entonces una respuesta positiva de la relación que se establezca entre ambas. Es decir, habrá pacientes quienes se sientan más cómodas en sesiones grupales por el acompañamiento que éstas generan, o podría encontrarse más efectiva la aplicación de sesiones individuales, trabajando solamente con el terapeuta. Esta flexibilidad debe encontrarse también en el contenido de las sesiones, pues la paciente podría tener intereses específicos sobre temas a discutir, y tratar de evitar algunos otros, lo que debe ser respetable. Resulta notable que, independientemente de la forma y contenido de la terapia, se observan resultados más positivos cuando las sesiones son de corta duración (no más de una hora) y con una frecuencia entre mediana y alta (Fulton et al., 2018).

Es importante destacar que, con la búsqueda de facilitar su inclusión y uso, se han desarrollado acercamientos alternativos dentro de la terapia, que posteriormente se han sometido a evaluación con la finalidad de cimentar sus resultados en evidencia científica, y que se han encontrado aptos para su aplicación. Por ejemplo, la psicoterapia con intervención musical ha demostrado su capacidad de reducir la ansiedad y depresión de las pacientes de cáncer de mama, incluso aplicada durante procedimientos como la quimio terapia (Zeppegno, 2021). El uso de estas sesiones ayuda a demostrar a las pacientes que el proceso

terapéutico no es algo que deba ser difícil, o que sea una intervención fría para la búsqueda de soluciones; lo importante recae en buscar una mejoría general en los aspectos que ellas consideren importantes.

Los beneficios mencionados anteriormente en cuanto a la atención psicológica a las pacientes de cáncer de mama también pueden encontrarse en México. Aunque los estudios realizados en el país son reducidos, se ha mencionado que las pacientes manifiestan una disminución ante la angustia psicológica que la enfermedad ocasiona, y su calidad de vida mejora si reciben tratamiento psicológico en cualquier momento de su tratamiento. Lo anterior también se relaciona con su apego al tratamiento y conductas de autocuidado, que facilitan la mejoría y la remisión. Esos beneficios también se alcanzan aunque la enfermedad ya no esté presente, ya que las pacientes sobrevivientes mencionan sentirse mejor en el aspecto de la autoimagen, así como en su reintegración a sus actividades normales (Hubbeling et al., 2018; Velasco et al., 2020).

Conclusiones

Es posible observar que los aspectos psicológicos constituyen una parte muy importante en la calidad de vida de la paciente con cáncer de mama. Obviando el hecho de que la prevención y el diagnóstico temprano deben ser las prioridades a cumplir tanto para el sistema de salud como para la población, se debe hacer hincapié en que el acompañamiento psicológico será de gran beneficio para el bienestar de las pacientes, tanto durante, como después de su tratamiento. Especialmente con la alta prevalencia de diagnósticos tardíos que existe en México, brindar un espacio para que la paciente pueda trabajar sus dudas y miedos le permitirá enfrentar la enfermedad, así como su reingreso a la normalidad con mayor seguridad.

Referencias bibliográficas

- Abed, M., Hossein, J., Shahrbanoo, S., Masoud, G. L., & Hajhosseini, M. (2020). Effectiveness of Intensive Short-term Psychodynamic Psychotherapy on Reduced Death Anxiety, Depression and Feeling of Loneliness Among Women with Breast Cancer. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research/ Jan-Mar, 10(1)*, 121.
- Arvidsdotter, T., Marklund, B., Kylén, S., Taft, C., & Ekman, I. (2015). Understanding Persons with Psychological Distress in Primary Health Care. *Scandinavian Journal of Caring Sciences, 30(4)*, 687–694. doi:10.1111/scs.12289
- Beutel, M. E., Weißflog, G., Leuteritz, K., Wiltink, J., Haselbacher, A., Ruckes, C., & Brähler, E. (2014). Efficacy of Short-term Psychodynamic Psychotherapy (STPP) with Depressed Breast Cancer Patients: Results of a Randomized Controlled Multi-center Trial. *Annals of oncology, 25(2)*, 378-384.
- Blanco, C., Markowitz, J. C., Hellerstein, D. J., Nezu, A. M., Wall, M., Olfson, M. Hershman, D. L. (2018). A Randomized Trial of interpersonal Psychotherapy, Problem Solving Therapy, and Supportive Therapy for Major Depressive Disorder in Women with Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment. Doi:10.1007/s10549-018-4994-5*
- Chávarri-Guerra, Y., Villarreal-Garza, C., Liedke, P. E., Knaul, F., Mohar, A., Finkelstein, D. M., & Goss, P. E. (2012). Breast Cancer in Mexico: a Growing Challenge to Health and the Health System. *The Lancet Oncology, 13(8)*, e335–e343. Doi: 10.1016/s1470-2045(12)70246-2
- Connolly-Zubot, A., Timulak, L., Hession, N., & Coleman, N. (2019). Emotion-Focused Therapy for Anxiety and Depression in Women with Breast Cancer. *Journal of Contemporary Psychotherapy, 50(2)*, 113–122. Doi:10.1007/s10879-019-09439-2

- Cortés-Flores, A. O., Morgan-Villela, G., del Valle, C. J. Z.-F., Jiménez-Tornero, J., Juárez-Uzeta, E., Urias-Valdez, D. P., ... González-Ojeda, A. (2014). Quality of Life Among Women Treated for Breast Cancer: A Survey of Three Procedures in Mexico. *Aesthetic Plastic Surgery*, 38(5), 887–895. Doi:10.1007/s00266-014-0384-5
- Fulton, J. J., Nevins, A. R., Porter, L. S., y Ramos, K. (2018). Psychotherapy Targeting Depression and Anxiety for Use in Palliative Care: A Meta-Analysis. *Journal of Palliative Medicine*, 21(7), 1024–1037. Doi:10.1089/jpm.2017.0576
- Hsiao, F. H., Jow, G. M., Kuo, W. H., Chang, K. J., Liu, Y. F., Ho, R. T., ... & Chen, Y. T. (2012). The Effects of Psychotherapy on Psychological Well-being and Diurnal Cortisol Patterns in Breast Cancer Survivors. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 81(3), 173-182.
- Hubbeling, H. G., Rosenberg, S. M., González-Robledo, M. C., Cohn, J. G., Villarreal-Garza, C., Partridge, A. H., & Knaul, F. M. (2018). Psychosocial Needs of Young Breast Cancer Survivors in Mexico City, Mexico. *PLoS One*, 13(5), e0197931.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) (2020). Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre). Recuperado de <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/Cancermama20.pdf>.
- Kantelhardt, E. J., Muluken, G., Sefonias, G., Wondimu, A., Gebert, H. C., Unverzagt, S., y Addissie, A. (2015). A Review on Breast Cancer Care in Africa. *Breast Care*, 10(6), 364–370. Doi: 10.1159/000443156
- Katsi, V., Kallistratos, M., Kontoangelos, K., Sakkas, P., Souliotis, K., Tsioufis, C., Nihoyannopoulos, p., Papadimitriou, G. y Tousoulis, D. (2017). Arterial Hypertension and Health-Related Quality of Life. *Frontiers in Psychiatry*, 8(270). Doi: 10.3389/fpsy.2017.00270
- Moorin, R., Gibson, D., Bulsara, C. E., y Holman, C. D. J. (2011). Challenging the Perceptions of Cancer Service Provision for the Disadvantaged: Evaluating Utilization of Cancer Support Services in Western Australia. *Supportive Care in Cancer*, 20(8), 1687–1697. Doi: 10.1007/s00520-011-1262-1

- Pérez-Fortis, A., Fleeer, J., Schroevers, M. J., Alanís López, P., Sánchez Sosa, J. J., Eulenburg, C., & Ranchor, A. V. (2018). Course and Predictors of Supportive Care Needs among Mexican Breast Cancer Patients: A Longitudinal Study. *Psycho-Oncology*, 27(9), 2132-2140.
- Pitman, A., Suleman, S., Hyde, N., y Hodgkiss, A. (2018). Depression and Anxiety in Patients with Cancer. *BMJ*, 361. Doi:10.1136/bmj.k1415'
- Secretaria de Salud (2015). Programa de Acción Específico Prevención y Control del Cáncer de la Mujer 2013 – 2018. Recuperado de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/242390/PrevencionyControldelCancerdelaMujer_2013_2018.pdf.
- Soto-Pérez-de-Celis, E., Chavarri-Guerra, Y., Ramos-Lopez, W. A., Alcalde-Castro, J., Covarrubias-Gomez, A., Navarro-Lara, Á., Quiroz-Friedman, P., Sánchez-Román, S., Alcocer-Castillejos, N., Aguilar-Velazco, J. C., Bukowski, A., Chávarri-Maldonado, J. A., Contreras-Garduño, S., Krush, L., Inoyo, I., Medina-Campos, A., Moreno-García, M. L., Perez-Montessoro, V., Bourlon, M. T., de la Peña-Lopez, R., ... Goss, P. E. (2021). Patient Navigation to Improve Early Access to Supportive Care for Patients with Advanced Cancer in Resource-Limited Settings: A Randomized Controlled Trial. *The oncologist*, 26(2), 157–164. Doi: 10.1002/onco.13599
- Torres-Mejía, G., Ortega-Olvera, C., Ángeles-Llerenas, A., Villalobos-Hernández, A. L., Salmerón-Castro, J., Lazcano-Ponce, E., y Hernández-Ávila, M. (2013). Patrones de utilización de programas de prevención y diagnóstico temprano de cáncer en la mujer. *Salud pública de México*, 55, S241-S248. Doi: 10.21149/spm.v55s2.5121
- Urzúa, A., Caqueo-Urizar, A. (2012) Calidad de vida: una revisión teórica del concepto. *Terapia psicológica*, 30(1), 61-71.
- Velasco, L., Gutiérrez Hermoso, L., Alcocer Castillejos, N., Quiroz Friedman, P., Peñacoba, C., Catalá, P., & Sánchez-Román, S. (2020). Association Between Quality of Life and Positive Coping Strategies in Breast Cancer Patients. *Women & Health*, 60(9), 1063–1069. Doi:10.1080/03630242.2020.1802398

- Villarreal-Garza, C., Platas, A., Miaja, M., Fonseca, A., Mesa-Chavez, F., Garcia-Garcia, M., ... & Canavati, M. (2020). Young Women with Breast Cancer in Mexico: Results of the Pilot Phase of the Joven & Fuerte Prospective Cohort. *JCO Global Oncology*, 6, 395-406.
- Waks, A. G., y Winer, E. P. (2019). Breast Cancer Treatment. *JAMA*, 321(3), 288. doi:10.1001/jama.2018.19323
- World Health Organization (WHO), 2022. WHOQOL: Measuring Quality of Life. Retrieved 22 May 2020. Recuperado el 10 de octubre de 2022 de <https://www.who.int/toolkits/whoqol>
- World Health Organization (WHO). (2021, 26 marzo). *Breast Cancer*. World Health Organization. Recuperado 10 de octubre de 2022, de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- Zeppegno, P., Krenqli, M., Ferrante, D., Bagnati, M., Burgio, V., Farruggio, S., ... Grossini, E. (2021). Psychotherapy with Music Intervention Improves Anxiety, Depression and the Redox Status in Breast Cancer Patients Undergoing Radiotherapy: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Cancers*, 13(8), 1752. Doi:10.3390/cancers13081752



Imagen ilustrativa, Bienestar psicológico en pacientes con cáncer, en Freepick.

Exposición a disruptores endocrinos y su probable relación con el sobrepeso y la obesidad

Exposure to endocrine disruptors and its probable relation with overweight and obesity

Enrique Méndez Bolaina,^{1,2*} Nohemi Hernández Rojas¹, Israel Ramírez Sánchez,³ Daniela Méndez García.⁴

Resumen

Los Disruptores Endocrinos son sustancias químicas con la capacidad de interferir con la función normal del sistema endocrino causando efectos indeseados para la salud de un organismo intacto y su progeñe. La exposición a estos compuestos ha sido relacionada con diversas enfermedades tales como cáncer, infertilidad, cambios en el comportamiento y, en los últimos años, con el incremento acelerado en los índices de sobrepeso y obesidad; de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) estas enfermedades casi se han triplicado entre 1975 y 2016. A este tipo de Disruptores Endocrinos se les conoce como obesógenos, compuestos químicos que interfieren en los procesos que regulan el metabolismo lipídico, así como en los mecanismos de control de la diferenciación y proliferación de adipocitos.

El objetivo de esta revisión bibliográfica consiste en aportar información actualizada sobre la relación entre la exposición crónica a Disruptores Endocrinos y el incremento, en los últimos años, en los índices de sobrepeso y obesidad. La búsqueda de información se realizó en bases de datos como PUBMED, y en páginas web oficiales como las de OMS, EFSA, FDA y EPA, entre otras.

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2023.2.96>

Recibido: 05/10/2022

Aprobado: 07/12/23

¹Maestría en Procesos Biológicos, Facultad de Ciencias Químicas-UV, Prolongación de Oriente 6 #1009, Colonia Rafael Alvarado, C. P. 94340, Orizaba, Veracruz.

²CIB-Doctorado en Ciencias Biomédicas-UV, Av. Dr. Luis Castelazo S/N, Colonia Industrial Ánimas, C. P. 91190, Xalapa, Veracruz.

³SEPI-Escuela Superior de Medicina-IPN, Prolongación de Díaz Mirón y Plan de San Luis S/N, Col. Casco de Santo Tomás, C. P. 11340, México, CDMX.

⁴Estudiante de Licenciatura-QFB, Facultad de Ciencias Químicas-UV, Prolongación de Oriente 6 #1009, Colonia Rafael Alvarado, C. P. 94340, Orizaba, Veracruz.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada a Nohemi Hernández Rojas (CVU 632373), estudiante de la Maestría en Procesos Biológicos-FCQ-UV.

Finalmente, la evidencia que existe hasta el momento sugiere la posibilidad de que exista una probable relación entre la exposición a Disruptores Endocrinos y la presencia de sobrepeso y obesidad. Actualmente sólo la Unión Europea, a través de la EFSA, cuenta con una legislación muy estricta para el uso de estos compuestos químicos; desafortunadamente, en nuestro país no existe una ley que los regule, provocando el uso indiscriminado de éstos, en parte por el desconocimiento de sus efectos. Por lo anterior, resulta de gran importancia tomar medidas para disminuir esta exposición y sus efectos, lo que representa un enorme desafío.

Palabras clave: Sobrepeso, obesidad, disruptores endocrinos, ftalatos, derivados del estaño, genisteína, bisfenol A.

Abstract

Endocrine Disruptors are any chemical substance with the ability to interfere with the normal function of the endocrine system causing unwanted effects on the health of an intact organism and its progeny. Exposure to these compounds has been related to various diseases such as cancer, infertility, behavioral effects and in recent years with the accelerated increase in the rates of overweight and obesity, since according to the World Health Organization (WHO) these diseases have almost tripled from 1975 to 2016, this type of Endocrine Disruptors is known as obesogens, chemical compounds with the ability to interfere in the processes that regulate lipid metabolism, as well as in the control mechanisms in the differentiation and proliferation of adipocytes.

The aim of this bibliographical review is to provide updated information on the relationship between chronic exposure to Endocrine Disruptors and the increase in recent years in the rates of overweight and obesity. The search for information was done in databases such as PUBMED, and official websites such as WHO, EFSA, FDA y EPA, among others.

Finally, the evidence that exists to date suggests the possibility that there is a probable relationship between exposure to Endocrine Disruptors and the presence of overweight and obesity. Currently only the European Union through the EFSA has very strict legislation for the use of these chemical compounds; unfortunately in our country there is no law that regulates them, causing the indiscriminate use of these in part due to ignorance of its effects, which is why it is of great importance to take measures to reduce this exposure and its effects, representing a huge challenge.

Keywords: Overweight, obesity, endocrine disruptors, obesogens, phthalates, tin derivatives, genistein, bisphenol A.

Introducción

Anteriormente el sobrepeso y la obesidad eran considerados como problemas en los países de ingresos altos, pero actualmente estas enfermedades han aumentado en naciones de ingresos medianos y bajos, principalmente en los entornos urbanos, convirtiéndose en un problema de salud pública. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde 1980 los índices de sobrepeso y obesidad casi se han triplicado alrededor del mundo vinculándose con un mayor número de muertes. Lo anterior ocurre debido a que ha aumentado el consumo de alimentos con alto contenido calórico ricos en azúcar, sal y grasa, pero pobres en vitaminas y minerales, y por el descenso en la práctica de actividad física por la naturaleza sedentaria de muchas formas de trabajo, los nuevos modos de desplazamiento y la creciente urbanización, ocasionando un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las gastadas (OMS, 2018). A pesar de ello, el incremento acelerado del sobrepeso y obesidad en los últimos años sigue siendo difícil de explicar por lo que desde la pasada década se comenzó a tomar en cuenta la posibilidad de que sustancias químicas presentes en el ambiente pudieran contribuir al aumento de este tipo de enfermedades. Por lo anterior, en 2002 Bailie-Hamilton

analizó la relación entre el incremento en la producción de sustancias químicas y el aumento en los índices de sobrepeso y obesidad formulando la hipótesis que relacionaba estos dos acontecimientos (Bailie Hamilton, 2002). En esta correlación se encuentran los Disruptores Endocrinos (DE), sustancias químicas que son capaces de alterar el sistema endocrino y, por lo tanto, producir efectos adversos en un organismo y su progenie, por ejemplo, efectos obesógenos.

Objetivo

El objetivo de la presente revisión es la recolección de evidencias relevantes y actualizadas acerca de los disruptores endocrinos y su probable relación con el incremento en la incidencia del sobrepeso y la obesidad a nivel mundial.

Metodología

La búsqueda de información se realizó mediante la revisión bibliográfica descriptiva y análisis de datos en diversos artículos científicos, páginas web de sitios oficiales como Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) (<https://www.nlm.nih.gov/>), PubMed, Science Direct y Research Gate, así como de distintas organizaciones: la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), la Autoridad Europea de Seguridad Alimenta-

ria (EFSA, del inglés, European Food Safety Authority), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA del inglés, Food and Drug Administration) y la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US EPA del inglés, United States Environmental Protection Agency), incluyendo información de los últimos cinco años en estudios de ciencia básica y clínica. La búsqueda se realizó con los términos disruptores endocrinos, bisfenol A, sobrepeso y obesidad; el período de consulta abarcó de 2018 a 2022.

Disruptores endocrinos (DE): vías de exposición y mecanismo de acción

La Comisión Europea (CE) define a los DE como cualquier sustancia natural o sintética que puede alterar las funciones del sistema hormonal y, en consecuencia, causar efectos adversos en los seres humanos o animales (Comisión Europea, 2018). Algunas de estas sustancias químicas se encuentran presentes en la naturaleza como es el caso de los fitoestrógenos, pero la mayoría de los DE son sustancias químicas sintéticas que por diversas actividades humanas se liberaron al medio ambiente; es por ello, que la exposición a estos compuestos es de forma continua y en concentraciones “muy bajas” a través de herbicidas, pesticidas, y productos industriales y de uso doméstico como detergentes, perfumes, protectores solares, medicamentos, equipo médico, recubrimiento interno de la-

tas que contienen alimentos, papel reciclado, aparatos eléctricos, etc. Aproximadamente 1000 de esos productos químicos cumplen con los requisitos para ser un Disruptor Endocrino, por lo que la exposición puede ser por vía oral, inhalatoria, dérmica, así como intravenosa (por equipos médicos) (Darbre, 2017).

En situaciones normales las hormonas se unen a su receptor celular desencadenando los efectos correspondientes, con la intensidad necesaria sólo en cuestión de segundos; los DE tienen la capacidad de imitar esta función y, al igual que las hormonas, pueden producir efectos en concentraciones muy bajas (Vandenberg, 2014), y de las siguientes maneras:

1) Uniéndose al receptor, bloqueando así la reacción; 2) uniéndose al receptor generando una reacción más potente que la normal, o 3) uniéndose al receptor generando una reacción más débil en el momento inadecuado. Es así como los DE pueden interferir con la síntesis, secreción, transporte, unión a receptores, acción o eliminación de las hormonas naturales (Mnif et al., 2011).

Diversos estudios epidemiológicos y en animales de laboratorio han relacionado la exposición a estos compuestos con interrupción en la reproducción, desarrollo de diversos tipos de cáncer, efectos en el comportamiento como agresividad e hiperactividad, y pérdidas de las diferencias sexuales;

asimismo, durante los últimos 10 años se han presentado informes que relacionan la exposición a estos compuestos con el incremento en la incidencia de sobrepeso y obesidad, Diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia e insulino resistencia.

Sobrepeso y obesidad

De acuerdo con la OMS, entre 1975 y 2016, el sobrepeso y la obesidad casi se han triplicado a nivel mundial; en 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 años en adelante tenían sobrepeso, 13% eran obesos, y anualmente alrededor de 2.8 millones de personas mueren por esta causa. La mayoría de la población mundial vive en países en donde el sobrepeso y la obesidad causan más muertes; dentro de los países con mayor índice de obesidad ponderal se encuentran, en primer lugar EUA (38.2%), en segundo lugar México (33.4%) y en tercer lugar Nueva Zelanda (30%). El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, causada por un desequilibrio entre la ingesta de las calorías consumidas y las gastadas. A nivel mundial ha ocurrido lo siguiente:

- un aumento en la ingesta de alimentos de alto contenido calórico que son ricos en grasa; y
- un descenso en la actividad física debido a la naturaleza cada vez más sedentaria de

muchas formas de trabajo, los nuevos modos de transporte y la creciente urbanización.

A menudo los cambios en los hábitos alimentarios y de actividad física son consecuencia de modificaciones ambientales y sociales asociadas al desarrollo y a la falta de políticas de apoyo en sectores como la salud; la agricultura; el transporte; la planificación urbana; el medio ambiente; el procesamiento, distribución y comercialización de alimentos, y la educación. (OMS, 2017).

Si bien estas enfermedades antes eran consideradas como un problema de los países de ingresos altos, en la actualidad estos trastornos han aumentado también en naciones de ingresos bajos y medianos, particularmente en entornos urbanos. El incremento acelerado en los índices de sobrepeso y obesidad a nivel mundial se relaciona no sólo con la alimentación inadecuada y la falta de actividad física o la predisposición genética; es por ello que se ha tomado en cuenta la exposición diaria a cierto tipo de DE denominados obesógenos.

Obesógenos

Los obesógenos constituyen un tipo de DE que cuenta con la capacidad de promover la obesidad interfiriendo en los procesos que regulan el metabolismo lipídico, así como en los mecanismos de control en la diferenciación y proliferación de adipocitos, aumentando el número de células grasas y/o incrementando la captación de ácidos grasos en el adipocito (Darbre, 2017). También pueden actuar indirectamente alterando el balance energético favoreciendo el almacenamiento de calorías al cambiar la tasa metabólica basal, y modificar la microbiota intestinal, provocando una modificación hormonal del apetito y la saciedad (Lanthier and Leclercq, 2014).

Para que exista una interacción con los obesógenos deben de existir ciertas condiciones, entre las que se encuentran:

1) La detección de dianas moleculares de los obesógenos en el tejido adiposo, 2) que la concentración de los DE dentro del organismo cuente con la capacidad de inducir un efecto concreto y 3) que éstos cuenten con la capacidad de alterar las funciones biológicas normales del tejido adiposo de tal manera que induzcan hipertrofia o hiperplasia (Jerrold et al., 2017) (Figura 1).

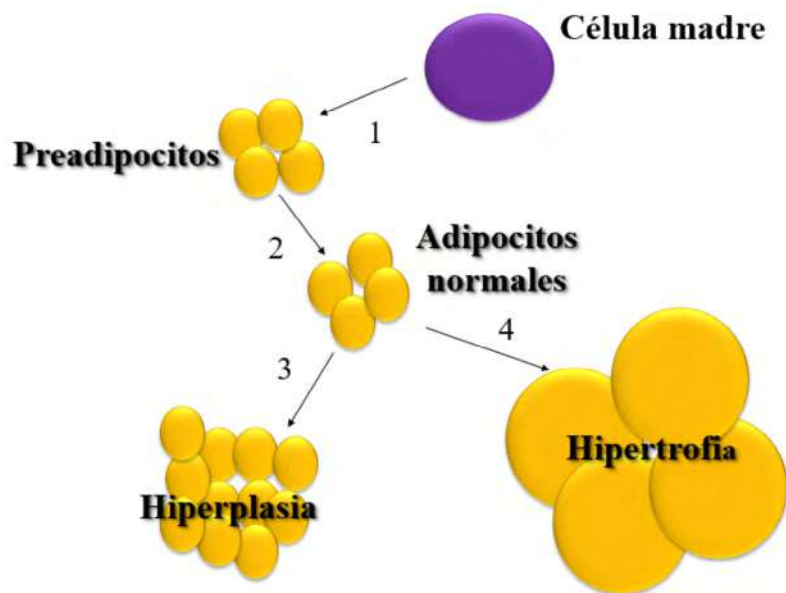


Figura 1. Mecanismo de acción de los obesógenos (Modificado de Jerrold J. J., et al, 2017).

Otro factor de gran importancia es la etapa de la vida en la que actúan los obesógenos, ya que existe evidencia de que el período con mayor sensibilidad es el prenatal hasta el término de la pubertad, debido a que es en esta fase cuando se determina la cantidad de adipocitos que se tendrán en la edad adulta (Quagliariello et al., 2017). Por lo anterior, es más factible que en esta etapa se desarrolle una hiperplasia y que ésta sea irreversible; adicionalmente, en estas etapas de la vida no existe un sistema de defensa competente en el organismo (Jerrold et al., 2017).

De acuerdo al NIEHS (Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental, del inglés, National Institute of Environmental Health Sciences) más de 80 mil químicos están registrados para su uso diario, y la mayoría tiene capacidad de disrupción endocrina. A continuación, se

enlistan los compuestos de mayor importancia que cuentan con capacidad obesogénica.

En la actualidad, se han identificado más de 1,500 sustancias capaces de alterar el sistema endocrino; entre las más importantes se encuentran:

Genisteína

Esta es una isoflavona ampliamente estudiada debido a que tiene gran actividad biológica y se encuentra presente en mayor proporción en la soya, cuenta con un esqueleto de 15 carbonos (Figura 2), y posee un efecto estrogénico débil; se sabe que las isoflavonas ejercen este efecto al competir con el 17β -estradiol por la unión a los receptores estrogénicos intranucleares, ejerciendo efectos estrogénicos o antiestrogénicos en diversos tejidos (Orgard and Jensen, 2008). La genisteína tiene una gran similitud en su estructura química con el estradiol, el cual es un estrógeno presente de manera natural en los humanos.

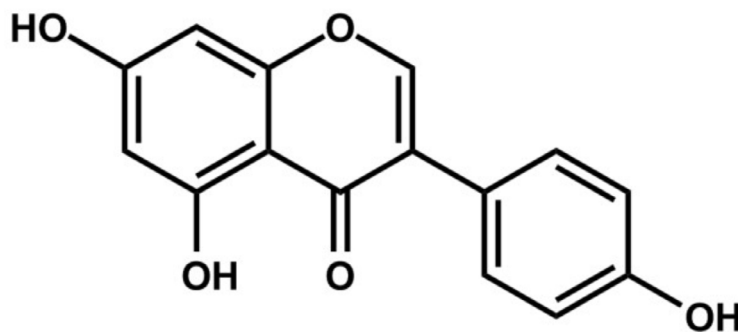


Figura 2. Estructura química de la genisteína (Danciu et al, 2012).

Existe poca evidencia acerca del efecto obesogénico de la genisteína, aunque la primera se observó en un estudio publicado en el año 2006 por Penza M y cols., quienes administraron, a ratones macho y hembras de la cepa C57BL/6J de 4 semanas de edad, dosis orales de 50-200,000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ por un período de 15 días; se observó que la genisteína incrementó la almohadilla de grasa epididimal y renal, así como el tamaño de los adipocitos a dosis de hasta 50,000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$,

siendo más susceptibles los machos que las hembras, concluyendo que a dosis bajas (menores a 50,000 μg) la genisteína incrementa la adiposidad y el tamaño de los adipocitos (Penza et al., 2006).

Posteriormente, en 2015, otro estudio reportado por Zanella I y cols., informa que se alimentó a diferentes grupos de ratones macho de la cepa C57BL/6J con una dieta baja en grasas en ausencia y presencia de soya al 8.5% durante 147 días, 17β -estradiol y por último un grupo tratado solo con 5 mg/kg de peso al día de genisteína, evaluándose la deposición de grasa corporal y perfiles de expresión génica. Los resultados muestran que los grupos tratados con soya y genisteína incrementaron los depósitos de grasa visceral y registraron la activación de la transcripción, diferenciación y acumulación de lípidos (Zanella et al., 2015).

En ese mismo año fue divulgado otro estudio que indica que se trató a ratas Wistar hembras embarazadas con genisteína, y se observó que las madres no aumentaron su peso corporal significativamente; sin embargo, la ganancia de peso fue advertida en las crías, debido a que en las hembras embarazadas la genisteína incrementó la ingesta de alimentos y aceleró la aparición de la pubertad en los vástagos (Cao et al., 2015).

Aunque la evidencia que existe acerca del efecto obesogénico de la genisteína es poca, éste es probable, lo cual abre campo para investigar más a fondo.

Compuestos derivados del estaño

Los compuestos químicos orgánicos derivados del estaño son reconocidos principalmente por sus efectos neurotóxicos, así como su toxicidad en el hígado, riñón y sistema reproductivo; estos compuestos se encuentran ampliamente en el medio ambiente, y son usados como biocidas, insecticidas, catalizadores, así como en la conservación de madera, recubrimiento de embarcaciones, y sistemas conductores de agua, etc. Los principales son el monobutil-estaño, tributil-estaño (Figura 3) y trifeníl-estaño (Figura 4), (Monteiro de Lemos Barbosa et al., 2018).

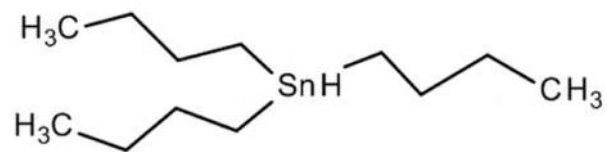


Figura 3. Estructura química del tributil estaño (Merck Millipore, 2018).

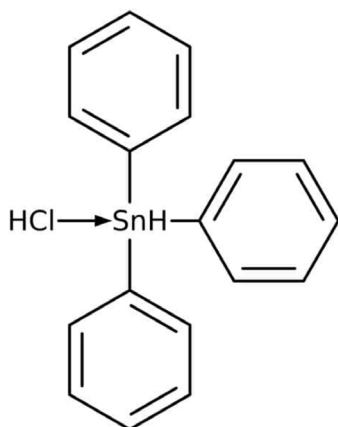


Figura 4. Estructura química del cloruro de trifeníl estaño (Fisher Scientific, 2022).

La principal fuente de exposición a estos compuestos en humanos es a través de la ingesta de alimentos contaminados con estas sustancias, principalmente los productos marinos (Chien et al., 2002; Antizar-Ladislao, 2008). Usualmente, los efectos sobre la salud se centran en los sistemas inmune y reproductor; una de las primeras evidencias en animales se manifestó en la masculinización de caracoles hembras (Matthiessen and Gibss, 1998; Oehlmann et al., 1998); la información sobre los efectos en la salud en humanos es muy limitada. Un estudio publicado en 2002 por Nielsen JB y cols., que expone el análisis de 18 hígados humanos para determinar la exposición a butilestaño, refiere que existe una exposición a concentraciones de 9 ng/g, y de monobutilestaño a 1.6 ng/g, sugiriendo que existe una mayor exposición en hombres jóvenes que los hace más susceptibles a la toxicidad de estos compuestos (Nielsen and Strand, 2002). En otros estudios realizados en Asia y Europa (igualmente en hígado), se reportó que la exposición a monobutilestaño es de 6-84 ng/g, y para tributilestaño es menor de 2 ng/g. En EUA, el monitoreo de muestras sanguíneas determinó que la concentración total de organoestañicos era de 21 ng/ml, y aproximadamente de 8 ng/ml para tributilestaño.

Con respecto al efecto obesogénico de estos compuestos, en 2005 aparecieron las primeras evidencias publicadas por Kanayama T y cols., quienes evaluaron el efecto de los compuestos orgánicos derivados del estaño sobre células preadipocíticas 3T3-L1, y encontraron que estimulaban la diferenciación de éstas, así como la expresión de genes marcadores de adipocitos (Kanayama et al., 2005). En 2008 Carfi M y cols., observaron, en cultivos de preadipocitos, que éstos inducen a su maduración al actuar sobre el heterodímero PXR-PPAR γ (Carfi et al., 2008). Posteriormente, en 2013 Chamorro-García y cols. publicaron un estudio que indica que, al exponer a compuestos orgánicos derivados del estaño a ratones hembra C57BL/6J(F0) durante el embarazo, éste incrementó el peso corporal en los descendientes, el depósito de tejido adiposo blanco, el tamaño y el número de adipocitos, y condujo a la acumulación de lípidos hepáticos y las células madre mesenquimales, mostrando un patrón de expresión génica hacia el linaje adipogénico; cabe mencionar que este efecto se mantuvo durante tres generaciones (Chamorro-Garcia et al., 2013).

En un estudio epidemiológico realizado en Finlandia, mediante la recolección de 110 muestras de placenta de madres de niños, se observó que las concentraciones de tributilestaño se encontraban por encima del límite de cuantificación en el 99%; sin embargo, las concentraciones para monobutilestaño, dibutilestaño y trifenilestaño se ubicaron por debajo del límite de cuantificación en 90%, 35%, y 57% de estas muestras, respectivamente. La alta exposición a tributilestaño se asoció positivamente al incremento de peso durante los primeros tres meses de vida (Rabtakokko et al., 2014).

Es importante mencionar que los estudios en humanos son limitados, lo cual evidencia la necesidad de una mayor investigación en cuanto a estudios epidemiológicos; aun así, los resultados experimentales en animales refuerzan la idea de que la exposición a estos compuestos probablemente contribuye al incremento en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad.

Dietilestilbestrol (DES)

El DES (Figura 5) es una hormona sintética similar al estrógeno, mismo que fue usado ampliamente de 1940 a 1970 en mujeres, para la prevención de abortos espontáneos y otras complicaciones propias del embarazo; no obstante, en la década de 1950 (Monica et al 2012) se demostró que este medicamento no tenía eficacia y en 1971 se observó que un grupo de mujeres que habían estado expuestas prenatalmente a DES desarrollaron cáncer de cuello uterino y de vagina. Posteriormente, la Administración de alimentos y medicamentos, FDA (del inglés, Food and Drug Administration) determinó que este medicamento fuera retirado para su venta al público; sin embargo, en Europa su uso continuó hasta 1978 (Herbst et al., 1971; Giusti et al., 1995).

Al realizar estudios experimentales en animales se ha constatado que éstos aumentan de peso significativamente; lo anterior es más evidente en ratones hembras que en machos (Jensen and Longneker, 2014). Otro estudio reportó que la exposición prenatal a DES incrementó el número de adipocitos en el tejido adiposo gonadal de ratones machos, y diversos estudios epidemiológicos han relacionado positivamente la exposición a este DE con una mayor probabilidad de desarrollar obesidad infantil aproximadamente a los 7 años de edad y, a dosis bajas, un mayor riesgo de obesidad en mujeres adultas, así como el riesgo de padecer enfermedad arterial coronaria e infarto al miocardio (Hatch et al., 2015; Troisi et al., 2018).

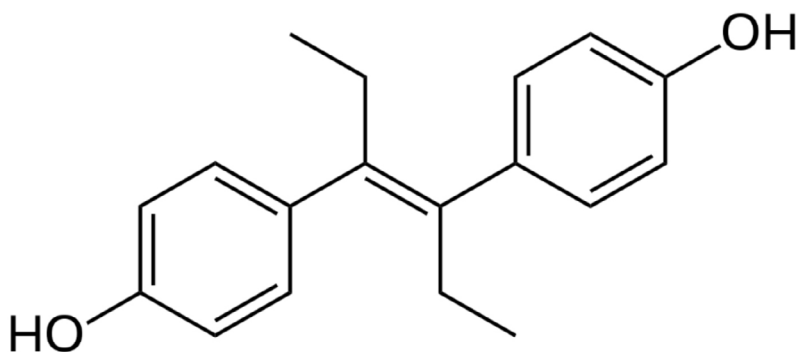


Figura 5. Estructura química del DES (Monica et al 2012).

Ftalatos

Los ftalatos o ésteres de ácido ftálico (Figura 6) son compuestos químicos utilizados para la elaboración de plastificantes en diversos materiales desde 1930, a saber: tintas, empaques, adhesivos, fluoruros de vinilo, pinturas de emulsión, pesticidas, spray para cabello, y repelentes de insectos. El uso más común es la conversión del vinilo, un plástico duro, en uno más flexible; también se utilizan en la industria alimentaria como conservadores (MolloTangara and Montaña Cabrera, 2013).

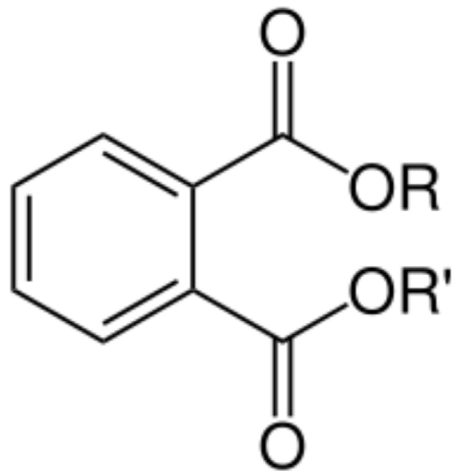


Figura 6. Estructura química general de los ftalatos (Navarro y Reiecke 2012).

La vía más común de ingreso al organismo es la oral, y posteriormente son absorbidos en el intestino; al pasar al hígado para su biotransformación se crea el metabolito di(2-etilhexil) ftalato (DEHP), tóxico para la salud, cuyo daño repercute en el sistema reproductor.

Existen reportes que sugieren una relación positiva entre el desarrollo de la Diabetes *mellitus* tipo 2, obesidad e insulinoresistencia con la exposición a ftalatos. Uno de éstos, publicado en 2012 por Lind MP y cols., se refiere al análisis de muestras séricas de 1,016 sujetos con una edad aproximada de 70 años; en este estudio, un total de 114 personas demostraron padecer diabetes y concentraciones elevadas de los metabolitos de los ftalatos (ftalato de monometilo, ftalato de monoisobutilo y monoetil ftalato), indicando que la exposición a estos compuestos

podiera estar influyendo en las principales rutas reguladoras del metabolismo de la glucosa (Lind et al., 2012).

En 2017, se publicó otro estudio que analizó a 64 personas con sobrepeso y a 132 con obesidad con un rango de edad de entre 17 y 62 años, en el que se evaluaron el IMC y la circunferencia de la cintura, analizando las muestras sanguíneas y la orina de cada participante; las concentraciones de ftalato se cuantificaron usando cromatografía de gases y se observó que las concentraciones de ftalato en sangre y orina aumentaron de acuerdo con la proporción del grado de obesidad. Este es el primer estudio que demuestra que existe una marcada asociación entre la presencia de sobrepeso y obesidad con la exposición a ftalatos (Oktar et al., 2017).

Bisfenol A (BPA)

Probablemente uno de los DE más estudiados por sus efectos, este es el monómero con mayor producción a nivel mundial. Aproximadamente 5-6 millones de toneladas son producidas por año, utilizado principalmente para la fabricación de plásticos de policarbonato, botellas de agua, empastes dentales, biberones, tuberías de PVC, juguetes, resinas epoxi (con aplicación de mayor riesgo en el recubrimiento de latas de alimentos), etc. (PlasticEurope, 2017; Bisphenol A, 2017).

El 4,4'(propano-2,2,diilo) difenol, por su nombre químico, tiene un tamaño de 228 daltones, pertenece al grupo de los derivados de difenilato y bisfenoles (Figura 7), y se sintetiza mediante la condensación de acetona con sus dos equivalentes fenólicos (Figura 8).

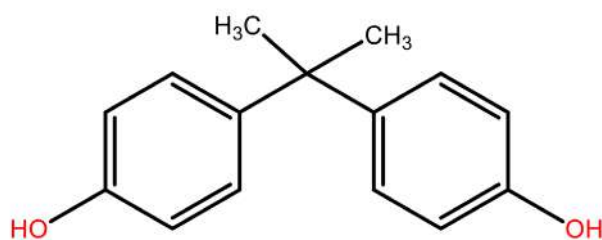


Figura 7.
Estructura química del BPA (Richter et al 2007).

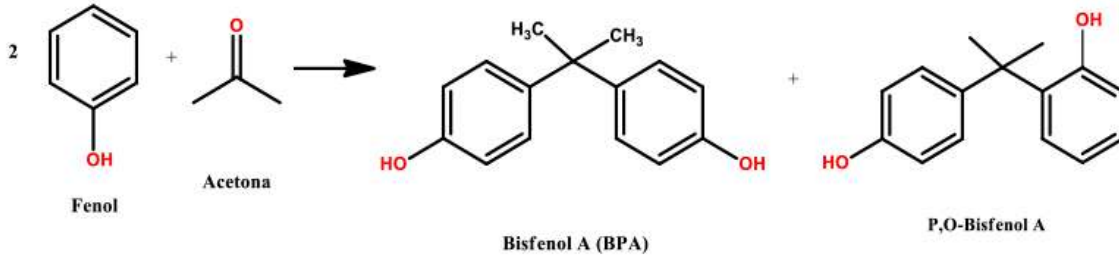


Figura 8. Síntesis de BPA (Richter et al 2007).

Como polímero es estable e inactivo y soluble en agua, pero en condiciones ácidas, básicas, en presencia de calor o en largos periodos de almacenamiento se hidrolizan los enlaces éster que forman comúnmente a los plásticos de policarbonato y resinas epoxi, a monómeros de BPA (Figura 9), migrando fácilmente hacia los alimentos y bebidas, convirtiéndose así en un contaminante alimentario (Welshons et al., 2006).

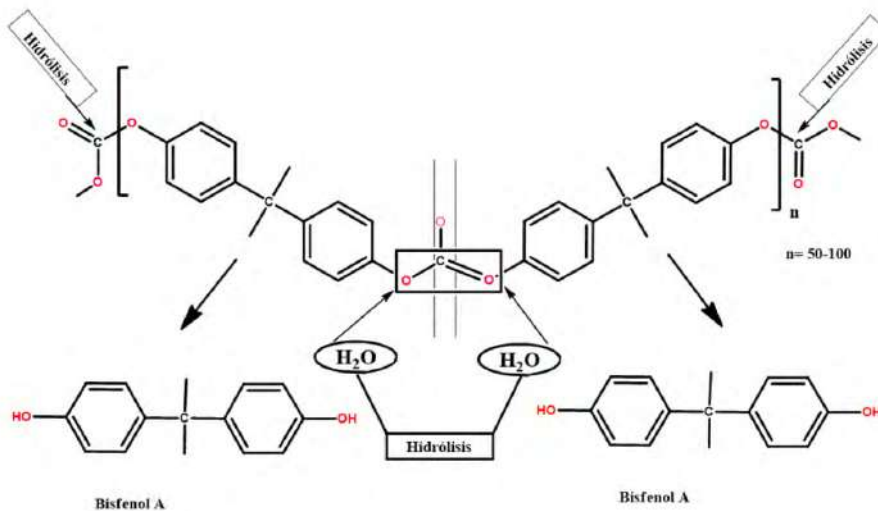


Figura 9. Hidrólisis de una molécula de policarbonato a monómeros de BPA (modificado de: Welshons et al 2006).

Existe una exposición crónica al BPA, debido a que la presencia de este compuesto es ubicua en el medio ambiente, pero ha sido demostrado que la principal vía de exposición es la oral, a través de los alimentos que se consumen, sobre todo los enlatados.

Para evaluar la exposición a este compuesto en alimentos se ha medido la concentración de BPA contenido en éstos, determinando la cantidad que ha migrado desde el envase hacia el alimento, y estimar así la exposición en el organismo. En evaluaciones realizadas en 2015 por la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés, European Food Safety Authority), se calculó la exposición dietética a BPA; se reportaron concentraciones de 18.68 µg/kg en productos envasados, mientras que en los no envasados había concentraciones de 1.5 µg/kg, tomando en cuenta que la IDT (Ingesta Diaria Tolerable, EFSA) es de 4 µg/kg de peso al día (García et al., 2015).

Al ser ingerido por vía oral, el BPA es absorbido casi en su totalidad en el tracto gastrointestinal para posteriormente sufrir un efecto de primer paso en el hígado mediante la enzima glucuroniltransferasa hepática y ser conjugado, creando el metabolito principal BPA-glucurónido (BPAG). Durante este proceso de glucuronidación se aumenta la solubilidad del BPA para que su eliminación sea más rápida y pueda excretarse a través de la orina (80% aproximadamente), en una proporción menor que el BPA que no logra conjugarse y que llega a convertirse en otros metabolitos; uno de ellos es el BPA-sulfato. El BPA que no fue conjugado se une a las proteínas plasmáticas que se encuentran en el torrente sanguíneo, por lo que esta pequeña proporción es capaz de interactuar con los diversos sistemas en el organismo. Normalmente el BPA tiene un tiempo de vida media de 5-6 h (Michaelwics et al., 2014).

Es de vital importancia mencionar que la exposición a BPA tiene distintos efectos dependiendo de la etapa de la vida del ser humano; la etapa prenatal y la posnatal, hasta la pubertad son las más sensibles,

ya que los daños producidos en este período pueden ser irreversibles. Por lo anterior, la mayoría de las investigaciones se han centrado en evaluar los efectos durante la fase prenatal.

Se han estudiado sus efectos en modelos animales tales como roedores; los efectos más importantes causados por el BPA son los cambios producidos en el cerebro y el comportamiento, así como la pérdida de las diferencias sexuales en los machos causando feminización; de igual manera, se ha reportado que el BPA modifica el metabolismo de la testosterona aunque el mecanismo aún no se encuentra del todo detallado. Asimismo, se ha observado que la exposición crónica a este DE altera de manera permanente el crecimiento y diferenciación de la próstata dando como resultado lesiones precancerosas y tumores, incrementando el riesgo de padecer cáncer. También se ha advertido que la exposición a niveles por debajo de los 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso produce bajos niveles de testosterona, disminución en la productividad espermática y pubertad precoz (Shuk et al., 2006; Al-Hiyasat et al., 2002).

Dentro de los efectos en el metabolismo, se ha documentado que la exposición a dosis menores de 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ provoca un aumento de peso posnatal en ratas que han sido expuestas en etapas prenatales; en otro estudio realizado en cultivo celular de adipocitos 3T3-F442A a una concentración de 100 μM se observó que el BPA provocó la estimulación del transportador de glucosa GLUT4 causando un incremento de éste; de igual manera indujo a un aumento de la captación de glucosa (Angle et al., 2013).

Debido a que el BPA es ubicuo en el medio ambiente, como ya se ha mencionado, la evaluación de los efectos del BPA en humanos se ha realizado en una gran variedad de fluidos (sangre, orina, saliva, leche materna, líquido amniótico y fluido folicular) y tejidos corporales (cordón umbilical, tejido placentario, tejido adiposo).

Existen reportes publicados de estudios epidemiológicos que relacionan las concentraciones elevadas de BPA en sangre y orina con enfermedades tales como síndrome de ovario poliquístico, sobrepeso, obesidad, enfermedades cardiovasculares (ECV) y síndrome metabó-

lico (SM); por ello, se ha considerado al BPA como un obesógeno (Rochester, 2013).

Un estudio realizado en China en 2009 investigó la relación entre las concentraciones urinarias de BPA y la obesidad central en una población de menos de 40 años de edad; se realizó un seguimiento durante cuatro años, y se observó que los pacientes con concentraciones altas de BPA en orina tenían mayor incidencia en obesidad (Hao et al, 2017). En otra investigación realizada en mujeres coreanas en edad reproductiva se relacionaron positivamente las concentraciones elevadas de BPA en orina con la obesidad y la resistencia a la insulina (Hong et al., 2017).

En 2015, Menale y cols., publicaron una investigación efectuada en niños no obesos con el objetivo de comprender los mecanismos moleculares por los que la exposición ambiental a BPA puede interferir con la función endocrina que regula el metabolismo en los adipocitos humanos maduros, ya que el BPA puede actuar como un agonista o antagonista de los receptores de estrógeno dependiendo del tejido al que esté afectando. Lo anterior fue evaluado midiendo la expresión de FAB4 y CD36, genes implicados en el metabolismo de lípidos. Se documentó que la exposición crónica a BPA incrementó la expresión de estas proteínas y disminuyó la expresión de PCSK1, un gen implicado en la producción de insulina, concluyendo que la exposición a este xenoestrógeno puede ser un factor importante en el desarrollo de sobrepeso, obesidad, ECV y SM (Menale et al., 2015).

Conclusiones

Las evidencias que existen hasta el momento sugieren la posibilidad de que exista una probable relación entre la exposición a Disruptores Endocrinos y la presencia de sobrepeso y obesidad. Actualmente sólo la Unión Europea, a través de la EFSA, cuenta con una estricta legislación para el uso de estos compuestos químicos. Desafortunadamente

en nuestro país no existe una ley que los regule, provocando su uso indiscriminado en parte por el desconocimiento de sus probables efectos; es por ello que resulta de gran importancia tomar medidas para disminuir esta exposición y difundir la información de sus probables efectos, aunque aún se requiere más investigación al respecto, lo que representa esto enorme desafío.

Referencias bibliográficas

- Al-Hiyasat, A. S., Darmani, H., & Elbetieha, A. M. (2002). Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility. *European Journal of Oral Sciences*, 110(2), 163–167. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2002.11201.x>
- Angle, B. M., Do, R. P., Ponzi, D., Stahlhut, R. W., Drury, B. E., Nagel, S. C., Welshons, W. V., Besch-Williford, C. L., Palanza, P., Parmigiani, S., vom Saal, F. S., & Taylor, J. A. (2013). Metabolic Disruption in Male Mice due to Fetal Exposure to Low but not High Doses of Bisphenol A (BPA): Evidence for Effects on Body Weight, Food Intake, Adipocytes, Leptin, Adiponectin, Insulin and Glucose Regulation. *Reproductive Toxicology*, 42, 256–268. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.07.017>
- Antizar-Ladislao, B. (2008). Environmental Levels, Toxicity and Human Exposure to Tributyltin (TBT)-Contaminated Marine Environment. A Review. *Environment International*, 34(2), 292–308. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.09.005>
- Baillie-Hamilton, P. F. (2002). Chemical Toxins: A Hypothesis to Explain the Global Obesity Epidemic. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 8(2), 185–192. <https://doi.org/10.1089/107555302317371479>
- Barbosa, C. M. D. L., Ferrão, F. M., & Graceli, J. B. (2018). Organotin Compounds Toxicity: Focus on Kidney. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 256. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00256>

Bisphenol applications. (2021, 19 marzo). Bisphenol. <http://bisphenol-a-europe.org/applications/>

Cao, J., Echelberger, R., Liu, M., Sluzas, E., McCaffrey, K., Buckley, B., & Patisaul, H. B. (2015). Soy But Not Bisphenol A (BPA) or the Phytoestrogen Genistin Alters Developmental Weight Gain and Food Intake in Pregnant Rats and their Offspring. *Reproductive Toxicology*, *58*, 282–294. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.07.077>

Carfi, M., Croera, C., Ferrario, D., Campi, V., Bowe, G., Pieters, R., & Grimaldo, L. (2008). TBTC Induces Adipocyte Differentiation in Human Bone Marrow Long Term Culture. *Toxicology*, *249*(1), 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.03.025>

Chamorro-García, R., Sahu, M., Abbey, R. J., Laude, J., Pham, N., & Blumberg, B. (2013). Transgenerational Inheritance of Increased Fat Depot Size, Stem Cell Reprogramming, and Hepatic Steatosis Elicited by Prenatal Exposure to the Obesogen Tributyltin in Mice. *Environmental Health Perspectives*, *121*(3), 359–366. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205701>

Chien, L. C., Hung, T. C., Choang, K. Y., Yeh, C. Y., Meng, P. J., Shieh, M. J., & Han, B. C. (2002). Daily Intake of TBT, Cu, Zn, Cd and As For Fishermen in Taiwan. *Science of The Total Environment*, *285*(1–3), 177–185. [https://doi.org/10.1016/s0048-9697\(01\)00916-0](https://doi.org/10.1016/s0048-9697(01)00916-0)

Danciu, C., Soica, C., Csanyi, E., Ambrus, R., Feflea, S., Peev, C., & Dehellean, C. (2012). Changes in the Anti-inflammatory Activity of Soy Isoflavonoid Genistein Versus Genistein Incorporated in Two Types of Cyclodextrin Derivatives. *Chemistry Central Journal*, *6*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1752-153x-6-58>

Darbre, P. D. (2017). Endocrine Disruptors and Obesity. *Current Obesity Reports*, *6*(1), 18–27. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0240-4>

Endocrine Disruptors. (s. f.). National Institute of Environmental Health Sciences. <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm>

European Commission. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/IP_16_2152

Estructura química del tributil estaño. (s. f.). MERCK MILLIPORE. http://www.merckmillipore.com/MX/es/product/Tributyltin-hydride,MDA_CHEM-814109?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com.mx%2F

Estructura química del trifenil estaño, FISHER SCIENTIFIC, recuperado de: <https://www.fishersci.es/shop/products/triphenyltin-chloride-95-thermo-scientific-1/11369085>

García, J. A., Gallego, C., & Font, G. (2012). Toxicidad de Bisfenol A: Revisión. *Revista Toxicología*, 32(1), 144–160.

Giusti, R. M. (1995). Diethylstilbestrol Revisited: A Review of the Long-Term Health Effects. *Annals of Internal Medicine*, 122(10), 778–788. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-10-199505150-00008>

Hao, M., Ding, L., Xuan, L., Wang, T., Li, M., Zhao, Z., Lu, J., Xu, Y., Chen, Y., Wang, W., Bi, Y., Xu, M., & Ning, G. (2017). Urinary Bisphenol A Concentration and the Risk of Central Obesity in Chinese Adults: A Prospective Study. *Journal of Diabetes*, 10(6), 442–448. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12531>

Hatch, E. E., Troisi, R., Palmer, J. R., Wise, L. A., Titus, L., Strohshitter, W. C., Ricker, W., Hyer, M., & Hoover, R. N. (2015). Prenatal Diethylstilbestrol Exposure and Risk of Obesity in Adult Women. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 6(3), 201–207. <https://doi.org/10.1017/s2040174415000033>

Heindel, J. J., Blumberg, B., Cave, M., Mactinger, R., Mantovani, A., Mendez, M. A., Nadal, A., Palanza, P., Panzica, G., Sargis, R., Vandenberg, L. N., & vom Saal, F. (2017). Metabolism Disrupting Chemicals and Metabolic Disorders. *Reproductive Toxicology*, 68, 3–33. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.10.001>

- Herbst, A. L., Ulfelder, H., & Poskanzer, D. C. (1971). Adenocarcinoma of the Vagina. *New England Journal of Medicine*, 284(16), 878–881. <https://doi.org/10.1056/nejm197104222841604>
- Ho, S. M., Tang, W. Y., Belmonte De Frausto, J., & Prins, G. S. (2006). Developmental Exposure to Estradiol and Bisphenol A Increases Susceptibility to Prostate Carcinogenesis and Epigenetically Regulates Phosphodiesterase Type 4 Variant 4. *Cancer Research*, 66(11), 5624–5632. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-0516>
- Hong, S. H., Sung, Y. A., Hong, Y. S., Ha, E., Jeong, K., Chung, H., & Lee, H. (2016). Urinary bisphenol A is Associated with Insulin Resistance and Obesity in Reproductive-aged Women. *Clinical Endocrinology*, 86(4), 506–512. <https://doi.org/10.1111/cen.13270>
- Jensen, E. T., & Longnecker, M. P. (2014). Pharmacologic Sex Hormones in Pregnancy in Relation to Offspring Obesity. *Obesity*, 22(11), 2406–2412. <https://doi.org/10.1002/oby.20778>
- Kanayama, T., Kobayashi, N., Mamiya, S., Nakanishi, T., & Nishikawa, J. I. (2004). Organotin Compounds Promote Adipocyte Differentiation as Agonists of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ /Retinoid X Receptor Pathway. *Molecular Pharmacology*, 67(3), 766–774. <https://doi.org/10.1124/mol.104.008409>
- Lanthier, N., & Leclercq, I. A. (2014). Adipose Tissues as Endocrine Target Organs. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 28(4), 545–558. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.002>
- Laronda, M. M., Unno, K., Butler, L. M., & Kurita, T. (2012). The Development of Cervical and Vaginal Adenosis as a Result of Diethylstilbestrol Exposure in Utero. *Differentiation*, 84(3), 252–260. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2012.05.004>
- Lind, P. M., Zethelius, B., & Lind, L. (2012). Circulating Levels of Phthalate Metabolites are Associated With Prevalent Diabetes in the Elderly. *Diabetes Care*, 35(7), 1519–1524. <https://doi.org/10.2337/dc11-2396>

- Matthiessen, P., & Gibbs, P. E. (1998). Critical Appraisal of the Evidence for Tributyltin-mediated Endocrine Disruption in Mollusks. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17(1), 37–43. <https://doi.org/10.1002/etc.5620170106>
- Menale, C., Piccolo, M. T., Cirillo, G., Calogero, R. A., Papparella, A., Mita, L., Giudice, E. M. D., Diano, N., Crispi, S., & Mita, D. G. (2015). Bisphenol A Effects on Gene Expression in Adipocytes from Children: Association with Metabolic Disorders. *Journal of Molecular Endocrinology*, 54(3), 289–303. <https://doi.org/10.1530/jme-14-0282>
- Michałowicz, J. (2014). Bisphenol A – Sources, Toxicity and Biotransformation. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37(2), 738–758. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.02.003>
- Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., & Roig, B. (2011). Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(6), 2265–2303. <https://doi.org/10.3390/ijerph8062265>
- Mollo Tangara, J. C., & Montaña Cabrera, L. A. (2013). Disruptores endocrinos en el plástico (Bisfenol A y Ftalatos). *Scientifica*, 11(1), 19–22.
- Navarro, R., & Reiecke, H. (2013). Plastificantes de todo tipo. *Revista de Plásticos Modernos: Ciencia y Tecnología de Polímeros*, 103(664), 14–19.
- Nielsen, J. B., & Strand, J. (2002). Butyltin Compounds in Human Liver. *Environmental Research*, 88(2), 129–133. <https://doi.org/10.1006/enrs.2001.4321>
- Obesidad y sobrepeso*. (2021, 9 junio). Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Oehlmann, J., Bauer, B., Minchin, D., Schulte-Oehlmann, U., Fioroni, P., & Markert, B. (1998). Imposex in *Nucella Lapillus* and Intersex in *Littorina Littorea*: Interspecific Comparison of Two TBT-induced Effects and their Geographical Uniformity. *Hydrobiologia*, 378(1/3), 199–213. <https://doi.org/10.1023/a:1003218411850>

- Oktar, S., Sungur, S., Okur, R., Yilmaz, N., Ustun, I., & Gokce, C. (2017). The Relationship Between Phthalates and Obesity: Serum and Urine Concentrations of Phthalates. *Minerva Endocrinology*, 42(1), 46–51. <https://doi.org/10.23736/s0391-1977.16.02295-1>
- Ørgaard, A., & Jensen, L. (2008). The Effects of Soy Isoflavones on Obesity. *Experimental Biology and Medicine*, 233(9), 1066–1080. <https://doi.org/10.3181/0712-mr-347>
- Penza, M., Montani, C., Romani, A., Vignolini, P., Pampaloni, B., Tanini, A., Brandi, M. L., Alonso-Magdalena, P., Nadal, A., Ottobrini, L., Parolini, O., Bignotti, E., Calza, S., Maggi, A., Grigolato, P. G., & di Lorenzo, D. (2006). Genistein Affects Adipose Tissue Deposition in a Dose-Dependent and Gender-Specific Manner. *Endocrinology*, 147(12), 5740–5751. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0365>
- Plásticos – Situación en 2020*. (2020). Plastics Europe. https://plasticseurope.org/es/wp-content/uploads/sites/4/2021/11/ES_Plastics_the_facts-WEB-2020_May21_final_updatedJuly2021.pdf
- Quagliariello, V., Rossetti, S., Cavaliere, C., di Palo, R., Lamantia, E., Castaldo, L., Nocerino, F., Ametrano, G., Cappuccio, F., Malzone, G., Montanari, M., Vanacore, D., Romano, F. J., Piscitelli, R., Iovane, G., Pepe, M. F., Berretta, M., D’Aniello, C., Perdonà, S., Muto, P., Botti, G., Ciliberto, G., Veneziani, B. M., De Falco, F., Maiolino, P., Caraglia, M., Montella, M., Iaffaioli, R. V., Facchini, G. (2017). Correction: Metabolic Syndrome, Endocrine Disruptors and Prostate Cancer Associations: Biochemical and Pathophysiological Evidences. *Oncotarget*, 8(37), 62816. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20631>
- Rantakokko, P., Main, K. M., Wohlfart-Veje, C., Kiviranta, H., Airaksinen, R., Vartiainen, T., Skakkebaek, N. E., Toppari, J., & Virtanen, H. E. (2014). Association of Placenta Organotin Concentrations with Growth and Ponderal Index in 110 Newborn Boys From Finland During the First 18 Months of Life: a Cohort Study. *Environmental Health*, 13(1), 45. <https://doi.org/10.1186/1476-069x-13-45>

- Richter, C. A., Birnbaum, L. S., Farabollini, F., Newbold, R. R., Rubin, B. S., Talsness, C. E., Vandenberg, J. G., Walser-Kuntz, D. R., & vom Saal, F. S. (2007). In Vivo Effects of Bisphenol A in Laboratory Rodent Studies. *Reproductive Toxicology*, *24*(2), 199–224. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.06.004>
- Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and Human Health: A Review of the Literature. *Reproductive Toxicology*, *42*, 132–155. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.008>
- Troisi, R., Titus, L., Hatch, E. E., Palmer, J. R., Huo, D., Strohsnitter, W. C., Adam, E., Ricker, W., Hyer, M., & Hoover, R. N. (2017). A Prospective Cohort Study of Prenatal Diethylstilbestrol Exposure and Cardiovascular Disease Risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *103*(1), 206–212. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01940>
- Vandenberg, L. N. (2014). Low-dose Effects of Hormones and Endocrine Disruptors. *Vitamins & Hormones*, *94*, 129–165. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800095-3.00005-5>
- Welshons, W. V., Nagel, S. C., & vom Saal, F. S. (2006). Large Effects from Small Exposures. III. Endocrine Mechanisms Mediating Effects of Bisphenol A at Levels of Human Exposure. *Endocrinology*, *147*(6), 56–69. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1159>
- Zanella, I., Marrazzo, E., Biasiotto, G., Penza, M., Romani, A., Vignolini, P., Caimi, L., & di Lorenzo, D. (2014). Soy and the Soy Isoflavone Genistein Promote Adipose Tissue Development in Male Mice on a Low-fat Diet. *European Journal of Nutrition*, *54*(7), 1095–1107. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0786-9>

A background image showing a microscopic view of cells, likely cancer cells, with a dark purple vertical bar on the left side. The cells are light-colored and have a granular appearance, with some showing distinct nuclei.

Portafolio

**Esferoides Celulares:
Imitando al Cáncer**

Michell Irais Corzas Avilez
Enrique Juárez Aguilar

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2023.2.97>

Esferoides Celulares: *Imitando al Cáncer*

Michell Irais Corzas Avilez¹

Enrique Juárez Aguilar²

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2023.2.97>

El desarrollo de la agricultura se remonta al periodo neolítico; el trigo y la cebada fueron las primeras plantas cultivadas por los seres humanos, marcando el fin de la era nómada. Sin embargo, con toda seguridad, un humano de aquel lejano periodo jamás hubiera creído que, además de plantas, lograríamos cultivar nuestras propias células.

Recibido: 20/11/2023

Aceptado: 16/12/2023

¹Estudiante de la Facultad de Bioanálisis de la Universidad Veracruzana, campus Xalapa

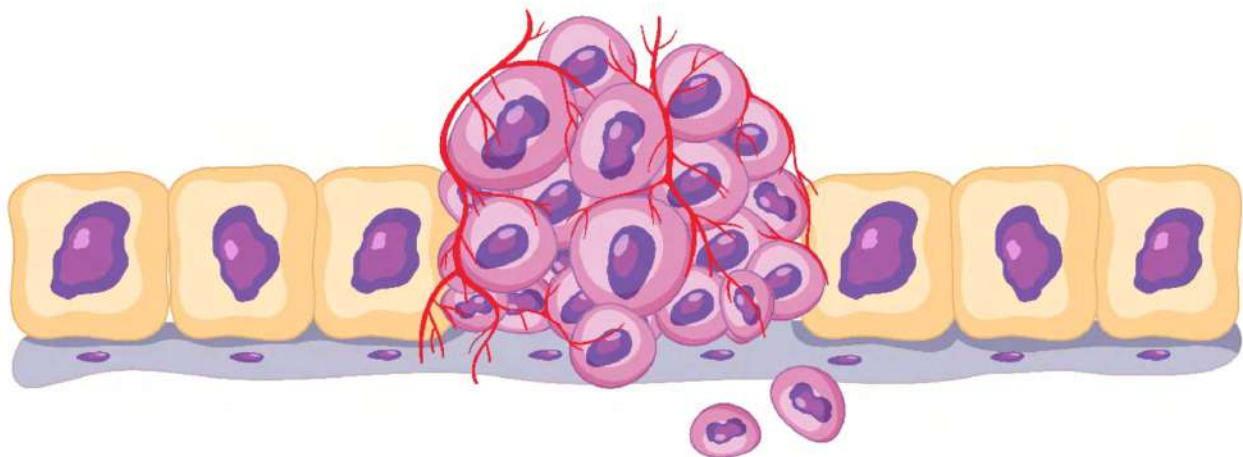
El cultivo no se limita a las frutas y a las verduras, pues en un laboratorio con la infraestructura adecuada es posible cultivar células, inclusive las cancerosas. Hasta ahora, los laboratorios emplean células extraídas de tumores humanos, mismas que se suspenden en un medio nutritivo para, posteriormente, ser sembradas sobre la superficie de plástico de un frasco o caja Petri, formando una monocapa de células adheridas. A este tipo de cultivo se le conoce como cultivo celular bidimensional o 2D, y es el modelo de estudio más común empleado en la investigación contra el cáncer.

²Investigador del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Veracruzana

El cultivo celular 2D se halla detrás de cada medicamento quimioterapéutico actual contra el cáncer, debido a que constituye una de las primeras fases en el desarrollo de nuevos fármacos. Durante esta etapa, las células cancerosas son utilizadas para probar el potencial terapéutico de nuevas moléculas a través de su efecto sobre la supervivencia y proliferación celular. No obstante, pese a que el cultivo 2D de células de cáncer ha contribuido extensamente en el desarrollo de la quimioterapia contra el cáncer, éste constituye un modelo poco realista de la estructura del tumor canceroso.

Como es evidente, las células cultivadas bidimensionalmente no logran representar las características de un tumor sólido, empezando por el hecho de que un tumor no es plano, sino tridimensional, es decir, posee volumen. Esta diferencia constituye una brecha entre los bioensayos realizados en cajas y frascos de cultivo, y lo que en realidad sucede en el tumor de un paciente.

Debido a la imperativa necesidad de cerrar esta brecha, los científicos han desarrollado un tipo de cultivo que permite obtener una esfera de células cancerosas, la cual crece de forma tridimensional, de manera muy similar al desarrollo de un tumor. Esta esfera o esferoide, está constituido por la agrupación de numerosas células cancerosas simulando de mejor manera, aunque incompleta, la estructura de un tumor real. Los esferoides de células cancerosas permiten estudiar características representativas del cáncer como la comunicación y la migración celular, el papel que desempeñan algunas proteínas en el tumor, y el comportamiento celular frente a estímulos físicos; asimismo, permiten evaluar, de manera más fidedigna, el efecto de nuevos fármacos sobre las células cancerosas. Por lo anterior, el cultivo de esferoides constituye una útil herramienta en el estudio del cáncer de forma más realista, permitiéndonos estar más cerca de poder estudiar, dentro de un laboratorio, una enfermedad tan compleja como el cáncer.



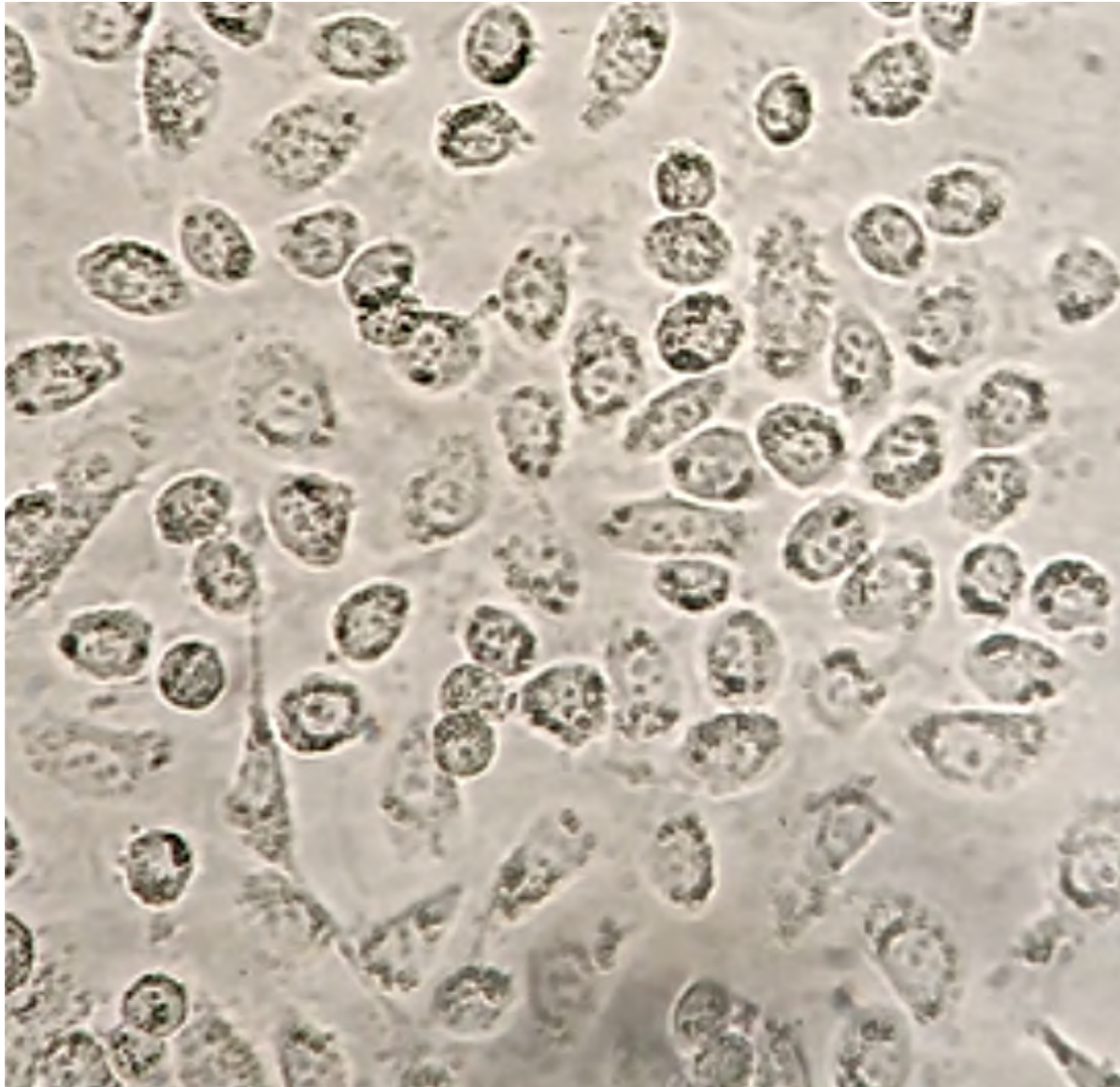


Figura 1 (Izquierda)

El tumor se forma a partir del crecimiento de un grupo de células proliferativas que forman una masa que, en algunos tipos de cánceres, es posible palpar. La estructura tridimensional del tumor favorece la interacción entre las células que lo constituyen y con los tejidos aledaños.

Imagen: https://www.freepik.es/vector-gratis/celula-cancerosa-aislada-sobre-fondo-blanco_24092647.htm#query=cancer%20spheroids&position=11&from_view=search&track=ais&uuiid=9224d69b-c78c-45db-ad6f-ee-7ba3bdc73b Imagen de brgfx en Freepik

Figura 2.

Cultivo bidimensional de la línea celular de cáncer de próstata PC-3. Es posible observar que las células se extienden al adherirse a la superficie de la caja Petri en la que están sembradas.

Fuente: Cortesía del Laboratorio de Cultivo Celular. Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Veracruzana.

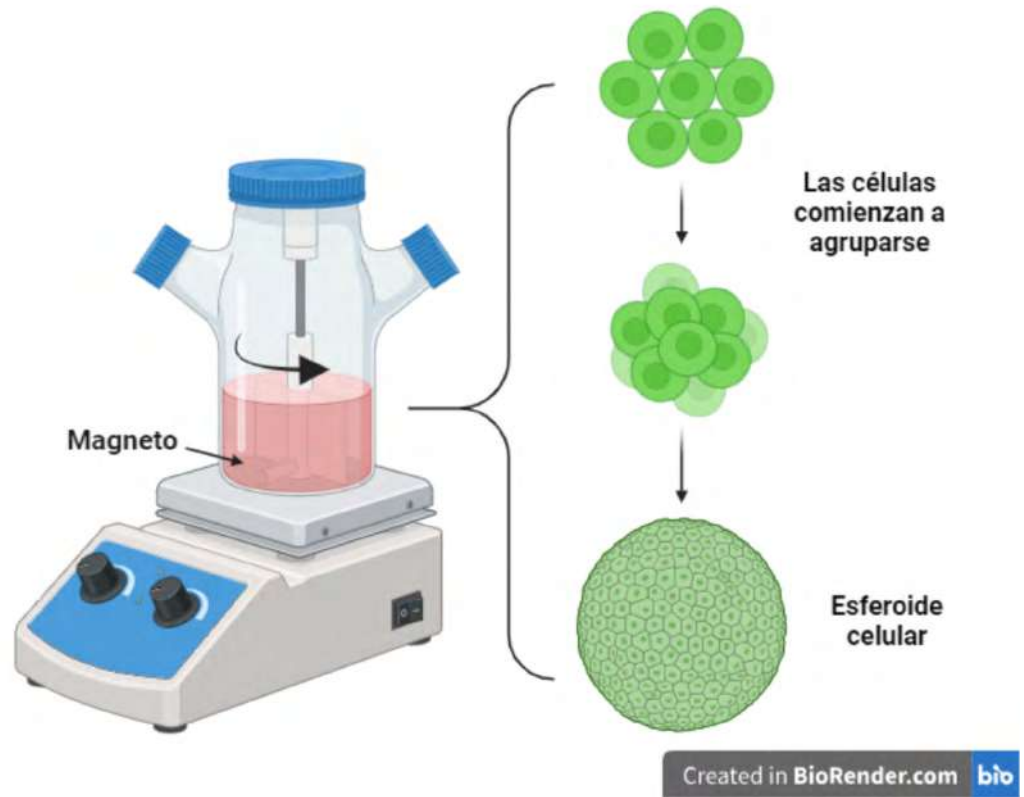
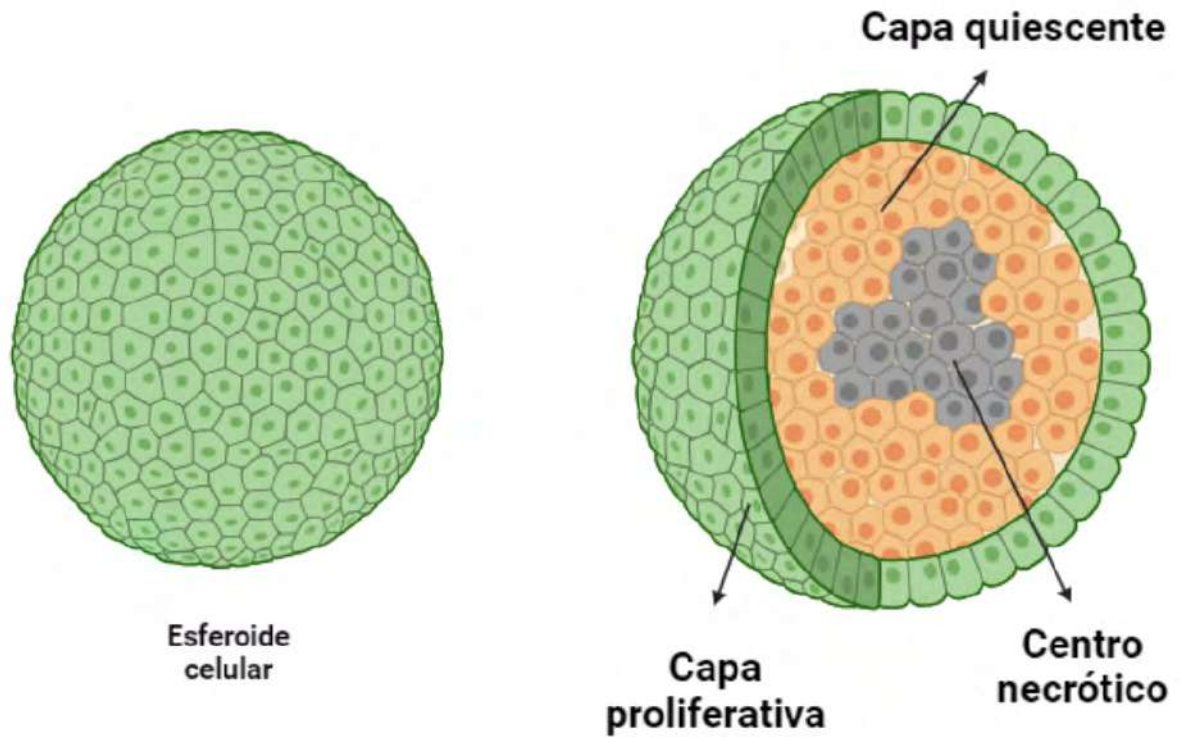


Figura 3. “Spinner flask”, un frasco de cultivo tridimensional empleado para la obtención de esferoides celulares. Una vez que las células se añaden al medio de cultivo, el frasco se coloca dentro de la incubadora a 37°C, sobre un agitador magnético, entonces el pequeño magneto dentro del “spinner flask” comienza a rotar, promoviendo así el agregado de células hasta formar los esferoides.



Created in BioRender.com 

Figura 4. Tres capas de células forman parte de la estructura del esferoide celular. Es importante destacar que las tres capas de células se presentan tanto en los esferoides celulares, como en los tumores, recreando parcialmente las condiciones en las que se desarrolla el tumor. Es esta estructura tridimensional la que posibilita el desarrollo de bioensayos para la evaluación de potenciales quimioterapéuticos contra el cáncer.



**Revista Médica de la
Universidad Veracruzana**
julio- diciembre de 2023

