

Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos

A review on endocrine disruptors and their possible impact on human health

Manuel Pombo Arias, Lidia Castro-Feijóo, Jesús Barreiro Conde, Paloma Cabanas Rodríguez

Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña

Resumen

En los últimos años se ha multiplicado la investigación sobre los disruptores endocrinos. Se han identificado un gran número de sustancias químicas que se comportan como tales y a las que los seres humanos pueden estar expuestos a través de diferentes vías, como son las actividades profesionales, el consumo dietético y la exposición ambiental (agua, suelo y aire). Los disruptores endocrinos son compuestos que alteran el funcionamiento normal del sistema endocrino tanto de los humanos como de la vida silvestre. A fin de comprender la vulnerabilidad y los factores de riesgo de las personas debido a los disruptores, así como los remedios para éstos, es necesario desarrollar métodos para predecir los efectos en las poblaciones y comunidades. En la presente revisión, basada en un amplio estudio de la bibliografía actual, se estudian brevemente los progresos realizados en el conocimiento dentro de este campo y, en especial, en relación con la salud de los seres humanos, de modo que puedan implementarse medidas de prevención y tratamiento ante

los problemas derivados de los disruptores endocrinos.

Palabras clave: Disruptores endocrinos, Salud humana, Exposición ambiental

Abstract

Research on endocrine disruptors has multiplied in recent years. A large number of chemicals have been identified that behave as such and to which humans may be exposed through different pathways, such as professional activities, dietary consumption and environmental exposure (water, soil and air). Endocrine disruptors are compounds that alter the normal functioning of the endocrine system of both humans and wildlife. In order to understand people's vulnerability and risk factors due to disruptors, as well as remedies for disruptors, methods need to be developed to predict the effects on populations and communities. This review, based on a comprehensive study of the current literature, briefly examines the progress made in knowledge within this field and, in particular, in relation to the health of humans, so that prevention and treatment measures can be implemented in the face of problems arising from endocrine disruptors.

Key Words: Endocrine disruptors, Human health, Environmental exposure

Correspondencia:

Manuel Pombo Arias
Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento
Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario
Universidad de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela, A Coruña

Ambioma

El hombre no viene predeterminado al mundo. Está muy arraigada la idea de que los genes son los que deciden el destino y que identificando los genes responsables se puede explicar todo, desde el cáncer a la orientación sexual. En realidad, no es así. Los seres humanos son la consecuencia, cambiante en el tiempo, de la relación recíproca entre una dotación genética única y una serie de experiencias, también única, en el mundo. Ciertamente el ser humano puede nacer con genes mutados o alelos de genes que le pueden predisponer a diferentes enfermedades, pero esto podría no ser suficiente para que éstas se expresen, para ello sería necesario, por lo menos en muchas ocasiones, que los genes mutados, en su acción e interacción entre ellos y con otros genes, se vieran afectados a su vez por el medio ambiente. El conjunto de elementos no genéticos, cambiantes, que rodean al individuo, entre los que se encuentran los disruptores endocrinos (DEs), se englobarían en el concepto de ambioma, el cual, en definitiva, junto con el genoma y el proteoma conformaría el desarrollo y construcción del ser humano ⁽¹⁾. Como corolario no parece desacertada la aproximación a una idea revolucionaria: el ser humano podría vivir sin las enfermedades más importantes que nos acechan si conociésemos esos determinantes ambientales. Por lo que se refiere a los compuestos DEs forman parte de nuestra vida cotidiana y, algunos de ellos, pueden afectar al sistema endocrino (hormonal) e interferir de forma significativa en los procesos del desarrollo de los humanos y de la vida que nos rodea. En la presente revisión analizaremos las consecuencias derivadas de su acción, de acuerdo a la importante y reciente información científica que los investigadores, cada vez más concienciados, han generado sobre este tema. A partir de una producción de artículos al respecto prácticamente irrelevante en el año 1995, se ha pasado a un incremento llamativamente significativo en la actualidad ⁽²⁾. Pese a ese creciente interés, somos más bien pesimistas, ya que ni siquiera la realidad actual resulta suficiente para que el hombre tome medidas para tratar de redirigir una serie de hechos más que conocidos, aparte del caso concreto de los DEs, tales como: continentes helados que están dejando de serlo, agotamiento y contaminación de los manantiales de agua potable y especies animales que se extinguen. Me pregunto qué ha sido de las golondrinas de los veranos de mi infancia. Sólo en España han desaparecido millones de esas aves que, todo un contrasentido, precisamente en la tradición cultural simbolizan la promesa de la eternidad. Nos encontramos en una senda de cambios inexorables si no se modifican las circunstancias, y pareciese como si no nos quisiéramos dar cuenta. Al hombre, ya no digamos a los políticos, le puede el interés por lo inmediato, mira a su presente, le arrastran los

beneficios económicos y no se preocupa, como debería, por el futuro de la naturaleza, de los animales y ni siquiera de su propia especie. También es cierto que, frente a los alarmismos, a los movimientos apocalípticos, a los histerismos sin sentido, deberíamos ser constructivos y actuar con sentido práctico.

¿Qué es un disruptor endocrino?

El término “disruptor” (perturbador, interruptor) endocrino, tomado del inglés *endocrine disrupting chemicals*, constituye una palabra muy utilizada, si bien no figura en el diccionario de la lengua española, y se emplea para definir un conjunto diverso y heterogéneo de compuestos químicos capaces de alterar el equilibrio hormonal y ser capaces de tener efectos adversos sobre la salud de un organismo o de su progenie ⁽³⁾. En otras palabras, de acuerdo con la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, un disruptor endocrino (DE) se trataría de “un agente que interfiere con la síntesis, secreción, transporte, unión o eliminación de hormonas naturales presentes en el organismo que son responsables del mantenimiento de la homeostasis, la reproducción, el desarrollo y/o el comportamiento” ⁽⁴⁾. Simplificando, esto significa que los DEs son productos químicos o mezclas químicas, que interfieren con la función hormonal normal ⁽⁵⁾.

El catálogo de DEs es muy amplio y crece día a día, entre los que se incluyen los compuestos industriales usados en la industria pesada [bifenilos policlorinados (PCBs), dioxinas], pesticidas organoclorados [clorpiritos, metoxicloro, 2,2-bis-(p-clorofenil)-1,1,1-tricloroetano (DDT) y sus metabolitos], fungicidas (vinclozolina), plásticos y plastificantes [bisfenol-A (BPA) y ftalatos], productos farmacéuticos [dietilestilbestrol (DES) e incluido más recientemente, el paracetamol], metales (cadmio, plomo, mercurio, uranio y un metaloide, el arsénico) (Figura 1). Entre los compuestos naturales que también se pueden comportar como DEs se incluyen los fitoestrógenos, tales como la soja, la alfalfa y el trébol. Se conocen cerca de 11 millones de sustancias químicas en todo el mundo, de las que 13.000 se producen en grandes cantidades; pero si se quiere ser preciso, hay que afirmar que no se conoce las que en verdad hay ni para qué se usan. Ésa es la desoladora realidad. Y lo más trascendente, vivimos rodeados de productos químicos, pero apenas se han llevado a cabo estudios sobre el efecto que causan en nuestra salud, si bien esto es algo que está cambiando y puede decirse que la comunidad científica internacional ha comenzado a polarizar de una forma preferente la investigación hacia esta área. Fruto de esta preocupación es por lo que la Unión Europea ha puesto en marcha, con grandes dificultades, un programa denominado REACH (*Re-*

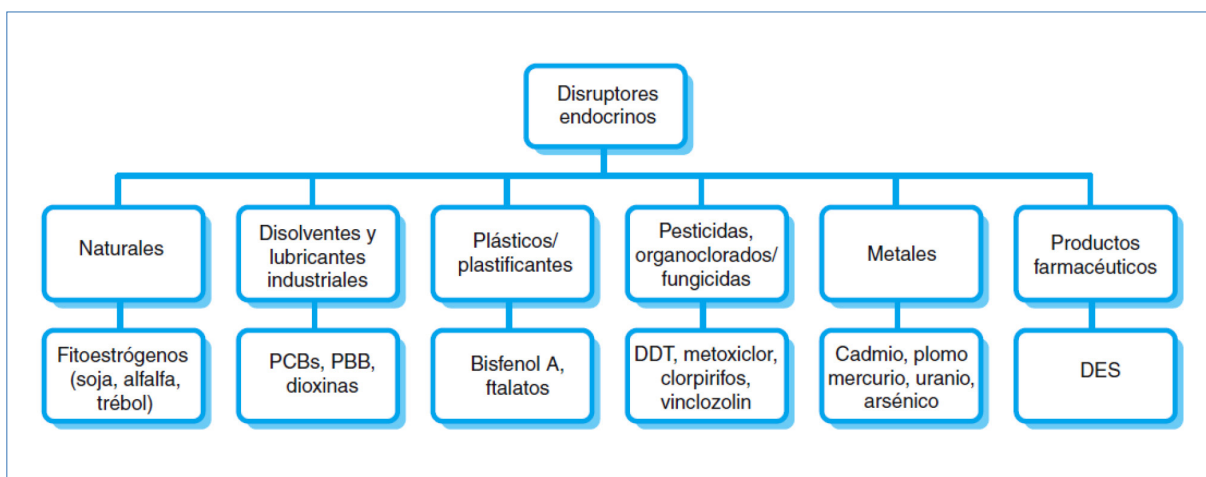


Figura 1. Clasificación y ejemplos de los disruptores endocrinos.

gistration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) para tratar de regular el mercado de los productos químicos en relación con la salud. Recientemente, año 2019, se adoptó una resolución por parte de la Unión Europea, que ordena a la Comisión correspondiente que proponga una legislación que regule los DEs en los juguetes y los cosméticos y que actualice las normas que rigen los DEs en los materiales que están en contacto con los alimentos para junio del 2020. La Comisión Europea reitera que sus servicios están trabajando en una propuesta para actualizar los requisitos de datos del Reglamento REACH a fin de mejorar la identificación de los DEs. Esto significa que se exigirá a la industria que incluya información sobre las propiedades de alteración endocrina de los productos químicos que comercializan en la UE en sus expedientes de registro del REACH. La Comisión prevé que la verificación de la idoneidad de los alteradores endocrinos estará terminada para el tercer trimestre de 2020, de forma que todas las sustancias pertinentes de suscitar gran preocupación, incluidas las sustancias con propiedades de perturbación del sistema endocrino, se incluyan en la lista de candidatos de REACH ⁽⁶⁾.

Antecedentes

En 1962, el libro de Rachel Carson, *Primavera silenciosa*, dio el primer aviso de que ciertos productos químicos artificiales se habían difundido por todo el planeta, contaminando casi a todos los seres vivos hasta en las tierras vírgenes más remotas. Aquel libro, que marcó un hito, presentó pruebas del impacto que dichas sustancias sintéticas tenían sobre las aves y demás fauna silvestre.

Años después, en 1996, apareció *Nuestro futuro robado*, escrito por Theo Colborn, John Peterson Myers y Dianne Dumanoski, donde, por primera

vez, se reúnen las alarmantes evidencias obtenidas en estudios de campo, experimentos de laboratorio y estadísticas humanas, para plantear en términos científicos pero accesibles para todos, el caso de este nuevo peligro.

En 1938 a nadie se le ocurría pensar en lo que podía acabar sucediendo. En ese año un médico y científico británico, Edward Charles Dodds, anunció la síntesis de un compuesto que actuaba sobre el organismo igual que el estrógeno natural. Pronto destacados investigadores y ginecólogos comenzaron a pregonar las bondades de ese estrógeno artificial, conocido como dietilestilbestrol (DES). Años después comenzó a utilizarse para muy diferentes fines: en las embarazadas, ya que se aseguraba que producía bebés más grandes y fuertes; para suprimir la producción de leche después del parto; para aliviar los síntomas de la menopausia; para tratar el acné, el cáncer de próstata y la gonorrea infantil, e incluso para detener el crecimiento de las chicas adolescentes con un pronóstico de talla superior a lo que deseaban. Los ganaderos mostraron igual entusiasmo que los médicos por el DES y utilizaron toneladas como aditivo para los piensos. A partir de ahí, con una mezcla de soberbia e ingenuidad, los adalides del progreso se imaginaban un mundo con un potencial ilimitado para controlar los principios mismos de la vida. Este irrefrenable optimismo se iría por tierra cuando en el año 1962 surgió la tragedia de la talidomida. Las fotografías de niños sin brazos o sin piernas resultaban estremecedoras. Cuando por fin se retiró del mercado ya había provocado graves deformidades a cerca de 8.000 niños en 46 países. Los hubo afortunados, pues a pesar de que sus madres también habían tomado el medicamento durante el embarazo, no presentaron ningún problema ¿Por qué se libraron algunos niños? Los investigadores descubrieron que todo dependía del momento de la toma y no de la dosis recibida. También es posible que

influyeran las diferencias genéticas en la sensibilidad a la talidomida, que harían a ciertas personas muy vulnerables al medicamento. Algunas de las madres que tuvieron hijos sin extremidades habían tomado sólo dos o tres píldoras para dormir (que contenían talidomida) durante todo el embarazo, pero las habían ingerido en un periodo crítico para el desarrollo de los brazos y piernas de sus hijos: entre la quinta y la octava semanas de embarazo. Así se terminó demostrando que una pequeña dosis de una hormona u otro medicamento puede no tener efecto en un momento dado del desarrollo del embrión y, en cambio, provocar efectos devastadores unas pocas semanas antes.

Igual que en el caso de la talidomida pronto comenzaron a aparecer abundantes pruebas de que el DES puede provocar diferentes tipos de problemas ⁽⁷⁾. También se pudo comprobar que el momento de la exposición parece tener más importancia que la dosis. Las mujeres cuyas madres tomaron DES después de la vigésima semana de embarazo no presentan deformidades del conducto reproductor, mientras que las que quedaron expuestas antes de la décima semana tienen más probabilidades de desarrollar cánceres vaginales o cervicales. Los estudios con animales indican, además, que el DES no sólo actúa sobre el tracto reproductor, sino también sobre otras partes del embrión en desarrollo, como el cerebro, la glándula pituitaria, las glándulas mamarias y el sistema inmunitario, provocando cambios permanentes en todas ellas. Los estudios realizados en humanos también han evidenciado que se pueden dar alteraciones en el mismo sentido, demostrándose así que las sustancias químicas pueden atravesar la placenta, alterar el desarrollo del feto y provocar graves efectos que incluso pueden no manifestarse hasta después de muchos años.

Mecanismos de disrupción endocrina

Las acciones biológicas de las hormonas sintetizadas dentro de un organismo, tales como los estrógenos, progesterona, testosterona y tiroxina, son mediadas por proteínas receptoras de alta afinidad localizadas en el interior de las células diana. En definitiva, cada hormona y su receptor particular experimentan una atracción mutua, como si estuviera hecho el uno para el otro. La interacción de una hormona con su receptor inicia una cascada de sucesos que llevan a innumerables efectos asociados con cada hormona en particular. Aunque los mecanismos mediados por receptores han recibido la mayor atención, otros, desde luego muchos más de los considerados antes, han demostrado ser igual de importantes. Partiendo de tal consideración, podríamos concluir que los efectos sobre el equilibrio hormonal de los DEs se explicarían por su capacidad de actuar a diferentes niveles, ya que pueden ⁽⁸⁾:

1. Mimetizar la acción de las hormonas confundiendo a sus receptores celulares.
2. Antagonizar la acción de las hormonas.
3. Alterar el patrón de síntesis, transporte y metabolismo hormonal.
4. Modular los niveles de los receptores hormonales correspondientes.

En definitiva, los DEs interferirían de alguna manera con la función de las hormonas y al hacerlo pueden alterar la función endocrina de tal manera que se producen efectos adversos en la salud humana y en la fauna silvestre (Tabla 1).

La investigación sobre los receptores ha demostrado que, en concreto, existen impostores químicos como el DDT y el DES, que se unen al receptor de estrógenos, si bien aún no se ha podido explicar por qué el receptor los acepta. Aunque los efectos estrogénicos del DDT constituyeron la primera sorpresa, años antes un grupo de investigadores, tras un intenso trabajo detectivesco, habían llegado a la conclusión de que una epidemia de infertilidad que se había producido en las ovejas en la Australia occidental se debía a la ingesta de trébol ⁽⁹⁾. Se descubrió que la sustancia causante del problema era la formononetina, un compuesto natural que escapa a la descomposición en el estómago de la oveja y que, lo mismo que el DES y el DDT, imita los efectos biológicos del estrógeno. En la actualidad se conocen unas 20 sustancias presentes en los vegetales con esa capacidad de imitar a los estrógenos. Y se sabe que, al parecer, los griegos utilizaban la granada como anticonceptivo. Se ha podido comprobar que contiene un estrógeno vegetal que actúa como los componentes de los modernos anticonceptivos orales, fabricados por la industria farmacéutica. Hoy sabemos que el fitoestrógeno genisteína presenta una potencia relativa que puede incluso superar a la del estradiol en el caso de dietas ricas en soja.

El descubrimiento de que el DDT era capaz de actuar como un estrógeno pudo parecer una curiosidad aislada en 1950 pero, por desgracia, dista mucho de ser un caso único. El hecho inicial fue la constatación de que la población de pájaros piscívoros había declinado en los EE.UU. debido a problemas reproductivos graves. Tales observaciones permitieron la identificación del p,p'-DDE, un metabolito del DDT, como agente causante de las alteraciones reproductivas observadas. El problema fue en parte resuelto con la retirada del pesticida en 1972, aunque observaciones posteriores indican que el DDT y otros organoclorados continúan impregnando a las poblaciones expuestas debido a su persistencia en el medio ambiente, su bioacu-

Tabla 1. Comparación de las hormonas y los disruptores hormonales ^(63,105).

Hormonas	Disruptores endocrinos
Actúan a través de los receptores hormonales	Actúan a través de los receptores hormonales y de múltiples receptores
Algunas tienen múltiples receptores Clases y subtipos de receptores específicos de tejidos Las hormonas normalmente se unen de forma similar a todos los subtipos de receptores	Causarán una función anormal de los receptores Probables interacciones isoforma-específicas
Activas a dosis bajas	Algunos actúan a dosis bajas, otros variables
Los niveles en sangre no siempre reflejan la actividad Pueden unirse a las proteínas séricas con un pequeño porcentaje libre No hay bioacumulación	Los niveles en sangre no siempre reflejan la actividad Pueden unirse a las proteínas séricas Los efectos en los niveles de sangre humana pueden no reflejarse en la acción hormonal Posible bioacumulación
Relaciones no lineales de dosis-respuesta	Relaciones no lineales de dosis-respuesta
Siempre saturable con un rango dinámico variable Pueden mostrar relaciones dosis-respuesta no monótonas Los efectos de dosis altas no son iguales a los de dosis bajas	Siempre saturable con un rango dinámico variable Pueden mostrar relaciones dosis-respuesta no monótonas Los efectos de dosis altas no son iguales a los de dosis bajas
Efectos específicos de los tejidos y de la etapa de la vida	Efectos específicos de los tejidos y de la etapa de la vida
Efectos de desarrollo permanentes Programas cerebro y sistema endocrino para la función adulta	Efectos de desarrollo permanentes Interfiere con los procesos de programación
Diferentes objetivos finales varían en sensibilidad	Diferentes objetivos finales varían en sensibilidad

mulación tisular y la transmisión del mismo dentro de la cadena alimentaria.

Otras observaciones medioambientales relacionadas con la exposición masiva de poblaciones animales han ayudado a entender el problema de la disrupción hormonal. Los casos recogidos en la literatura científica son múltiples. Sirva de ejemplo lo ocurrido con la población de caimanes del lago Apopka en Florida (EE.UU), que se expuso al pesticida dicofol tras un vertido accidental en 1980. Diez años más tarde, la población de caimanes había descendido en mucho, había aumentado la mortalidad en los huevos y la mitad de las crías nacidas languidecían y morían antes de los 10 días. Se encontraron, además, hembras adolescentes que tenían anomalías graves en los ovarios y presentaban niveles de estrógenos en sangre dos veces más altos de lo normal. Por otro lado, los caimanes jóvenes machos se mostraron muy feminizados, presentaban penes pequeños y tenían niveles de estrógenos más altos en su sangre que los normales. Las investigaciones llevadas a cabo sirvieron para concluir que los productos químicos que fueron vertidos al lago habían alterado el sistema en-

docrino de los embriones, limitando la capacidad de los caimanes para reproducirse y dando lugar a las malformaciones descritas ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

En 1993 se publicó por primera vez la observación experimental relativa a los desórdenes de expresión del fenotipo sexual en peces. En efecto, los peces machos capturados en las cercanías de plantas de tratamiento de aguas residuales presentaron características sexuales masculinas y femeninas. Se observó también la producción de vitelogenina en el hígado de los peces macho, una proteína sintetizada por las hembras como respuesta a una señal estrogénica. Varias sustancias químicas, en especial los alquilfenoles encontrados en detergentes y plásticos se identificaron como responsables de causar estos efectos feminizantes.

En España se ha documentado un fenómeno denominado "imposex", que consiste en la superposición de caracteres sexuales masculinos sobre hembras de gasterópodos ⁽¹³⁾. Se trata de uno de los pocos ejemplos de relación causa-efecto, dosis-dependiente, que se conocen en toxicología y resulta muy específico ante la contaminación por tri-

butiltin (TBT), compuesto organoestañoso que se utiliza como principio activo de pinturas de uso industrial para evitar el crecimiento de seres marinos sobre estructuras inmersas en el mar –pinturas anti-algas–, facilitando la conservación y el movimiento de embarcaciones. Durante el verano de 1996 se desarrolló una campaña de muestreo a lo largo de la costa de Galicia con el fin de estudiar la situación de la contaminación por derivados del TBT, escogiéndose como especie bioindicadora al proso-branquio *Nucella lapillus* por ser la segunda especie más sensible y en todas las muestras examinadas se registró la presencia de imposex en las poblaciones estudiadas.

En resumen, en el momento presente sabemos que un gran número de sustancias químicas artificiales que se han vertido al medio ambiente, así como algunas naturales, tienen potencial para perturbar el sistema endocrino de la vida silvestre y, en estudios experimentales, de los ratones. Sin ningún género de dudas, no faltan los estudios en animales que demuestran que los DEs interfieren en múltiples sistemas fisiológicos, incluso a bajas dosis ⁽⁶⁾. Entre las repercusiones figuran:

1. Alteraciones de la función tiroidea en aves y peces.
2. Disminución de la fertilidad en aves, peces, crustáceos y mamíferos.
3. Disminución del éxito de la incubación en aves, peces y tortugas.
4. Graves deformidades de nacimiento en aves, peces y tortugas.
5. Anormalidades metabólicas en aves, peces y mamíferos.
6. Anormalidades de comportamiento en aves.
7. Desmasculinización y feminización de peces, aves y mamíferos machos.
8. Desfeminización y masculinización de peces y aves hembras.
9. Alteraciones del sistema inmune en aves y mamíferos.
10. Pubertad acelerada, aumento del peso corporal, alteración de la glándula mamaria, alteración del tracto genital femenino, alteración de la estructura y función de la próstata ventral en ratones macho ⁽¹⁴⁾.
11. Disminución de la fertilidad y la fecundidad, masculinización de los comportamientos y las

estructuras cerebrales en ratones hembra CD-1 y disminución de la fertilidad en la descendencia masculina ⁽¹⁵⁾.

Aunque conocemos los mecanismos por los que los DEs funcionan en los sistemas biológicos (Tabla 2), no podemos decir con certeza cuál de ellos se encuentra implicado en una determinada enfermedad ⁽⁶⁾. Para determinar su implicación habremos de afrontar, todavía, un número importante de desafíos. Resulta más que probable que los trastornos humanos sean el resultado de la exposición crónica a bajas cantidades de mezclas de DEs, a lo que habría que sumarle la latencia entre los trastornos clínicos ocasionados y el hecho de la exposición.

Evaluación de la relación dosis- respuesta y de la exposición

En este sentido, resulta de innegable interés plantearse las consideraciones siguientes:

- Los DEs no presentan una relación unívoca dosis-respuesta. Por el contrario, pueden presentar varias respuestas a una misma causa o una causa puede provocar varias respuestas y, además, éstas pueden ocurrir tras periodos de latencia de varios años. Así resulta evidente que, hasta el presente, este aspecto constituye una cuestión que no ha sido bien elucidada. Incluso más, para algunos compuestos con una acción hormonal activa todavía no se identificó el objetivo que puede resultar más sensible.
- Nadie está expuesto a una sola sustancia a la vez. Por el contrario, estamos expuestos a mezclas y, de hecho, cada uno de nosotros está contaminado con cientos de sustancias químicas sintéticas y cabe la posibilidad de que puedan interactuar entre sí, ya sea inhibiendo sus efectos, sumándolos o potenciándolos.
- La acción hormonal derivada de la exposición va a depender de la presencia de la cantidad adecuada de hormonas en el momento preciso, variando los efectos según la edad y el sexo.
- La capacidad de los contaminantes de ser transportados por el aire, el agua o los alimentos y de depositarse en zonas frías localizadas a miles de kilómetros de sus lugares de origen ha convertido el problema de contaminación en problema de exposición global.
- El hecho de que muchos de los DEs sean bioacumulativos dificulta la determinación del periodo de exposición.

Tabla 2. Mecanismo de acción propuesto para algunos DEs conocidos ⁽¹⁶⁾.

DE	Mecanismo
Bisfenol A	<p>Incremento de la insulina y la leptina Incremento de TNF-α, IL-1β Disminución de la adiponectina Interfiere la inducción de tolerancia a la glucosa Aumento de la adipogénesis Acumulación de lípidos en adipocitos y hepatocitos Aumento del estrés oxidativo Disminución de la capacidad antioxidante</p>
Ftalatos	<p>Aumento de la peroxidación de lípidos Aumento del estrés oxidativo Interferencia con el receptor de insulina Inducción de tolerancia a la glucosa alterada Reducción de la oxidación de la glucosa</p>
Dioxinas	<p>Iniciación de esteatosis, fibrosis periportal, abombamiento hepatocelular, dilataciones sinusoidales, células de kupffer activadas. Lípidos y lipoproteínas anormales Incremento de TNF-α, IL-1β y TGF- β Disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa Disminución de la caderina endotelial vascular hepática Inducción de tolerancia a la glucosa alterada Inducción de la expresión hepática de CD36 Disminución de la regulación de la subunidad β del receptor de insulina, IRS1 y Glut-4 Incremento de la movilización de la grasa periférica y de la captación de ácidos grasos libres (FFAs) hepáticos. Disminución de la β-oxidación de los FFAs Aumento del estrés oxidativo Disminución de la capacidad antioxidante Inducción de apoptosis</p>
Otros contaminantes orgánicos persistentes	<p>Inducción de la tolerancia a la glucosa alterada Reducción de la capacidad antioxidante Aumento del estrés oxidativo Aumento de la peroxidación de lípidos Introducción de esteatosis, inflamación, granulomas de lípidos y fibrosis portal Aumento de TNF-α, IL-10 e interferón λ Incremento de la proteína-1 quimiotractante de monocitos y quimiotractante de queratinocitos-1. Reducción de la adiponectina Disminución de la regulación de la haptoglobulina hepática y de la proteína de unión a los ácidos grasos. Alteración de la función de las mitocondrias</p>

Estabilidad de los DEs en el medio ambiente

Los DEs pueden encontrarse prácticamente en todas partes en el medio ambiente, como en el agua, el aire, el suelo y los sedimentos. La exposición a los DEs se produce por la actividad industrial, el uso de productos para el cuidado personal y doméstico y el consumo de alimentos y de agua contaminados. El uso de medicamentos, así como de equipos y dispositivos médicos también pueden

ser mediadores de la exposición a DEs ⁽¹⁶⁾. Además, los productos químicos tienen una alta vida media, por lo que pueden persistir en el medio ambiente durante muchos años, a lo que debemos sumar que pequeñas cantidades pueden resultar peligrosas. De ahí la importancia de tratar de eliminarlos completamente. En tal sentido se está tratando de desarrollar técnicas que permitan la consecución de ese objetivo. En diferentes estudios se ha observado que la oxidación por ozono, cloro, TiO₂ y el

permanganato de potasio pueden descomponer eficientemente los DEs. Una degradación completa (>90 %) de etinilestradiol en el lago de Zurich se obtuvo con permanganato de potasio ⁽⁶⁾. Debido a estos exitosos enfoques mediante el empleo de la oxidación, la ciencia se está planteando utilizar el proceso de oxidación mediante los rayos ultravioleta para conseguir la degradación de los DEs ⁽¹⁷⁾. Así que, como resultado de tales hallazgos, se considera que no esté muy lejos el día en que los DEs pudieran ser eliminados con éxito del medio ambiente.

Exposición humana a DEs

La exposición de los seres vivos a los DEs es universal, ya que se encuentran repartidos por todo el mundo como consecuencia de un empleo generalizado. Los DEs no persistentes pueden actuar durante cortos periodos de tiempo, en momentos críticos del desarrollo, desapareciendo del organismo con facilidad. Los DEs persistentes se acumulan en el organismo y pueden actuar a pesar de que la exposición no haya tenido lugar en el momento crítico. Contribuye a ello:

1. Su baja biodegradabilidad.
2. El transporte a otros lugares por el aire y el agua.
3. La bioacumulación en la cadena trófica.

Además, los compuestos acumulados en la grasa son transmitidos a la descendencia a través de la madre durante la gestación y después por la lactancia.

Los compuestos químicos que son DEs se encuentran presentes en ciertos productos de uso cotidiano: en el revestimiento de las latas de conserva; en el plástico con el que están fabricados los biberones; en el espermicida que llevan incorporados los preservativos; en el producto que se usa como sellador blanco de los dientes; en algunos materiales de uso sanitario; detergentes industriales; filtros solares; cosméticos y pesticidas. La lista es interminable, lo que hace pensar que la exposición humana es masiva y universal.

Las formas de exposición y las vías de entrada de los contaminantes hormonales son muy diversas, pero debido a su acumulación en la cadena alimentaria, la vía digestiva es la principal ruta de exposición para el hombre. De diferentes observaciones se desprende que los adultos entran en contacto con los DEs principalmente a través de la ingestión de agua potable contaminada, carne, productos lácteos grasos y también por la inhalación de aire

contaminado. Los lactantes se contaminan con DEs por la lactancia materna, a través del contacto con productos para bebés y también por la inhalación de aire contaminado ⁽¹⁸⁾. Para la mayoría de los productos químicos descritos hay un patrón de incremento de la carga corporal con la edad. Lo más importante, sin embargo, son los periodos críticos frente a la exposición. Aunque las pautas de presentación de los efectos varían de una especie a otra y son específicas de cada sustancia química, pueden formularse los enunciados generales siguientes:

1. Los efectos de los contaminantes pueden ser distintos sobre el embrión, el feto, el organismo perinatal o el adulto, por lo que según la edad a la que se produce la exposición pueden derivarse diferentes consecuencias.
2. Los efectos se manifiestan con mayor frecuencia en la progenie que en el progenitor expuesto, e incluso pueden darse en generaciones siguientes. Recientes evidencias sugieren que el mecanismo de transmisión puede en algunos casos implicar a la línea germinal y no ser genómico.
3. El momento de la exposición en el organismo en desarrollo es decisivo para determinar el carácter, la gravedad y su evolución.
4. Aunque la exposición crítica tenga lugar durante el desarrollo embrionario, las manifestaciones pueden no ser evidentes hasta la madurez del individuo.
5. Los efectos derivados de los diferentes DEs pueden ser aditivos o incluso sinérgicos.
6. En ocasiones bajas dosis de DEs pueden ejercer unos efectos contraproducentes mayores que unas dosis elevadas.

DEs y enfermedad en el hombre (Figura 2)

De los comentarios que a continuación se presentarán, relacionados con las posibles alteraciones que los DEs pueden condicionar en los humanos, podría extraerse como conclusión más importante que todavía nos movemos en el mundo de las sospechas, que carecemos de pruebas concluyentes. Parece ser una reflexión acertada. Se hace necesaria una reorientación de la forma que se aborda este tema de los disruptores en la vertiente de correlacionar exposición/efecto, ya que los resultados seguirán siendo poco fructíferos si no se desarrollan nuevas técnicas de evaluación del efecto combinado de mezclas complejas. Sólo las aproximaciones multidisciplinarias, a diferentes niveles,

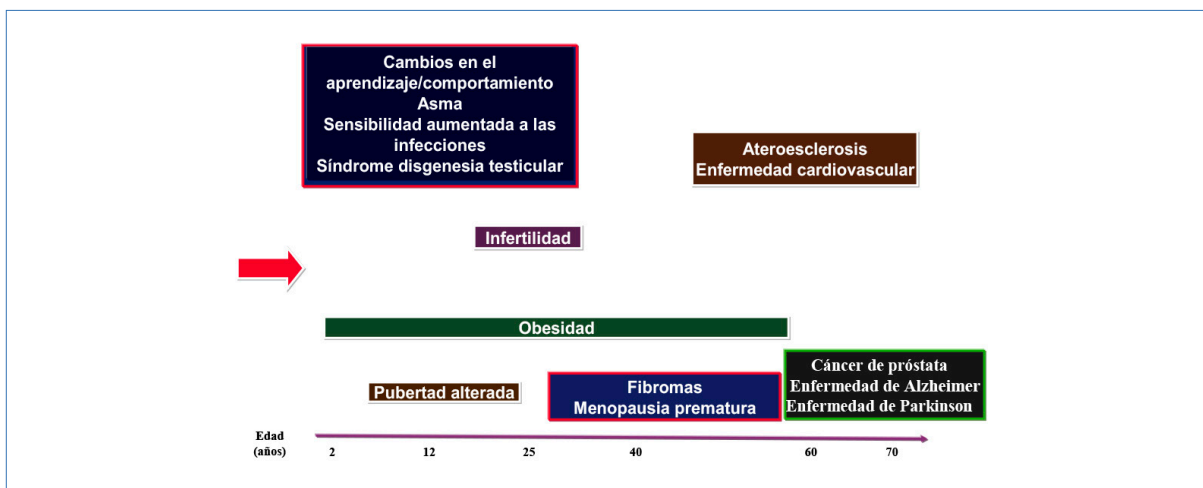


Figura 2. Algunos de los posibles efectos de la exposición temprana a disruptores (modificado de ref. 106).

podrán conducirnos a nuevas percepciones imposibles de vislumbrar desde puntos de vista limitados. Es cierto que se necesita de bastante tiempo antes de poder disponer de resultados concluyentes, pero, aun así, el conjunto de las evidencias sobre los DEs es muy alarmante como para que las autoridades civiles y políticas apliquen de inmediato el denominado principio de precaución ⁽¹⁹⁾.

En fecha todavía reciente apareció una exhaustiva revisión en la que se pone en evidencia la relación de toda una serie de alteraciones patológicas debidas a la acción de los DEs ⁽²⁰⁾ y más recientemente todavía un grupo de científicos y editores de importantes revistas destacan que existen miles de estudios publicados que han revelado los efectos de los DEs sobre la salud de la fauna en los animales de laboratorio y, además, que han mostrado las asociaciones de los DEs con diferentes alteraciones en los humanos ⁽²¹⁾. A partir de estudios epidemiológicos y experimentales se ha establecido que puede existir una relación entre varias enfermedades con la presencia en el ambiente de sustancias con capacidad de alterar los equilibrios hormonales, pero, en general, falta establecer el mecanismo concreto que pueda explicar los correspondientes cambios y el nivel de evidencia de tal relación es variable (Tabla 3). Dentro de los posibles trastornos que se han venido considerando ^(15,22,23) destacaremos los siguientes, a tenor de los conocimientos actuales.

1. Deterioro de la salud reproductiva humana:

- Mayor incidencia de criptorquidismo, hipospadias y otras alteraciones en el desarrollo del aparato genitourinario ^(22,24,25).
- Alteraciones de la fertilidad femenina ⁽²⁶⁾ y masculina ⁽²⁷⁾. Disminución de la calidad del espermatozoides ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

- Aumento de alteraciones del desarrollo sexual (adelanto de la presentación de la pubertad en las niñas, aumento de ginecomastia en los varones) y de enfermedades hormono-dependientes como la endometriosis ⁽³¹⁻³⁵⁾ y el ovario poliquístico ⁽³⁶⁻³⁸⁾. Recientemente se ha señalado que la exposición a químicos ambientales podría condicionar cambios en la acción molecular que podrían potencialmente modificar el desarrollo de la pubertad ⁽³⁹⁾.
- Aumento de la incidencia de tumores en órganos sexuales: mama, útero y ovarios; próstata y testículos ^(19,40,41).

Se ha sugerido que el incremento en la incidencia de cáncer de testículo, la pobre calidad seminal y el descenso en el conteo espermático en algunas regiones del mundo, el incremento en la frecuencia de criptorquidismo e hipospadias, junto con el aparente crecimiento en la demanda de reproducción asistida, no serían más que signos de un problema de salud, con una base patofisiológica común al que denominaron "síndrome de disgenesia testicular" ⁽⁴²⁾. Como posible etiología se sospecha de determinados factores ambientales y estilos de vida determinantes de una exposición a sustancias químicas con actividad hormonal ^(43,44).

2. Mayor frecuencia de abortos, bajo peso al nacer y malformaciones congénitas ⁽⁴⁵⁾.
3. Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central. Problemas de concentración y aprendizaje ⁽⁴⁶⁾. Se ha señalado la relación entre el autismo y la exposición prenatal a pesticidas ⁽⁴⁷⁾.
4. Alteración de los niveles de hormonas tiroideas ^(48,49).

Tabla 3. Algunos efectos reconocidos o sospechados de potenciales DEs ⁽⁶⁾.

Compuestos	Efectos adversos				
	Trastornos metabólicos	Neurodesarrollo, función tiroidea	Reproducción	Efectos cardiovasculares	Cáncer y otros
Pesticidas					
DDT*		Homeostasis de la tiroides (MP)	Función menstrual (P) Pérdida fetal temprana (S)		Cáncer de mama (P), impactos ambientales
Organofosforados y pesticidas		Cambios en el desarrollo neurológico, en el espesor de la corteza, disminución del CI (MP)			
Triclosán	Aumento del IMC y de la circunferencia craneal (P)	Cambio del comportamiento neurológico (P)			(impactos ambientales)
Medicamentos					
Paracetamol			Criptorquidia, alteración de la función testicular (MP)		
DES* (embarazo)			Malformación uterina (C) Hipospadias (P)		Cáncer vaginal (C) Cáncer mama (MP)
Otros químicos					
Bisfenol A	Crecimiento y sobrepeso (MP)	Trastornos de ansiedad e hiperactividad (MP). Rendimiento de la memoria (P)	Proceso reproductivo (P)	Efectos sobre la función cardíaca (P)	Susceptibilidad al cáncer de mama y próstata (P/MP)
Benzofenonas					
DEHP (ftalato)		Función tiroidea modificada, menor CI (MP)	Criptorquidia y función testicular (MP)		
Retardadores de llama					
Retardadores de llama bromados (PBDEs)		Menor CI (MP) Riesgo de TDAH aumentado (MP)			
Retardadores de llama fosforilados		Homeostasis de la tiroides (C)	Reducción de la fertilidad masculina (S)		
Sustancias perfluoroalquiladas	Crecimiento (S)	Homeostasis de la tiroides para el PFOA y el PFOS (MP/C)			Cánceres de testículos y de riñón para PFOA (S)
Mercurio		Toxicidad para el desarrollo neurológico, menor CI (C)			
PCBs*		Función tiroidea modificada, menor CI (MP)	Reducción de la fertilidad (P)		
BDEs		Función tiroidea modificada, menor CI (MP)			

*Compuesto prohibido, al menos para su uso durante el embarazo. La letra indica el nivel de evidencia: C, cierta o casi cierta; MP, muy probable; P, probable; S, sospechosa. PBDE, retardadores de llama polibromados. CI, coeficiente de inteligencia.

5. Incremento de trastornos inmunitarios ⁽⁵⁰⁾.
6. Efectos sobre la relación de sexos. Se ha referido una disminución en la proporción de hombres con respecto a mujeres en las últimas décadas en varios países y también un significativo incremento en el nacimiento de niñas en el periodo posterior al accidente de Seveso por exposición a dioxinas ⁽⁵¹⁾. Aunque no se encontró una explicación para este fenómeno, se especula con la posibilidad de que pueda guardar relación con la exposición a compuestos xenoestrogénicos.
7. El aumento en la prevalencia de la obesidad y de la diabetes tipo 2 se ha relacionado con la exposición a compuestos disruptores endocrinos que podrían estar implicados en la diferenciación del adipocito y en los mecanismos implicados en la homeostasis del peso corporal ⁽⁵²⁻⁶⁰⁾ e incluso en la ingesta calórica en función del género ⁽⁶¹⁾. En Europa, en el año 2009, se puso en marcha el proyecto OBELIX, con el fin de valorar si la exposición a los DEs en los primeros años de la vida constituyen un factor de riesgo para la presentación de obesidad y trastornos metabólicos ⁽⁶²⁾.

Sustancias con efectos disruptores sobre el sistema endocrino

Entre las sustancias químicas con efectos disruptores sobre el sistema endocrino, 680 de ellas identificadas por la Unión Europea, figuran las siguientes.

Dioxinas

Estos productos químicos se generan de manera no intencional por la combustión incompleta, así como durante la fabricación de algunos plaguicidas, plásticos y cloro. Además, algunos tipos de reciclado de metales y blanqueo de pulpa y de papel pueden generar dioxinas. Numerosos estudios han documentado que la contaminación con dioxinas es habitual en piensos y alimentos. Las dioxinas se consideran como uno de los peores tóxicos fabricados por el hombre. En el año 2004, el candidato a la presidencia de Ucrania Viktor Yushchenko fue envenenado. Cuando salió del hospital, todo el mundo pudo ver su rostro desfigurado. Habían intentado matarle con dioxinas, la misma sustancia que ha aparecido en los pollos, los huevos y los cerdos en Alemania causando la alarma sanitaria en la Unión Europea y forzando el cierre de miles de granjas. Las dioxinas tienen elevada toxicidad y pueden provocar problemas de reproducción y desarrollo, afectar el sistema inmunitario, interferir con hormonas y, de ese modo, causar cáncer ⁽⁶³⁾.

Furanos

El furano puede encontrarse registrado con otros nombres como oxol, furfurano, óxido de divinileno. Estos compuestos se producen de forma no intencionada a partir de los mismos procesos que generan las dioxinas y se encuentran también en las mezclas comerciales de PCBs. Al igual que para las dioxinas, la principal vía de exposición es la ingestión de alimentos contaminados, sobre todo carne y productos lácteos.

Bifenilos policlorinados (PCBs)

Durante mucho tiempo se les consideró sustancias con grandes ventajas y tuvieron un gran número de aplicaciones industriales, debido a su gran estabilidad química, elevado punto de ebullición, difícil combustión y propiedades aislantes. Pero en los años 60 la comunidad científica dio las primeras voces de alarma sobre su peligrosidad, debido a su toxicidad ambiental y a su persistencia. La prohibición total para su utilización en sistemas abiertos como aceites lubricantes, materiales ignífugos, componentes de plaguicidas, pinturas, tintas, adhesivos, plásticos, etc., se produjo en Europa en el año 1976. Esta prohibición se hizo extensiva en el año 1985 a los sistemas cerrados como transformadores, condensadores, sistemas de transferencia de calor, equipos hidráulicos, etc. La única excepción fueron los PCBs empleados en sistemas cerrados en uso, en ese momento, que podrían seguir utilizándose hasta el final de su vida útil. En el año 1996 la Comisión Europea requirió a los estados miembros que estimasen las cantidades de PCBs aún existentes y que elaborasen planes para su eliminación, y se estableció el año 2010 como fecha límite para la desaparición completa de los PCBs. Se trata de unos contaminantes omnipresentes en el medio ambiente y se estima que pueden persistir en torno a los 40 años, siendo capaces de acumularse en la cadena alimentaria. Informes recientes revelan que los pescados grasos y los salmones de piscifactoría de Escocia contienen altos niveles. Se considera que pueden tener un efecto negativo sobre la salud humana mayor de lo previsto ⁽⁶⁴⁾. Pueden afectar a las funciones hormonales de la tiroides tanto en los animales como en los humanos, interferir en la síntesis de los esteroides gonadales y adrenales, perjudicando así el crecimiento y el desarrollo. Recientes estudios demuestran que compuestos pertenecientes a los PCBs incrementan la obesidad infantil en niños expuestos antes de su nacimiento ⁽⁶⁵⁾ y pueden aumentar el riesgo de padecer diabetes ^(66,67).

Bifenilos polibromados (PBB)

Se trata de compuestos químicos que se encuentran en plásticos, textiles, circuitos electrónicos,

etc., a los que se incorporan con el fin de reducir su inflamabilidad o para demorar la propagación de las llamas a lo largo y a través de su superficie. En comparación con los PCBs es poco lo que se conoce sobre sus posibles efectos sobre la salud de los humanos. La investigación continúa incrementándose y si los datos científicos confirman las primeras apreciaciones sobre su carácter tóxico y bioacumulativo, así como los datos sobre su presencia en la leche materna humana, estos compuestos, por su relevancia ambiental, podrían convertirse en "los PCBs del futuro."

Plaguicidas

España, dentro de la UE, es líder en la utilización de plaguicidas. Para el Ministerio de Consumo de nuestro país no se superarían en ningún caso los límites de seguridad alimentaria. De acuerdo a la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), dependiente del ministerio citado, el 41,69% de las frutas y verduras que consumimos tienen residuos de plaguicidas. En Europa se ha establecido como objetivo la reducción para el año 2030 del uso de plaguicidas en un 50%.

Lo cierto es que numerosos plaguicidas, pesticidas, fungicidas, insecticidas y otros productos químicos se emplean para optimizar la producción agrícola. Este tipo de contaminantes se caracterizan por la capacidad de actuar negativamente en nuestro organismo en dosis extraordinariamente bajas. Algunos como el DDT* (tal vez el más célebre de los contaminantes orgánicos persistentes, utilizado durante la Segunda Guerra Mundial para proteger a los soldados y civiles del paludismo, el tifus y otras enfermedades propagadas por los insectos), el endosulfán y el lindano, ya han sido prohibidos. A pesar de ello, siguen encontrándose niveles significativos en sangre, lo que pone en evidencia la alta persistencia de estos compuestos en el medio natural. Merece una mención aparte el endosulfán, de amplio uso en la agricultura española y en Latinoamérica, a pesar de estar prohibido en numerosos países. Se encuadra dentro de los pesticidas estrogénicos con capacidad disruptora endocrina. Su presencia medioambiental es muy importante.

En un estudio epidemiológico transversal, todavía reciente, realizado en 116 hombres jóvenes que habitaban en áreas endémicas de malaria en Chiapas (México), en donde el DDT había sido pulverizado hasta el año 2000, la concentración plasmática de p,p'-DDE, que se utilizó como parámetro de exposición al DDT, mostró unos valores 100 veces mayores a los referidos en poblaciones no expuestas⁽⁶⁸⁾. El análisis del esperma permitió poner en evidencia la alteración de varios parámetros que se correlacionaban de forma positiva con las concentraciones

de p,p'-DDE, tales como una disminución del porcentaje de espermatozoides móviles y de espermatozoides con defectos morfológicos en su cola, además de defectos genéticos. Se trata del primer estudio epidemiológico que demuestra el efecto a la exposición no ocupacional del DDT.

El clorpirifós -y el metilclorpirifós- es un plaguicida usado en la agricultura mundial desde 1965 y el más utilizado en España. La Comisión Europea, 55 años después, va a prohibirlo por la amenaza que representa para los seres vivos, por lo que a partir de junio de 2020 no se podrá comercializar en la UE.

Aunque para la población en general, en cuanto consumidora de productos agrícolas, los riesgos de sufrir consecuencias en su salud por el uso de plaguicidas son muy bajos, siempre que las condiciones de aplicación y eliminación de residuos hayan sido cumplidas correctamente, para los obreros de su manufactura, transporte y aplicación, así como para los agricultores, sobre todo del tercer mundo y de cultivos intensivos, el riesgo es muy grande (EPA). Diferentes estudios demuestran una posible relación de los plaguicidas con cáncer, alteraciones del desarrollo neurológico, efectos reproductivos y otros trastornos relacionados con la salud. Se ha comunicado que de los 287 pesticidas que se comercializan actualmente, 101 afectan a la señalización de la tiroides en algún nivel⁽⁶⁹⁾. Otros 97 mostraron efectos neurotóxicos. De particular preocupación es lo relacionado con el clorpirifós, ya que la exposición durante el embarazo se ha asociado con la pérdida de coeficiente de inteligencia, el adelgazamiento de la corteza cerebral y el aumento del riesgo de enfermedades del desarrollo neurológico, tales como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y los trastornos del espectro autista. A finales de 2018 se reveló que los documentos sobre el clorpirifós presentados por el fabricante a las autoridades reguladoras habían subestimado los efectos de la exposición en lo que se refería a los parámetros cerebrales⁽⁷⁰⁾. También se dispone de resultados que sugieren firmemente que los pesticidas pueden iniciar la progresión de la patología de la enfermedad de Parkinson⁽⁷¹⁾.

Ftalatos

Compuestos químicos derivados del ácido ftálico, empleados para añadir flexibilidad a los plásticos⁽⁷²⁾ (Tabla 4). Se hallan en juguetes infantiles, suelos, cosméticos y productos de belleza, envases de alimentos, plásticos, insecticidas, en el agua potable, en el polvo de las casas, en los peces y otros animales. Estos compuestos poseen actividad antiandrogénica *in vitro*, *in vivo* y en modelos animales, y también posibles acciones estrogénicas, por lo tan-

Tabla 4. Tipos de ftalatos.

Nombre	Abreviatura	Utilidades
Dietil ftalato	DEP	Perfumes, colonias, champús, lociones dermatológicas.
Dibutil ftalato	DBP	Cosméticos, tintes, insecticidas, plásticos, adhesivos...
Benzilbutil ftalato	BZBP	Cinturones, productos adhesivos, productos del automóvil.
Diciclohexil ftalato	DCHP	En laboratorios de investigación.
Di-2-etilhexil ftalato	DEHP	Juguetes de niños, envoltura de alimentos, productos de uso médico (bolsas, tubos...).
Diocil ftalato	DOP	Suelos de plástico, cubierta de libros.
Di-isononil ftalato	DINP	Mangueras de agua, suelas de zapatos, juguetes, materiales de construcción.

to, resulta verosímil que puedan afectar el desarrollo endocrino y del sistema reproductivo de los niños y de los fetos ⁽⁷³⁾. Existe una primera prueba experimental que demuestra que los ftalatos alteran el desarrollo del linaje de las células germinales y presentan un efecto deletéreo potencial sobre la fertilidad masculina en la vida adulta ⁽⁷⁴⁾. A lo anterior se ha ido sumando otra serie de posibles consecuencias, entre las que se encuentran el cambio en el momento del parto, alteraciones en los niveles de las hormonas infantiles, alteraciones en el neuro-comportamiento de los niños, la disminución en la calidad del semen, endometriosis y la relación con cáncer ⁽⁷⁵⁾. La prohibición que la Unión Europea promulgó en 1999 (luego en otros países) con carácter de urgencia sobre el empleo de ftalatos en los juguetes para bebés para estimular la dentición fue varias veces prorrogada.

Esta prohibición ha sido renovada y afectaría a ciertos ftalatos empleados para fabricar productos destinados a ser introducidos en la boca por niños menores de tres años. Con el aumento de las restricciones sobre determinados ftalatos, los restringidos están siendo sustituidos gradualmente por plastificantes no ftalatos. Entre ellos se encuentra el Di(isononil)ciclohexano-1,2-dicarboxilato (DINCH), sobre el que se ha informado de la preocupación por los posibles efectos adversos para la salud ⁽⁷⁶⁾.

Alquilfenoles

Antioxidantes presentes en el poliestireno modificado y en el cloruro de polivinilo (PVC), y como productos de la degradación de los detergentes. Un ejemplo es el p-nonilfenol. Los fabricantes añaden nonilfenoles al poliestireno y al PVC, como antioxidante para que estos plásticos sean más estables y menos frágiles. Un estudio descubrió que la industria de procesamiento y envasado de alimentos utilizaba PVC con alquilfenoles. Otro informaba del hallazgo de contaminación por nonilfenol en agua que había pasado por cañerías de PVC. La descomposi-

ción de sustancias químicas presentes en detergentes industriales, plaguicidas y productos para el cuidado personal puede dar origen asimismo a nonilfenol. Algunos alquilfenoles pueden comportarse como poderosos disruptores endocrinos, condicionando una potente acción estrogénica, y dañar el sistema inmunológico al afectar a los leucocitos ⁽⁷⁷⁾.

Bisfenol-A

Constituye uno de los agentes químicos de mayor prevalencia entre los productos comercializados en la actualidad. Está presente en empastes dentarios, cremas, en las resinas epoxi (las latas y contenedores metálicos se suelen revestir con epoxi para evitar que se oxiden), tuberías de aire acondicionado, biberones y diferentes recipientes plásticos (policarbonato). Dado que el bisfenol-A (BPA) puede emigrar del policarbonato cuando se encuentra expuesto a elevadas temperaturas, los alimentos acondicionados en recipientes de plástico pueden contaminarse ⁽⁷⁸⁾. Se considera que los mayores afectados serían los bebés, tanto en su etapa embrionaria como en la de lactancia, cuando las hormonas desempeñarían un papel decisivo. Sería en ese momento de la vida del niño cuando su madre le traspasaría, a través del cordón umbilical y de la leche, el bisfenol acumulado en su cuerpo. Desde este año 2011, los biberones en Europa han dejado de contener esta sustancia. Se ha señalado que, aunque los niveles de BPA sean mínimos, puede interferir en la función endocrina. Las acciones disruptoras del BPA irían más allá de la capacidad de mimetizar, amplificar o inhibir la actividad de los estrógenos endógenos ⁽⁷⁹⁾. Se ha encontrado una asociación positiva de niveles de BPA con una mayor prevalencia de enfermedades relacionadas con el desarrollo de los sistemas reproductivos, el cerebro, los procesos metabólicos que conducen a la diabetes de tipo 2 y la línea germinal masculina ⁽⁸⁰⁻⁸³⁾, la fertilidad femenina más recientemente ⁽⁸⁴⁾ y también en concentraciones nanomolares, su capacidad para suprimir la liberación de adiponectina

⁽⁸⁵⁾. Investigaciones recientes y cada vez más numerosas, relacionan a este agente con la obesidad ⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾. Es probable o se sospecha que existe una asociación con otros resultados, como la permeabilidad intestinal y el rendimiento de la memoria y el aprendizaje ⁽⁸⁹⁾.

Organotinas

Poseen una potente capacidad para interferir sobre el sistema endocrino. Se considera que podrían estimular la diferenciación del adipocito, contribuyendo así a una predisposición y/o mayor susceptibilidad a la obesidad ⁽⁹⁰⁾.

Parabenos

Los parabenos, o parabenes, son un tipo de compuesto químico utilizado habitualmente en las industrias de productos cosméticos y farmacéuticos. Actúan de manera efectiva como conservantes en muchos tipos de fórmulas químicas. Estos compuestos y sus sales son usados principalmente por sus propiedades bactericidas y fungicidas. Pueden ser encontrados en champús, cremas hidratantes, geles para el afeitado, lubricantes sexuales, medicamentos tópicos y parenterales, autobronceadores y dentífricos. También son utilizados como aditivos alimentarios. Hasta ahora se han realizado pocos estudios sobre sus efectos en los seres humanos. Se han sugerido efectos en el crecimiento posnatal de los varones, ya que en dos estudios los niveles maternos de parabenos se asocian con un aumento de peso a los tres años en los varones ^(91,92). En otros estudios epidemiológicos se han examinado los principales tipos de parabenos en las mujeres embarazadas y sus asociaciones con las hormonas tiroideas y reproductivas, lo que sugiere cambios en el caso de los metilos y butilparabenos ⁽⁹³⁾. Actualmente se han prohibido algunos parabenos en los cosméticos, y esto específicamente para su uso en la zona de los pañales de bebés y niños menores de tres años.

Medicamentos

El DES constituye el primer ejemplo de un medicamento con propiedades de alteración endocrina capaz de inducir graves efectos adversos para la salud (incluidas malformaciones congénitas y cáncer) tras una exposición intrauterina ⁽⁷⁾. Otro ejemplo pertinente es el del paracetamol (acetaminofén), que se utiliza ampliamente. Los analgésicos, incluidos el paracetamol y la aspirina, son los medicamentos de venta libre más vendidos, con una tendencia al alza en la Unión Europea desde el decenio de 1990 ⁽⁹⁴⁾. El paracetamol es el fármaco más utili-

zado por las mujeres embarazadas, que tienden a considerar que el paracetamol no condiciona efectos secundarios y que es seguro para su uso durante el embarazo. Las pruebas recientes ponen en tela de juicio esa creencia. El paracetamol atraviesa la placenta y llega al feto. Los estudios toxicológicos muestran que tiene propiedades antiandrogénicas. En modelos animales, la exposición gestacional al paracetamol se asocia con una reducción de la distancia anogenital en la descendencia masculina y la inhibición de la producción de testosterona, así como la interferencia con la producción de prostaglandinas. En algunos estudios epidemiológicos se informó de un posible aumento del riesgo de testículos no descendidos al nacer ^(94,95). Se ha informado de efectos adversos en el desarrollo de las niñas, incluso en el desarrollo del lenguaje ^(96,97). En tanto no se disponga de un mayor nivel de evidencia sobre su seguridad, se deben elaborar estrategias de educación sanitaria poblacional que garanticen la información suficiente y faciliten la búsqueda de alternativas que inviten al uso juicioso de este fármaco para regular su consumo durante el embarazo ⁽⁹⁸⁾. Las nuevas pruebas científicas suscitan preocupación con respecto a los efectos de otros analgésicos suaves, como por ejemplo el ibuprofeno, durante el embarazo ⁽⁶⁾. También se ha sugerido que la nistatina debería ser evaluada más a fondo en relación con la posible interrupción de la síntesis suprarrenal y androgénica ⁽⁹⁹⁾.

Necesidad de una sensibilización pública

Los DEs son uno de los principales tóxicos que causan diversas complicaciones de salud, afectando a la mayoría de los órganos del cuerpo humano. La Organización Mundial de la Salud, en su informe de 2012, ya nos alertó sobre la necesidad de una concienciación sobre la exposición no deseada a los productos químicos. En concreto, deberíamos centrar nuestra preocupación sobre las siguientes áreas ⁽⁵⁾:

1. El aumento de las enfermedades relacionadas con el sistema endocrino.
2. Aumento de la tasa global de cánceres relacionados con el sistema endocrino.
3. El aumento de la obesidad y la diabetes tipo 2 que se ha ido incrementando con el tiempo.
4. El riesgo de cáncer de próstata entre los trabajadores ocupacionales está aumentando debido a la gran cantidad de pesticidas, especialmente PCB y arsénico.
5. Las aguas residuales deben ser sometidas a un tratamiento de efluentes ya que sabemos que los DEs son compuestos estables con un

bajo grado de biodegradabilidad. Hay que promover que las industrias manufactureras de DEs tengan plantas de tratamiento de efluentes en sus plantas de fabricación.

6. Se debe de disponer de más datos epidemiológicos para interpretar con precisión el impacto de los DEs en la salud humana o en la prevalencia de enfermedades.
7. Los DEs que tienen un bajo grado de solubilidad en el agua son indicadoras de un alto grado de lipofilia, facilitando así su fácil entrada en el torrente sanguíneo ⁽¹⁰⁰⁾. Por lo tanto, se debería crear conciencia pública de manera más informada sobre el modo en el que estos productos químicos pueden causar rápidamente impactos toxicológicos en el cuerpo.
8. El tratamiento de la toxicidad de los DEs debe ser tal que la medicación se vincule competitivamente con el receptor responsable de su acción. Por ejemplo, el GPR30, un receptor transmembrana de siete dominios, puede utilizarse como tratamiento, ya que se ha comprobado que tiene una afinidad muy alta de unión con el bisfenol A, la genisteína, la zelizona y el nonilfenol ⁽¹⁰¹⁾. Se les puede hacer llegar sugerencias a los fabricantes de medicamentos sobre la posibilidad de preparar tratamientos optimizados para pacientes que sufran las consecuencias tóxicas de los DEs.
9. Resulta preciso abordar las cuestiones relacionadas con las causas ambientales relacionadas con las tendencias de las enfermedades endocrinas.
10. Las estrategias deben incluir el uso de los medios de comunicación, tanto impresos como electrónicos, a fin de llegar a la población de manera adecuada, con el propósito de aumentar la concienciación de la población respecto a los efectos nocivos de los DEs.
11. Actualmente, sólo en el caso de los cosméticos se informa a los consumidores sobre las sustancias químicas presentes en los productos que compran. Alguien que adquiere una bolsa de basura o una botella de plástico generalmente no puede saber si se ha añadido algún biocida a la bolsa o si la botella ha sido fabricada usando un DE. Incluso en los cosméticos la única información disponible corresponde a la lista de productos químicos utilizados, lo que implica que probablemente pocos consumidores sean capaces de averiguar si uno de los muchos productos químicos que los componen pudieran tratarse de un DE. Debería considerarse la posibilidad, mientras no se apliquen

reglamentaciones más efectivas que permitan minimizar la presencia de productos nocivos en los bienes de consumo, de definir una etiqueta que indique la presencia de un presunto DE ⁽⁶⁾.

Algunas recomendaciones

1. Entre los alimentos más contaminados estarían las frutas y verduras. Se debería priorizar el consumo de productos ecológicos. Es preferible consumir frutas y verduras frescas que congeladas. Antes de su consumo lavarlas exhaustivamente y, cuando sea posible, pelarlas.
2. Usar materiales inertes como el vidrio.
3. Usar fibras naturales.
4. Reducir el consumo de alimentos enlatados.
5. Reducir el consumo de precocinados.
6. Los alimentos frescos deben ser el pilar de la dieta y hay que evitar los procesados (con muchos ingredientes en su etiquetado). Cada vez que comemos alimentos altamente procesados, estamos expuestos a aditivos químicos, y - por las sustancias químicas que causan efectos tóxicos similares - esa exposición combinada puede aumentar el daño a nuestra salud.
7. Leer bien las etiquetas de los cosméticos y de los productos de limpieza.
8. No calentar alimentos en recipientes fabricados con bisfenol A.
9. Limitar el consumo de pescado azul de gran tamaño.
10. Dentro de lo posible, consumir carnes sin hormonas, pesticidas y fertilizantes.
11. Lavar las manos con frecuencia, ya que en la vida diaria nos exponemos a multitud de DEs.
12. Procurar evitar adherentes (teflón) en los utensilios de cocina (como sartenes). El problema no es el teflón mismo, sino un solvente llamado ácido perfluorooctanoico (PFOA) que se usa para fijar el antiadherente. La Unión Europea lo ha prohibido desde el año 2017, aunque en algunos casos específicos se ampliará hasta el 2023, y actualmente se pueden encontrar antiadherentes libres de PFOA.
13. Evitar el uso de insecticidas en la casa y alrededores.

14. Utilizar productos de higiene libres de parabenos. No abusar de las toallitas higiénicas.

Conclusión

Aunque es evidente que se generó mucha e importante información sobre los disruptores endocrinos en los últimos años, también es cierto que resulta por demás necesario poner en marcha más investigación focalizada al problema, que permita responder a las múltiples cuestiones que todavía se plantean. Hasta el presente nos movemos en un mundo de demasiadas hipótesis, de sesgos en la información al amparo de muy variados intereses (presiones comerciales, movimientos ecologistas, objetivos de los investigadores, etc.). Existe sin duda un problema, pero sin que tengamos seguridad todavía sobre la magnitud de las consecuencias. A pesar de los avances que se están realizando en muchos otros campos, la información relativa al de los DEs es todavía bastante limitada. El objetivo de los científicos debe estar representado por la detección de la sustancia, de su mecanismo de acción, la explicación de la relación dosis-efecto que aclare el vínculo causal entre la sustancia y la patología. Fenómenos como la bioacumulación y la herencia transgeneracional son claros obstáculos para la investigación y deben buscarse nuevas estrategias al respecto ⁽¹⁰²⁾. No se dispone de una evaluación debidamente documentada sobre la población expuesta y el nivel de toxicidad en el que podrían encontrarse ya ⁽⁵⁾, para lo que se necesita desarrollar métodos analíticos sensibles y selectivos ⁽¹⁰³⁾.

Se están desarrollando tecnologías asistidas por computadora que permitirán predecir la actividad de los DEs y evaluar los riesgos ambientales ⁽¹⁰⁴⁾. Lo cierto es que no es cuestión de esperar a ver lo que sucede. Aunque se realizaron algunos cambios de política, por ejemplo, la prohibición del DDT, etc, debe señalarse que éstos se hicieron después de mucho tiempo, cuando el daño ya estaba hecho. Con los datos de que ya disponemos, resulta evidente que tenemos la obligación de afrontar la situación, de lograr los cambios políticos necesarios que nos lleven a actuar en un plazo definido, de buscar la verdad, de asegurar un futuro sostenible para nuestros hijos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abreviaturas

BPA: bisfenol-A
DDT: 2,2-bis-(p-clorofenil)-1,1,1-tricloroetano
DE: disruptor endocrino
DEs: disruptores endocrinos.
DES: dietilestilbestrol
PBB: bifenilos polibromados
PCBs: bifenilos policlorinados
PVC: cloruro de polivinilo
TBT: tributiltin

Referencias Bibliográficas

1. Pombo M, Castro-Feijóo L. Endocrine disruptors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18 Suppl 1:1145-1155. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2005.18.s1.1145>.
2. PubMed 2020. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=endocrine disruptors](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=endocrine+disruptors).
3. Pombo M. Perturbadores endocrinos. *Rev Esp Pediatr* 2014;70:229-231.
4. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, et al. Research needs for the assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect* 1996;104:715-740. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.96104s4715>.
5. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015;40:241-258. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>.
6. Demeneix B, Slama R. Endocrine disruptors: from scientific evidence to human health protection. Policy Department for Citizens' Rights and Constitutional Affairs. PETI Committee of the European Parliament, 2019. <http://www.europarl.europa.eu/supporting-analyses>.
7. Swan SH. Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in humans. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 2000; 108: 793-804.
8. Rivas A, Granada A, Jiménez M, Olea F, Olea N. Exposición humana a disruptores endocrinos. *Ecosistemas (Monográfico)*, 2004; 13. <http://www.revistaecosistemas.net/articulo.asp?id=54>.

9. Bennetts H, Underwood E, Shier F. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Aust Vet J* 1946;22:2-12.
10. Woodward AR, Percival AF, Jennings M, Moore CM. Low clutch viability of American alligators of Lake Apopka. Florida. *Science* 1993;56:52-63.
11. Guillette L, Gross T, Gross D, Ronney A, Percival H. Gonad steroidogenesis in vitro from juvenile alligators obtained from contaminated or control lakes. *Environ Health Perspect* 1995; 103:31-36.
12. Lind PM, Milnes MR, Lundberg R, Bermúdez D, Orberg JA, Guillette LJ. Abnormal bone composition in female juvenile American alligators from a pesticide-polluted lake (Lake Apopka, Florida). *Environ Health Perspect* 2004; 112:359-362. .doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.6524>.
13. Barreiro R, Quintela M, Ruiz JM. TBT e imposex en Galicia: los efectos de un disruptor endocrino en poblaciones de gasterópodos marinos. *Ecosistemas (Monográfico)* 2004;13. <https://www.revistaecosistemas.net/index.php/ecosistemas/article/view/196>.
14. Somm E, Schwitzgebel WM, Toulotte A, et al. Perinatal exposure to bisphenol A alters early adipogenesis in the rat. *Environ Health Perspect* 2009;117:1549-1555. .doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.11342>.
15. De Coster, Nicolas van Larebeke. Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action. *J Environ Publ Health* 2012.doi: <https://doi.org/10.1155/2012/713696>.
16. Genco M, Anderson-Shaw L, Sargis RM. Unwitting accomplices: Endocrine disruptors confounding clinical care. *J Clin Endocr Metab* 2020.doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa358>.
17. Rosenfeldt EJ, Linden KG. Degradation of endocrine disrupting chemicals bisphenol A, ethinyl estradiol, and estradiol during UV photolysis and advanced oxidation processes. *Environ Sci Technol* 2004;38:5476-5483. .doi: <https://doi.org/10.1021/es035413p>.
18. Polyzos SA, Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, Mantzoros CS. The emerging role of endocrine disruptors in pathogenesis of insulin resistance: a concept implicating nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Mole Med* 2012;12:68-82.doi: <https://doi.org/10.2174/156652412798376161>.
19. Soto AM, Sonnenschein C. Disruptores endocrinos: una historia muy personal y con múltiples personalidades. *Gac Sanit* 2002;16:209-211.
20. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine- Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 2009;30:293-342. .doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>.
21. Gore AC, Balthazart J, Bikle D, Carpenter O, Crews D, Czernichow P, et al. Policy Decisions on Endocrine Disruptors Should Be Based on Science Across Disciplines: A Response to Dietrich et al. *Endocrinology*. 2013; 154: 3957-3960. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1854>.
22. WHO. Endocrine disrupters and child health. Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child health 2012. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75342/9789241503761_eng.pdf?sequence=1.
23. Kahn LG, PhilippatB, Nakayama SJ, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Endocrine-Disrupting Chemicals* 2020;8:703-718.doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30129-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30129-7).
24. Svechnikov K, Savchuk I, Morvan ML, Antignac JP, Bizec BL, Söder O. Phthalates exert multiple effects on Leydig cell steroidogenesis. *Horm Res Paediatr* 2016;86:253-263. .doi: <https://doi.org/10.1159/000440619>.
25. Toppari J, Rodprasert W, Koskenniemi JJ. Exposure variation and endocrine disruption of the male reproductive system. *Horm Res Paediatr* 2016;86:247-252. .doi: <https://doi.org/10.1159/000446436>.
26. Cabry R, Merviel P. The impact of endocrine disruptor chemicals on oocyte/embryo and clinical outcomes in IVF.*Endocr Connections* 2020;9:R134-R142.doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0135>.
27. Jeng HN. Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. *Public Health* 2014; 2: 55.doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00055>.
28. Schiffer C, Müller A, Egeberg DL, et al. Direct action of endocrine disrupting chemicals on human sperm. *EMBO Rep* 2014;15:758-765. .doi: <https://doi.org/10.15252/embr.201438869>.
29. Rehman S, Usman Z, Rehman S, et al. Endocrine Disrupting Chemicals and Impact on Male Reproductive Health *Transl Androl Urol*

- 2018;7:490-503.doi: <https://doi.org/10.21037/tau.2018.05.17>.
30. Ghayda RA, Williams PL, Chavarro JE, et al. Urinary bisphenol S concentrations: Potential predictors of and associations with semen quality parameters among men attending a fertility center. *Environment International* 2019; 131, 105050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105050>.
31. Deng F, Tao F, Liu D, Xu Y, Hao J, Sun Y, Su, P. Effects of growth environments and two environmental endocrine disruptors on children with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocr* 2012;166:803-809.doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0876>.
32. Deodati A, Sallemi A, Maranghi F, et al. Serum levels of polybrominated diphenyl ethers in girls with premature thelarche. *Horm Res Paediatr* 2016;86:233-239.doi: <https://doi.org/10.1159/000444586>. Epub 2016 Apr 2.
33. Bourguignon JP, Juul A, Franssen D, Fudvoye J, Pinson A, Parent AS. Contribution of the endocrine perspective in the evaluation of endocrine disrupting chemical effects: The case study of pubertal timing. *Horm Res Paediatr* 2016;86:221-232. .doi: <https://doi.org/10.1159/000442748>. Epub 2016 Jan 23.
34. Greenspan LC, Lee MM. Endocrine disruptors and pubertal timing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019;25:49-54. .doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000377>.
35. Lucaccioni L, Trevisani V, Marrozzini L, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Effects during Female Puberty: A Review of Current Evidence. *Int J Mol Sci* 2020;18:21:2078. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21062078>.
36. Akin L, Kendirci M, Narin F, et al. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatr* 2015;104:e171-e177.doi: <https://doi.org/10.1111/apa.12885>.
37. Akgül S, Sur,Ü, Düzçeker Y, et al. Bisphenol A and phthalate levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynec Endocr* 2019;35:1084-1087. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1630608>.
38. Akin L, Kendirci M, Narin F, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome: phthalates. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020.doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0037>.
39. Almstrup K, Frederiksen H, Andersson AM, Juul A. Levels of endocrine-disrupting chemicals are associated with changes in the peri-pubertal epigenome. *Endocr Connections* 2020;9: 845-857.doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0286>.
40. Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:363-370. .doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.87>.
41. Houston TJ, Ghosh R. Untangling the association between environmental endocrine disruptive chemicals and the etiology of male genitourinary cancers. *Biochem Pharmacol* 2020; 172:113743.doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113743>. Epub 2019 Dec 6.
42. Skakkebaek NE, Rajpert De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Human Reproduction* 2001;16:972-978.
43. Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 77-90.
44. Darbre PD. Endocrine Disruption and male reproductive health. En: *Endocrine Disruption and Human Health*. Academic Press,2015, pag 159-175.doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801139-3.00009-0>.
45. Krieg SA. Environmental exposure to endocrine-disrupting chemicals and miscarriage. *Fert Steril* 2016; 106:941-947.doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.043>.
46. Dalsagera L, Fage-Larsen B, Bilenberg N, Boye T, Grandjeana PG, Andersena HR. Maternal urinary concentrations of pyrethroid and chlorpyrifos metabolites and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in 2-4-year-old children from the Odense Child Cohort. *Environmental Research* 2019;176.doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108533>.
47. Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health* 2007; 115:1482-1489.doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.10168>.
48. Gutleb AC, Cambier S, Serchi T. Impact of endocrine disruptors on the thyroid hormone system. *Horm Res Paediatr* 2016;86:271-278.doi:

- <https://doi.org/10.1159/000443501>. Epub 2016 Jan 16.
49. Bilal B Mughal, Jean-Baptiste Fini and Barbara A Demeneix. Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocrine Connections* 2018; 7:160-186.doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0029>.
50. Nowak K, Jablonska E, Ratajczak-Wrona W. Immunomodulatory effects of synthetic endocrine disrupting chemicals on the development and functions of human immune cells. *Environ Int* 2019;125:350-364. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.078>. Epub 2019 Feb 8.
51. Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson Jr DG, Needham LL. Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 1996;348:828-829. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)65030-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)65030-1).
52. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Alter Complem Med* 2002; 8 185-192.doi: <https://doi.org/10.1089/107555302317371479>.
53. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Heindel JJ. Effects of endocrine disruptors on obesity. *Int J Androl* 2008;31:201-208. .doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00858.x>.
54. García-Mayor, RV, Larrañaga Vidal, A, Docet Caamaño, MF, Lafuente Giménez A. Disruptores endocrinos y obesidad: obesógenos. *Endocrinol Nutr* 2012;59:261-267. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2012.05.001>.
55. La Merrill M, Karey E, Moshier E, Lindtner C, La Frano MR, Newman JW, Buetner C. Perinatal Exposure of Mice to the Pesticide DDT Impairs Energy Expenditure and Metabolism in Adult Female Offspring. *PLoS ONE* 2014; 9(7): e103337. .doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103337>.
56. Ngwa EN, Kengne AP, Tiedeu-Atogho B, Mofomato EP, Sobngwi E. Persistent organic pollutants as risk factors for type 2 diabetes. *Diabet Metabol Syndr* 2015; 7:41.doi: <https://doi.org/10.15406/emij.2017.05.00138>.
57. Petrakis D, Vassilopoulou L, Mamoulakis C, et al. Endocrine Disruptors Leading to Obesity and Related Diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:1282.doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph14101282>.
58. Heindel JJ, Blumberg B. Environmental Obesogens: Mechanisms and Controversies. *An Rev Pharm Toxic* 2019;59:89-106.doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021304>.
59. Egusquiza RJ, Blumberg B. Environmental obesogens and their Impact on susceptibility to obesity: new mechanisms and chemicals. *Endocrinology* 2020;161.doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa024>.
60. Rotondo E, Chiarelli F. Endocrine-Disrupting Chemicals and Insulin Resistance in Children. *Biomedicines*. 2020 May 28;8(6):137. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8060137>.
61. Xu X, Tan L, Himi T, Sadamatsu M, Tsutsumi S, Akaike M, Kato N. Changed preference for sweet taste in adulthood induced by perinatal exposure to bisphenol A-A probable link to overweight and obesity. *Neurotoxicol Teratol* 2011;33:458-463. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.0>.
62. Legler J, Hamers T, van Eck M, et al. The OBE-LIX Project: early life exposure to endocrine disruptors and obesity. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(6 Suppl):1933S-1938S.
63. OMS. Las dioxinas y sus efectos en la salud humana. 2016. <https://www.who.int/es/newsroom/dioxins-and-their-effects-on-human-health>.
64. Castillo Rodríguez M, López Espinosa M, Begoña Olmos MJ, Olea Serrano N. Los PCBs salen de paseo. *Rev Salud Ambient* 2002;2:74-79.
65. Verhulst SL, Nelen V, Hond ED, et al. Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environ Health Perspect* 2009;117:122-126. .doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.0800003>.
66. Uemura H, Arisawa K, Hiyoshi M, et al. Associations of environmental exposure to dioxins with prevalent diabetes among general inhabitants in Japan. *Environ Res*. 2008;108:63-68. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.06.002>.
67. Mullerova D, Kopecky J, Matejkova D, et al. Negative association between plasma levels of adiponectin and polychlorinated biphenyl 153 in obese women under non- energy-restrictive regime. *Int J Obes* 2008;32:1875-1878.doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.169>. Epub 2008 Sep 30.
68. De Jager C, Farias P, Barraza-Villareal A, et al. Reduced seminal parameters associated with environmental DDT exposure and p,p'-DDE concentrations in men in Chiapas, Mexico: a

- cross-sectional study. *J Androl* 2006;27:16-27. doi: <https://doi.org/10.2164/jandrol.05121>.
69. EFSA. Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile¹, in *EFSA Journal* 2013;11:3293. www.efsa.europa.eu/efsajournal.
70. Mie A, Rudén C, Grandjean P. Safety of Safety Evaluation of Pesticides: developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl. *Environ Health*, 2018; 17: 77. doi: <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0421-y>.
71. Pan-Montojo F, Schwarz, M, Winkler, C, et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Scientific Reports* 2012;2:article number 898.
72. Ortega García J.A., Ferris I, Tortajada J, et al. Hospital sostenible (parte I. Exposición pediátrica a cloruro de polivinilo y ftalatos. Medidas preventivas. *Rev Esp Pediatr* 2002;58:251-266.
73. Sathyanarayana S. Phthalates and children's health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008;38:34-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2007.11.001>.
74. Lambrot R, Muczynski V, Lecureuil C, et al. Phthalates impair germ cell development in the human fetal testis in vitro without change in testosterone production. *Environ Health Perspect* 2009;117:32-37. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.11146>.
75. Serrano SE, Braun J, Trasande L, Dills R, Sathyanarayana S. Phthalates and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data. *Environ Health* 2014;13:43. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-13-43>.
76. Minguez-Alarcon L, Souter I, Chiu YH, et al. Earth Study Team. Urinary concentrations of cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid monohydroxy isononyl ester, a metabolite of the non-phthalate plasticizer di(isononyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH), and markers of ovarian response among women attending a fertility center. *Environ Res*, 2016;151: 595-600. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.08.012>.
77. Kochukov MY, Jeng YJ, Watson CS. Alkylphenol xenoestrogens with varying carbon chain lengths differentially and potently activate signaling and functional responses in GH3/B6/F10 somatomammotropes 2009;117:723-30. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.0800182>. Epub 2008 Dec 31.
78. Cao XL, Corriveau J. Migration of bisphenol A from polycarbonate baby and water bottles into water under severe conditions. *J Agric Food Chem* 2008;56:6378-6381. doi: <https://doi.org/10.1021/jf800870b>. Epub 2008 Jul 16.
79. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol* 2007;24:178-198. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.05.010>. Epub 2007 May 29.
80. Saal FS vom, Myers JP. Bisphenol A and risk of metabolic disorders. *JAMA* 2008;300:1353-1355. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.300.11.1353>.
81. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*, 2008;300:1303-1310. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.300.11.1303>. Epub 2008 Sep 16.
82. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive Toxicology* 2013;42:132-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.008>. Epub 2013 Aug 30.
83. Srivastava S, Gupta P, Chandolia A, Alam I. Bisphenol A: a threat to human health? *J Environ Health* 2015;77:20-26.
84. Pivonello C, Muscogiuri G, Nardone A, et al. Bisphenol A: an emerging threat to female fertility. *Reprod Biol Endocr* 2020;18:22. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0558-8>.
85. Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect* 2008;116:1642-1647. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.11537>.
86. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA* 2012;308:1113-1121. doi: <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11461>.
87. Bhandari R, Xiao J, Shankar A. Urinary bisphenol A and obesity in U.S. children. *Am J Epidemiol* 2013; 177:1263-70.
88. Li D-K, Miao M, Zhou Z, Wu C, Shi H. Urine Bisphenol-A Level in Relation to Obesity and Overweight in School-Age Children. *PLoS ONE* 2013; 8(6): e65399. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065399>.

89. Mhaouty-Kodja S, Belzunces LP, Canivenc MC, Schroeder H, Chevrier C, Pasquier E. Impairment of learning and memory performances induced by BPA: Evidences from the literature of a MoA mediated through an ED. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 475: 54-73. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.03.017>.
90. Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology* 2006; 147 (Suppl 6):S50-55.doi: <https://doi.org/10.1210/en.2005-1129>. Epub 2006 May 11.
91. Philippat C, Botton J, Calafat AM, et al. Prenatal Exposure to Phenols and Growth in Boys. *Epidemiology* 2014; 25: 625-635. .doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000132>.
92. Guo J, Wu C, Lu D, et al. Urinary paraben concentrations and their associations with anthropometric measures of children aged 3 years. *Environ Pollut* 2017;222:307-314. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.12.040>.
93. Aker AM, Watkins DJ, Johns LE, et al. Phenols and parabens in relation to reproductive and thyroid hormones in pregnant women. *Environ Res* 2016; 151:30-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.002>.
94. Kristensen DM, Mazaud-Guittot S, Gaudriault P, et al. Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat Rev Endocrinol*, 2016; 12: 381-93.doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.55>. Epub 2016 May 6.
95. Jegou B. Reproductive endocrinology: Paracetamol-induced endocrine disruption in human fetal testes. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11:453-4.
96. Bauer AZ, Kriebel D, Herbert MR, Bornehag CG, Swan SH. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. *Horm Behav* 2018; 101: 125-147. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.01.003>.
97. Bornehag CG, Reichenberg A, Hallerback MU, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and children's language development at 30 months. *Eur Psychiatry* 2018;51: 98-103. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.10.007>.
98. Castillo Barrio B, Bravo Laguna MC, Calle Fernández M, Pellicer Martínez A. Consumo de paracetamol durante la gestación. *An Pediatr* 2020;93:196-197.doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.12.016>.
99. Gujral J, Costin G, Khurana D, et al. Undervirilized male infant with in utero exposure to maternal use of high dose antifungal therapy. *Intern J Pediatr Endocr* 2020;16.doi: <https://doi.org/10.1186/s13633-020-00087-1>.
100. Safe S, Astroff B, Harris M, et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds as antioestrogens: characterization and mechanism of action. *Pharmacol Toxicol* 1991;69:400-409. .doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1991.tb01321.x>.
101. Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH et al. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;179:1-12. <http://www.idealibrary.com>.
102. Lauretta R, Sansone A, Sansone M, Romanelli F, Appetecchia M. Endocrine Disrupting chemicals: Effects on Endocrine glands. *Front. Endocrinol* 2019;10: 178.doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00178>.
103. Salgueiro-González N. Estudio de disruptores endocrinos en el medio ambiente. Tesis Doctoral, 2015. <http://hdl.handle.net/2183/15615>.
104. Schneider M, Pons JL, Labesse G, Bourguet W. In silico predictions of endocrine disruptors properties. *Endocrinology* 2019;160:2709-2716. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2019-00382>.
105. UNEP y WHO. United Nations Environment Programme and the World Health Organization, 2013. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals-2012. <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>.
106. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012. Geneva: WHO; 2013. <https://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>.