

Disruptores endocrinos y función tiroidea

Endocrine disruptors and thyroid function

Nicolás Olea¹

¹ Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. GRANADA. CIBER de Epidemiología y Salud Pública

Resumen

La exposición humana a contaminantes químicos con actividad hormonal, disruptores endocrinos, es un problema especialmente complejo por tratarse de una enorme variedad de compuestos químicos empleados en cualquiera de las actividades diarias. La exposición ocurre a relativamente bajas concentraciones de mezclas complejas y heterogéneas de sustancias que pueden interactuar entre sí y con las hormonas endógenas produciendo efectos antagonistas, aditivos y/o sinérgicos. Un ejemplo paradigmático del efecto combinado, o efecto cóctel, lo ha proporcionado el estudio de la disrupción endocrina tiroidea, especialmente en fases tempranas del desarrollo. A pesar de la evidencia de efectos adversos de los disruptores endocrinos en salud materno-infantil y en neurodesarrollo, actuando a bajas concentraciones, con efecto combinado y con curvas de dosis-respuesta no lineales y bifásicas, los estudios toxicológicos y epidemiológicos no han prestado la atención requerida hasta muy recientemente. Por esta razón, es bienvenida la aproximación holística al problema que publica Caporale *et al.* en Science 2022⁽⁹⁾, y que emplea una cohorte de seguimiento madre-hijo, los datos de

biomonitorización de la exposición química y los resultados de investigaciones moleculares y genéticas para ilustrar la complejidad del problema y dar pautas sobre la actuación preventiva que debe iluminar la regulación química en Europa.

Summary

Human exposure to environmental hormone-active chemicals, endocrine disruptors, is a complex problem because it involves a huge variety of chemical compounds used in many daily activities. In this way, individuals are exposed to relatively low levels of complex and heterogeneous mixtures of substances that can nevertheless interact with each other and with endogenous hormones to produce antagonistic, additive and/or synergistic effects. A paradigmatic example of the combined effect, or cocktail effect, has been provided by the study of thyroid endocrine disruption, especially in early stages of development. Despite the evidence of adverse effects of endocrine disruptors on maternal and child health and neurodevelopment, acting at low concentrations, with combined effects and with nonlinear and biphasic dose-response curves, toxicological and epidemiological studies have only very recently started to pay them the attention they require. For this reason, the holistic approach to the problem published by Caporale *et al.* in Science. 2022⁽⁹⁾, which employs a mother-child follow-up cohort, biomonitoring data on chemical exposure,

Correspondencia:

Nicolás Olea
Facultad de Medicina, Avda. Investigación 11,
18071 Granada.

and the results of molecular and genetic research, is a welcome contribution to illustrate the complexity of the problem. It also provides guidelines on preventive action that should illuminate chemical regulation in Europe.

Introducción

Los disruptores endocrinos son compuestos químicos que interfieren con la regulación hormonal y pueden originar trastornos graves en los individuos expuestos⁽¹⁾. Los seres humanos están expuestos de forma generalizada a muchos disruptores endocrinos de diferente estructura química y origen que acceden al organismo por diferentes vías, predominando la vía digestiva, sin descartar la respiratoria y la dérmica. Un caso particular es la vía parenteral, pero queda limitada a la exposición asociada a la práctica médica^(2,3).

La evidencia clinicoepidemiológica indica que la exposición en las primeras etapas de la vida a los disruptores endocrinos puede inducir cambios en el organismo que lo predisponen a una mayor susceptibilidad a las enfermedades a lo largo de la vida, incluidos los trastornos del neurodesarrollo^(4,5). Pero, a pesar de la información generada hasta el momento en el campo de la experimentación, la clínica y la epidemiología, la regulación de las sustancias químicas se basa fundamentalmente en la evaluación del riesgo de los compuestos químicos tomados uno a uno, sin que se tenga en consideración el efecto combinado de mezclas complejas, las cuales están fuera de cualquier consideración⁶. Esto es especialmente relevante si se tiene en cuenta que la exposición conjunta a múltiples compuestos puede estar asociada a resultados adversos para la salud incluso cuando las concentraciones de las sustancias químicas consideradas individualmente sean inferiores a la consideradas como preocupantes⁷. Además, atañe de forma particular a la regulación de la exposición a disruptores endocrinos, que queda francamente subestimada⁽⁸⁾.

Dentro de este contexto, Caporale *et al.*⁽⁹⁾, liderando un grupo colaborativo de investigadores clínicos, epidemiólogos, básicos y bioestadísticos, han publicado en la revista *Science* los resultados de un estudio multidisciplinar en que investigan de forma conjunta la exposición materna a mezclas precisas de disruptores endocrinos, los resultados de estas mezclas sobre la salud de los niños, las vías moleculares por las que presumiblemente actúan los contaminantes y la respuesta dosis/efecto para la mezcla de compuestos químicos preparada *ex profeso*. Se trata de un trabajo complejo en su ejecución e interpretación, pero que significa una aproximación muy novedosa a la evaluación de la

exposición humana a disruptores endocrinos, que se plantea de forma mucho más real y que traerá como consecuencia la mejora en el proceso de evaluación del riesgo químico que la sociedad europea tanto reclama. Bien merece la pena analizar en profundidad las diferentes premisas en que se fundamenta el trabajo reseñado, por lo que en esta publicación repasaremos los conceptos de disrupción endocrina, los compuestos químicos más habituales en la exposición maternoinfantil y el motivo para su selección en la mezcla experimental, el daño neurológico asociado, la experimentación *in vitro* e *in vivo*, y el papel de la disrupción de la función tiroidea en la consecución del daño.

De la cohorte a la molécula. Impactos adversos de las mezclas de disruptores endocrinos

A diferencia de los estudios que se centran en investigar el efecto disruptor de compuestos químicos individuales, Caporale *et al.*⁽⁹⁾ identifican diferentes compuestos disruptores endocrinos que se asocian con resultados adversos para el neurodesarrollo infantil y cuya presencia está demostrada en la sangre de las madres embarazadas. Para ello, emplean la cohorte Sweden Environmental Longitudinal Mother and Asthma and Allergy-SELMA⁽¹⁰⁾ y combinan los datos epidemiológicos con la información procurada por la toxicología experimental. El empleo de estas cohortes de nacimiento es cada vez más habitual, ya que están proporcionando información muy valiosa en estudios de seguimiento en los que se pretende establecer la relación entre exposición temprana y daño tardío; tal es el caso de los resultados publicados por la cohorte española Infancia y medioambiente, que ha proporcionado información muy valiosa durante los últimos años^(11,12).

Para la parte experimental, Caporale *et al.*⁽⁹⁾ prepararon una mezcla con contaminantes seleccionados de entre los compuestos químicos que se habían detectado en la sangre de las embarazadas y que se asociaron con trastornos en la iniciación del habla y el lenguaje de sus hijos, por ser este parámetro un indicador temprano de déficit de la función intelectual. En la cohorte SELMA, el retraso en el habla, medido a los 30 meses de edad, se asoció con la función cognitiva a los siete años⁽¹⁰⁾. La mezcla experimental que contenía bisfenol-A, ftalatos y compuestos perfluorados, todos ellos disruptores endocrinos bien conocidos, se ensayó primero en modelos *in vitro* que evalúan la regulación de genes específicos y la respuesta celular. Para ello, se emplearon células madre neurales primarias fetales humanas y organoides cerebrales tridimensionales diferenciados a partir de células madre pluripotentes humanas. El análisis transcriptómico mostró que la mezcla interfiere con las vías hormonales y des-

regula la expresión de los genes y las vías biológicas que están relacionadas con los trastornos del espectro autista. De forma particular, los genes recogidos en la base de datos de la Iniciativa de Investigación del Autismo de la Fundación Simons que resultaron afectados fueron, en los organoides, la subunidad α -2 del canal de sodio activado por voltaje SCN2A, que es esencial para la generación y la propagación de los potenciales de acción y cuyas mutaciones deterioran la función del canal; en los progenitores fetales, la glucoproteína transmembrana CD38, cuyas mutaciones y modelos de ratón *knock-out* han demostrado un papel causal en el trastorno autista. Estos resultados indican que la exposición a la mezcla de disruptores endocrinos coincide en blancos genéticos y vías de señalización biológica con lo observado en los trastornos del espectro autista⁽¹³⁾. En segundo lugar, se emplearon los modelos experimentales *in vivo* (*Xenopus laevis* y *Danio rerio*) estandarizados por la OCDE, que sirvieron para explorar las vías de señalización que pudieran ser alteradas por la mezcla experimental, y se encontró que la función tiroidea es clave para definir la vulnerabilidad, vinculándose la alteración tiroidea con los efectos del neurodesarrollo^(14,15). El test *Xenopus Eleutheroembryo Thyroid Assay* explora las hormonas tiroideas en varios niveles de complejidad –síntesis, transporte y metabolismo–. Los renacuajos transgénicos llevan incorporada una proteína verde fluorescente que responde a la triyodotironina. La triyodotironina produce sus efectos al unirse a los receptores específicos, principalmente a través del receptor α 1 de la hormona tiroidea (TR α 1), regulando la expresión de genes implicados en el neurodesarrollo que afectan a funciones como la migración neuronal, la inactivación de la hormona tiroidea o la expresión del morfógeno SHH. La exposición a la mezcla de disruptores endocrinos experimentales afectó a la señalización de las hormonas tiroideas y a la expresión de genes diana de respuesta temprana.

Por último, las estimaciones en la relación dosis-respuesta resultante en los ensayos de la mezcla se utilizaron para estimar la concentración sin efecto biológico, lo que le permitió identificar la proporción de madres de la cohorte SELMA que estaban expuestas a un cóctel de disruptores endocrinos asociado a un efecto adverso. De esta forma se estimó que más de la mitad de las embarazadas habían estado expuestas a niveles indeseables, con el consecuente riesgo para el neurodesarrollo de sus hijos. En definitiva, integrando las pruebas experimentales y epidemiológicas, se estableció la evidencia de un mecanismo plausible y su correlación con los efectos adversos en el neurodesarrollo asociados con el retraso del habla, objetivo de evaluación en el seguimiento clínico. Los resultados subrayan la necesidad de establecer este tipo de estudios, complejos, pero muy útiles, para tener en

consideración el efecto combinado de los disruptores endocrinos que en concentraciones individuales no se asociarían con un efecto adverso⁽⁹⁾.

Disrupción endocrina

Un gran número de las sustancias químicas de síntesis que se liberan al medio ambiente, así como algunas naturales, tienen efecto sobre el sistema endocrino en la especie humana y en especies animales⁽¹⁶⁾. En algunos casos se trata de compuestos bien conocidos por su capacidad para acumularse y persistir en las cadenas tróficas, como es el caso de los contaminantes orgánicos persistentes conocidos. Otras veces, sin embargo, se trata de contaminantes que parecen no acumularse en el organismo y son excretados con facilidad, aunque su presencia en el entorno (agua, aire, alimentos, utensilios) es tan frecuente que la exposición diaria está asegurada. Muchos de estos contaminantes presentan gran estabilidad e inercia para reaccionar químicamente, por lo que reúnen las características óptimas para haber sido, y ser, empleados en grandes cantidades y con gran libertad, sin especial protección medioambiental. En algunas ocasiones se trata de compuestos a los que los ensayos habituales de toxicidad no habían atribuido efecto tóxico importante, pero que, tras la implementación de nuevos test de ensayo, muestran una actividad hormonal llamativa. Este tipo de compuestos químicos son conocidos en España como disruptores endocrinos, nombre adoptado tras su definición en Estados Unidos por el grupo liderado por Theo Colborn y Pete Myers, y aceptado por consenso en la primera Conferencia Nacional de Disruptores Endocrinos celebrada en Granada en 1996⁽¹⁷⁾.

El término disruptor endocrino define, hoy en día, a un grupo de sustancias químicas de muy diferente origen, estructura y uso. Se trata de sustancias exógenas al organismo, ya sean naturales o sintéticas, que interfieren con la producción, la liberación, el transporte, el metabolismo, la unión, la acción biológica o la eliminación de las hormonas responsables del mantenimiento de la homeostasis interna y la regulación del crecimiento y desarrollo^(1,6,16).

Entre las alteraciones sobre la salud de distintas especies animales (peces, reptiles, pájaros, mamíferos), e incluso del ser humano, que han sido evidenciadas tras la exposición a este grupo de contaminantes se incluyen: disfunciones tiroideas, alteraciones en el crecimiento, aumento de la incidencia de problemas relacionados con el tracto reproductor masculino, disminución de la fertilidad, pérdida en la eficacia del apareamiento, anomalías del comportamiento, alteraciones metabólicas evidentes desde el nacimiento, desmasculinización, feminización y alteraciones del sistema inmune, e

incluso aumento en la incidencia de diferentes tipos de cáncer ⁽¹⁶⁾.

La hipótesis patógena subyacente explica que estas sustancias químicas se comportan como hormonas, alterando la homeostasis normal del sistema endocrino, o, lo que es lo mismo, produciendo un desequilibrio en el balance de estrógenos, andrógenos, progestágenos y hormonas tiroideas a través de mecanismos de acción diversos.

En general, estos compuestos químicos disruptores endocrinos no fueron diseñados como tales y forman parte de mezclas más complejas, es decir, que se emplean como materia prima para la fabricación de otras sustancias, preparados u objetos, que van desde su uso como pesticidas a componentes de cosméticos, pasando por la estructura de plásticos y otros materiales, lo que dificulta enormemente la identificación de las fuentes de exposición y su prevención ⁽¹⁹⁾. Como tales, pueden contener impurezas o ir acompañados de isómeros y congéneres, lo que hace muy difícil el estudio de su metabolismo y seguimiento a través de los ecosistemas y dentro de los seres vivos. Así, por ejemplo, en un preparado complejo, como es la formulación de un pesticida, no sólo se ha detectado actividad hormonal en los productos considerados activos, sino también en los productos 'inertes', como los agentes dispersantes que se pueden haber añadido en su formulación, o incluso en algunos de sus metabolitos.

La investigación de los efectos de los disruptores endocrinos está resultando mucho más compleja de lo que era previsible y ha desvelado determinados aspectos de la biología del desarrollo hasta ahora desconocidos. Estos compuestos, por ejemplo, son capaces de intervenir tanto en la morfogenia mamaria como durante la formación del aparato genital masculino y femenino o en el desarrollo cerebral, convirtiéndose en verdaderos retos del neurodesarrollo del recién nacido ^(4,19). Es precisamente durante el período en el que ocurre este desarrollo crítico de un individuo cuando la exposición a las hormonas ambientales puede determinar la aparición de efectos irreversibles, generalmente no manifestados hasta la edad adulta. Aunque sutiles, estos efectos pueden derivar en graves consecuencias para el individuo y para la población general.

Estas características particulares hacen a los disruptores endocrinos distintos a otros tóxicos medioambientales y condicionan cualquier aproximación a la relación de causalidad buscada entre exposición y enfermedad ⁽²⁰⁻²²⁾. Esta forma especial de toxicidad se debe a que:

a. el momento de la exposición es decisivo para determinar el carácter, la gravedad y la evolu-

ción posterior del efecto. Los efectos son distintos sobre el embrión, el feto, el organismo perinatal o el adulto. Si actúan durante un período crítico, como los estadios tempranos de la vida, caracterizados por una rápida diferenciación celular y organogenia, pueden producir lesiones irreversibles;

- b. los efectos pueden no aparecer en el momento de la exposición. El efecto puede no estar presente en el nacimiento y permanecer latente durante años, y evidenciarse en la madurez del individuo o en la descendencia en lugar de en los individuos expuestos, mostrándose en una segunda o una tercera generaciones;
- c. no existe un umbral de concentración preciso para el desarrollo del efecto toxicológico, ya que depende, en parte, del estado hormonal del individuo expuesto, o, lo que es lo mismo, de los niveles de las hormonas en ese individuo en el momento de la exposición. En cualquier caso, ese nivel de concentración efectiva es muy inferior al reconocido como límite de seguridad para otros aspectos toxicológicos distintos de la disrupción endocrina, dada la sensibilidad de los sistemas a los bajos niveles de hormonas; y
- d. es posible la acción combinada de los disruptores, que pueden dar lugar, al actuar conjuntamente, a un efecto paradójico, ya sea sinérgico, antagónico o simplemente aditivo.

La principal vía de entrada de estos contaminantes es, muy posiblemente, la digestiva, no sólo por el consumo de productos vegetales/animales contaminados, sobre todo con pesticidas y fitosanitarios, sino por la ingesta de productos de origen animal (concretamente de las partes más grasas de estos alimentos para el caso de los contaminantes liposolubles), por el empaquetado, procesado y preparación de los alimentos o por el agua de bebida, posible vehículo de contaminantes. Existen otras vías de exposición, como la respiratoria y la dérmica, a las que contribuyen mucho la contaminación ambiental exterior e interior y la cosmética, respectivamente ¹⁸.

Censo de disruptores endocrinos: bisfenoles, ftalatos y perfluorados

De los cerca de 144.000 compuestos químicos que la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA) tiene reconocidos como producidos por síntesis, no más de 1.500 parecen interactuar con los sistemas de control hormonal en los seres vivos ⁽²³⁾. No obstante, algunos de ellos tienen una gran aplicación en prácticas agroalimentarias y

en la producción de objetos de consumo, ya sean cosméticos o plásticos, por lo que la posibilidad de exposición humana es altamente probable. Del conjunto de disruptores endocrinos que se recogen en la [tabla 1](#), se han seleccionado para su descripción más detallada los que forman parte del cóctel fabricado ex profeso para la mezcla experimental del trabajo de Caporale ⁽⁹⁾. A continuación se presentan datos más concretos sobre nomenclatura y características de los bisfenoles, los ftalatos y los compuestos perfluorados.

Los ftalatos son un grupo de compuestos diésteres del ácido ftálico con alcoholes de cadena recta o ramificada que se utilizan generalmente como plastificantes para añadir flexibilidad a los productos de consumo hechos de plástico. Cada año se utilizan cerca de ocho millones de toneladas de ftalatos. Los ftalatos pueden ser de cadena larga, como los de bis(2-etilhexilo), de bencilbutilo y de diisononilo, o de cadena corta, como el de dietil y el de di-n-butilo. Los primeros se utilizan como aditivos del cloruro de polivinilo y están presentes en materiales de construcción, envases de alimentos y muchos otros productos de consumo. Los ftalatos de cadena corta se utilizan en adhesivos, cosméticos y productos de cuidado personal. Los ftalatos no están unidos químicamente al polímero plástico o a otras sustancias, por lo que pueden liberarse fácilmente en el aire o lixiviarse del plástico, lo que provoca la contaminación de los alimentos y del medio ambiente. Mientras que la vía digestiva se considera la principal fuente de exposición a los ftalatos de cadena larga, para los ftalatos de cadena corta son la vía inhalatoria y la dérmica las formas dominantes ⁽²⁴⁾. En 1999, la Unión Europea prohibió el uso de tres ftalatos (de bis(2-etilhexilo), dibutilo y bencilbutilo) en la fabricación de juguetes y artículos de puericultura ⁽²⁵⁾. En 2011, estos tres ftalatos y el de diisobutilo se añadieron a la lista de candidatos de REACH debido a su presunta toxicidad para la reproducción, y están bajo el punto de mira de los organismos reguladores debido a sus efectos sobre la función tiroidea y el desarrollo infantil ^(26,27), que buscan biomarcadores que ilustren sobre las vías de interferencia en la homeostasis interna ⁽²⁸⁾.

Los bisfenoles se utilizan en la fabricación de polímeros plásticos, como el policarbonato y las resinas epoxi, y como aditivos en otras aplicaciones. La dieta representa la principal fuente de exposición ²⁹. El bisfenol más conocido, producido y utilizado es el bisfenol A (BPA), cuya producción mundial en 2015 se estimó en 5,4 millones de toneladas. A pesar de que la actividad hormonal del BPA se conoce desde 1936, no es hasta muy recientemente que la ECHA lo ha clasificado como disruptor endocrino. Debido a la preocupación por los efectos sobre el neurodesarrollo ⁽³⁰⁻³³⁾ y otros efectos tóxicos vinculados al efecto hormonal ⁽³⁴⁻³⁷⁾, la Unión Europea

prohibió el BPA, primero en los biberones, en 2011, y más tarde se ha restringido su uso en el papel térmico. Pendiente está la decisión de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria de reducir la ingesta máxima permitida de BPA en un factor de 100.000 veces al pasar el nivel máximo permitido de 4 µg/kg de peso/día a 0,04 ng/kg de peso corporal/día. Esta medida tan drástica viene amparada por la evidencia de efectos adversos para los niveles de exposición que se pretenden reducir y que son superados por cerca del 80% de la población europea. La industria química ha puesto en el mercado sustitutos al BPA, como el bisfenol S y el bisfenol F, que, sin embargo, tienen propiedades similares al BPA y se sospecha que tienen una toxicidad parecida ^(38,39).

Las sustancias alquiladas perfluoradas y polifluoradas (PFAS) son sustancias químicas persistentes que suscitan preocupación por la salud en todo el mundo dada su ubicuidad ⁽⁴⁰⁾. Representan un grupo de más de 4.700 sustancias químicas de síntesis, y el ácido perfluorooctanoico y el ácido perfluorooctano sulfónico derivado son los dos más difundidos y estudiados de esta clase química. Las PFAS forman parte de una gran variedad de productos de consumo y aplicaciones industriales debido a propiedades químicas y físicas únicas, como la repelencia a la grasa y al agua, la resistencia a la temperatura y a otros productos químicos, y su capacidad tensoactiva. Las PFAS se han utilizado en espumas contra incendios, revestimientos metálicos antiadherentes, envases alimentarios, cosméticos, textiles, fotografía, cromados, plaguicidas y productos farmacéuticos. Las PFAS son de difícil degradación y se acumulan, a pesar de no ser lipofílicas, en los seres humanos, los animales y el medio ambiente, y se suman a la carga total de otros compuestos químicos persistentes a los que están expuestas las personas, aumentando el riesgo de efectos sobre la salud y, especialmente, los problemas del neurodesarrollo mediados por la disrupción de la actividad de las hormonas tiroideas ⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Aunque es necesaria más información, lo cierto es que gran parte de las revisiones llevadas a cabo coinciden en la preocupación de la exposición materno-infantil a PFAS y los efectos sobre la función tiroidea ⁽⁴⁴⁾.

Los disruptores endocrinos pueden interferir con el sistema de las hormonas tiroideas en cualquier nivel, desde la producción de las hormonas, la biodisponibilidad y la función, hasta la regulación de la retroalimentación hipotalámico-hipofisario-periférica, pasando por la síntesis, el almacenamiento y la secreción por parte de la tiroides, las proteínas de transporte del suero, la absorción por los transportadores transmembrana celulares, el metabolismo, la activación intracelular o la inactivación por desyodasas, la modulación de los receptores específi-

Tabla 1. Algunos ejemplos de grupos de compuestos químicos que actúan como disruptores endocrinos, incluyendo posibles fuentes de exposición humana.

Grupo de compuestos químicos disruptores endocrinos	Ejemplo de fuente de exposición	Alternativas, consejos y recomendaciones
Pesticidas organoclorados (antiguos, como el DDT)	Residuo ambiental y alimentario	Prevenir la exposición alimentaria a alimentos grasos: limitar el consumo de leche y grasas animales contaminadas
Pesticidas organofosforados y carbamatos (como el clorpirifós)	Agricultura intensiva	Optar por la producción ecológica
Antifúngicos en la agricultura (vinclozolina)	Vinos	Exigir su prohibición en los vinos
PCB	Transformadores eléctricos Aislantes eléctricos	Exigir la retirada definitiva de transformadores eléctricos antiguos y aislantes
PBB y PBDE	Retardantes del fuego en la electrónica	Exigir su prohibición en electrónica. Evitar plásticos reciclados
	Retardantes del fuego en los textiles	Exigir su prohibición en ropa y artículos manufacturados. Controlar los residuos en vertederos
	Retardantes del fuego en la gomaespuma	Eliminar estos materiales en el hogar: colchones y rellenos sofás
Perfluorados (PFOS, PFOA)	Recubrimientos en sartenes y utensilios de cocina	Restringir su uso y advertir de su empleo continuado. Comprar libre de PFOA
	Papel antigrasa en alimentos	Restringir su uso y advertir de su empleo continuado
BPA-policarbonato	Cedés, lentes, plásticos en la cocina, ordenadores, automóviles, cristalerías...	Exigir la regulación de su empleo y su eliminación incontrolada en los vertederos
	Biberones	Prohibidos en la Unión Europea en 2011. No emplear microondas. No verter agua hirviendo. Usar biberones de otros plásticos
BPA-resinas epoxi	Papel y cartón reciclados en envases alimentarios. Pegamentos	Exigir la regulación de la composición del papel reciclado y su rol en la economía circular
	Recubrimiento interior latas de conserva	Prohibidos en la Unión Europea en 2018 para niños menores de 3 años. Exigir la identificación de los envases. Revisada la ingesta máxima en febrero de 2022
BPA	Tiques de caja. Papel térmico	Prohibidos en la Unión Europea en 2020. Asegurar su retirada en los tiques
Ftalatos	Ablandador del plástico en chupetes y mordedores.	Controlar su prohibición en plásticos para la infancia
	Flexibilizador del PVC	Exigir PVC sin ftalatos
	Cosmética	Regular su uso y exigir la declaración de la composición porcentual en cosméticos
Parabenes	Cosmética	Regular su uso y exigir la declaración de la composición porcentual en cosméticos
	Alimentos preparados	Exigir su retirada. Optar por comida hecha en casa
Benzofenonas Canfenos Cinamatos	Filtros ultravioleta empleados en cosmética y envases de plástico	Regular su uso y exigir la declaración de la composición porcentual en cosméticos

BPA: bisfenol A; DDT: diclorodifeniltricloroetano; PBB: bifenilos polibromados; PCB: bifenilos policlorados; PBDE: éteres de polibromodifenilo; PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFOS: sulfonato de perfluorooctano; PVC: cloruro de polivinilo.

cos intracelulares o la eliminación metabólica de la hormona activa ⁽¹⁵⁾. Es decir, cualquier etapa de la acción hormonal tiroidea puede ser jaqueada por algún disruptor endocrino, por lo que la prevención de la exposición mediante medidas reguladoras más estrictas es una necesidad urgente.

Bibliografía

- Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, eds. State of the science of endocrine disrupting chemicals- 2012. Geneva: World Health Organization; 2013.
- Testai E, Hartemann P, Rodríguez-Farre E, Rastogi SC, Bustos J, Gundert-Remy U, Hensten A, et al; Ms Scientific Committee SCENIHR. The safety of the use of bisphenol A in medical devices. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 79: 106-7.
- Iribarne-Durán LM, Artacho-Cordón F, Peña-Caballero M, Molina-Molina JM, Jiménez-Díaz I, Vela-Soria F, et al. Presence of bisphenol A and parabens in a neonatal intensive care unit: an exploratory study of potential sources of exposure. *Environ Health Perspect* 2019; 127:117004.
- Colborn T. Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environ Health Perspect* 2004; 112, 944-9.
- Vilahur N, Fernández MF, Bustamante M, Ramos R, Fornis J, Ballester F, et al. In utero exposure to mixtures of xenoestrogens and child neuropsychological development. *Environ Res* 2014; 134: 98-104.
- Gore AC, Chappell VA, Fenton SA, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's second Scientific Statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2015; 36: e1-150.
- Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee D-H, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012; 3: 378-455.
- Kortenkamp A. Low dose mixture effects of endocrine disrupters and their implications for regulatory thresholds in chemical risk assessment. *Curr Opin Pharmacol* 2014; 19: 105-11.
- Caporale N, Leemans M, Birgersson L, Germain PL, Cheroni C, Borbély G, et al. From cohorts to molecules: adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science* 2022; 375: eabe8244.
- Bornehag CG, Moniruzzaman S, Larsson M, Lindström CB, Hasselgren M, Bodin A, et al. The SELMA study: a birth cohort study in Sweden following more than 2000 mother-child pairs. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26: 456-67.
- Fernandez MF, Sunyer J, Grimalt J, Rebagliato M, Ballester F, Ibarluzea J, et al. The Spanish Environment and Childhood Research Network (INMA study). *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210: 491-3.
- Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernández MF, Grimalt JO, Ibarluzea J, et al; INMA Project. Cohort profile: the INMA –Infancia y Medio Ambiente (Environment and Childhood)– Project. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 930-40.
- Cheroni C, Caporale N, Testa G. Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: contributions, convergences, and interactions in ASD developmental pathophysiology. *Mol Autism* 2020; 11: 69.
- Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; 19: 511-9.
- Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355: 240-8.
- Demeneix B, Slama R. Endocrine disruptors: from scientific evidence to human health protection. Policy Department for Citizens' Rights and Constitutional Affairs Directorate General for Internal Policies of the Union PE 608.866-March 2019.
- Olea N, Olea-Serrano MF. Oestrogens and the environment. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5: 491-6.
- Olea N. Libérate de tóxicos. Guía para evitar los disruptores endocrinos. Barcelona: RBA; 2019.
- Birks L, Casas M, Garcia AM, Alexander J, Barros H, Bergström A, et al. Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and birth weight and length of gestation: a european meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1785-93.
- Pastor-Barriuso R, Fernández MF, Castaño-Vinyals G, Whelan D, Pérez-Gómez B, Llorca J, et al. Total effective xenoestrogen burden in serum

- samples and risk for breast cancer in a population-based multicase-control study in Spain. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1575-82.
21. Lopez-Espinosa MJ, Silva E, Granada A, Molina-Molina JM, Fernandez MF, Aguilar-Garduño C, et al. Assessment of the total effective xenoestrogen burden in extracts of human placentas. *Biomarkers* 2009; 14: 271-7.
 22. Vilahur N, Bustamante M, Byun HM, Fernandez MF, Santa Marina L, Basterrechea M, et al. Prenatal exposure to mixtures of xenoestrogens and repetitive element DNA methylation changes in human placenta. *Environ Int* 2014; 71: 81-7.
 23. European Chemicals Agency (ECHA). Candidate List of substances of very high concern for authorization. URL: www.echa.europa.eu/en/web/guest/candidate-list-table.
 24. Casas L, Fernández MF, Llop S, Guxens M, Ballesster F, Olea N, et al; INMA Project. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environ Int* 2011; 37: 858-66.
 25. Liroy PJ, Hauser R, Gennings C, Koch HM, Mirkes PE, Schwetz BA, et al. Assessment of phthalates/phthalate alternatives in children's toys and childcare articles: Review of the report including conclusions and recommendation of the Chronic Hazard Advisory Panel of the Consumer Product Safety Commission. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2015; 25: 343-53.
 26. Morgenstern R, Whyatt RM, Insel BJ, Calafat AM, Liu X, Rauh VA, et al. Factor-Litvak. Phthalates and thyroid function in preschool age children: sex specific associations. *Environ Int* 2017; 106: 11-8.
 27. Bornehag CG, Lindh C, Reichenberg A, Wikström S, Unenge Hallerback M, Evans SF, et al. Association of prenatal phthalate exposure with language development in early childhood. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 1169-76.
 28. Baken KA, Lambrechts N, Remy S, Mustieles V, Rodríguez-Carrillo A, Neophytou CM, et al. A strategy to validate a selection of human effect biomarkers using adverse outcome pathways: proof of concept for phthalates and reproductive effects. *Environ Res* 2019; 175: 235-56.
 29. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol* 2007; 24: 139-77.
 30. Mustieles V, Pérez-Lobato R, Olea N, Fernández MF. Bisphenol A: human exposure and neurobehavior. *Neurotoxicology* 2015; 49: 174-84.
 31. Perez-Lobato R, Mustieles V, Calvente I, Jimenez-Diaz I, Ramos R, Caballero-Casero N, et al. Exposure to bisphenol A and behavior in school-age children. *Neurotoxicology* 2016; 53: 12-9.
 32. Rodríguez-Carrillo A, Mustieles V, Pérez-Lobato R, Molina-Molina JM, Reina-Pérez I, Vela-Soria F, et al. Bisphenol A and cognitive function in school-age boys: is BPA predominantly related to behavior? *Neurotoxicology* 2019; 74: 162-71.
 33. Mustieles V, Rodríguez-Carrillo A, Vela-Soria F, D'Cruz SC, David A, Smagulova F, et al. BDNF as a potential mediator between childhood BPA exposure and behavioral function in adolescent boys from the INMA-Granada cohort. *Sci Total Environ* 2022; 10: 803: 150014.
 34. Mustieles V, Casas M, Ferrando-Marco P, Ocón-Hernández O, Reina-Pérez I, Rodríguez-Carrillo A, et al. Bisphenol A and adiposity measures in peripubertal boys from the INMA-Granada cohort. *Environ Res* 2019; 173: 443-51.
 35. Mustieles V, Ocón-Hernandez O, Mínguez-Alarcón L, Dávila-Arias C, Pérez-Lobato R, Calvente I, et al. Bisphenol A and reproductive hormones and cortisol in peripubertal boys: the INMA-Granada cohort. *Sci Total Environ* 2018; 618: 1046-53.
 36. Peinado FM, Lendínez I, Sotelo R, Iribarne-Durán LM, Fernández-Parra J, Vela-Soria F, et al. Association of urinary levels of bisphenols A, F, and S with endometriosis risk: preliminary results of the EndEA study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 1194.
 37. Salamanca-Fernández E, Rodríguez-Barranco M, Amiano P, Delfrade J, Chirlaque MD, Colorado S, et al. Bisphenol-A exposure and risk of breast and prostate cancer in the Spanish European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Environ Health* 2021; 20: 88.
 38. Molina-Molina JM, Amaya E, Grimaldi M, Sáenz JM, Real M, Fernández MF, et al. In vitro study on the agonistic and antagonistic activities of bisphenol-S and other bisphenol-A congeners and derivatives via nuclear receptors. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 272: 127-36.

39. Mustieles V, D'Cruz SC, Couderq S, Rodríguez-Carrillo A, Fini J-B, Hofer T, et al. Bisphenol A and its analogues: a comprehensive review to identify and prioritize effect biomarkers for human biomonitoring. *Environ Int* 2020; 144: 105811.
40. Serrano L, Iribarne-Durán LM, Suárez B, Artacho-Cordón F, Vela-Soria F, Peña-Caballero M, et al. Concentrations of perfluoroalkyl substances in donor breast milk in Southern Spain and their potential determinants. *Int J Hyg Environ Health* 2021; 236: 113796.
41. Freire C, López-Espinosa MJ, Fernández M, Molina-Molina JM, Prada R, Olea N. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and TSH status in newborns from Southern Spain. *Sci Total Environ* 2011; 409: 3281-7.
42. Freire C, Ramos R, Amaya E, Fernández MF, Santiago-Fernández P, Lopez-Espinosa MJ, et al. Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 901-9.
43. Ramos R, Freire C, Julvez J, Fernández MF, García-Esteban R, Torrent M, et al. Association of ADHD symptoms and social competence with cognitive status in preschoolers. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013; 22: 153-64.
44. Ballesteros V, Costa O, Iñiguez C, Fletcher T, Ballester F, Lopez-Espinosa MJ. Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies. *Environ Int* 2017; 99: 15-28.