

“Los efectos de la exposición a disruptores endocrinos”

“The effects of exposure to endocrine disruptors”



María Lucía Jaén Díaz

**Carlos Denia Navarro
Ángela García Piquer**



Acréditi Formación s.l.

C/Diego Velázquez, nº 3

C.P. 26007 La Rioja

e-mail: editorial@acreditiformacion.com

www.acreditiformacion.com

www.publicacionescientificas.es

Reservados todos los derechos

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de la Editorial.

El contenido de este libro

es responsabilidad exclusiva de los autores.

La editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

ISBN: 978-84-10042-43-8

RESUMEN

Los disruptores endocrinos son sustancias químicas sintéticas y naturales que pueden alterar el funcionamiento normal del sistema endocrino, interfiriendo con la producción, liberación, transporte, metabolismo o eliminación de hormonas. Estas son mensajeros químicos encargados de regular muchas de las funciones biológicas importantes del organismo, incluyendo el crecimiento y desarrollo, reproducción, metabolismo, respuesta al estrés y la función inmunológica. Por tanto, si estos disruptores endocrinos alteran la función hormonal pueden causar efectos perjudiciales para la salud humana y la de otros organismos. La actual evidencia científica vincula a los disruptores endocrinos con una gran variedad de enfermedades y disfunciones. La etapa de exposición también tiene gran importancia, existiendo periodos de máxima vulnerabilidad como son el desarrollo fetal y la primera infancia, causando daños para la salud a largo plazo.

El objetivo principal de esta revisión es contextualizar los problemas de salud derivados de las exposiciones a los disruptores endocrinos. Para

ello se ha realizado una revisión narrativa basada en un amplio estudio de la bibliografía actual sobre el tema a tratar.

Entre los disruptores endocrinos más frecuentes y estudiados encontramos el bisfenol-A y los ftalatos, que tienen como principal fuente de exposición los alimentos y cuya vía de entrada es la digestiva. Estas exposiciones se relacionan con diversos efectos nocivos para la salud mediados por hormonas afectando a numerosos sistemas e incluso de forma transgeneracional. La prevención de riesgos supone un verdadero reto debido a sus particularidades toxicológicas, ya que pueden actuar a bajas dosis y de forma combinada, producir efectos en la descendencia y tener largos periodos de latencia, debiendo tomar precauciones de forma individual y colectiva. Por lo que se concluye que existe relación entre la exposición a disruptores endocrinos y diversas patologías del organismo.

PALABRAS CLAVE

Disruptor endocrino. Alteración hormonal.
Microbiota intestinal. Cáncer. Transferencia placentaria. Enfermería.

ABSTRACT

Endocrine disruptors are synthetic and natural chemical substances that can disrupt the normal functioning of the endocrine system, interfering with the production, release, transport, metabolism, or elimination of hormones. Hormones are chemical messengers responsible for regulating many important biological functions in the body, including growth and development, reproduction, metabolism, stress response, and immune function. Therefore, if these endocrine disruptors alter hormonal function, they can cause detrimental effects on human health and the health of other organisms. Current scientific evidence links endocrine disruptors to a wide variety of diseases and dysfunctions. The stage of exposure is also of great importance, with periods of maximum vulnerability such as fetal development and early childhood, causing long-term health damage.

The main objective of this review is to contextualize the health diseases associated from exposure to endocrine disruptors. To achieve this, a narrative review based on an extensive research of current literature on the topic has been conducted.

Among the most frequent and studied endocrine disruptors are bisphenol-A and phthalates, which have food as their main source of exposure and enter the body through digestion. These exposures are related to various harmful effects on health mediated by hormones, affecting numerous systems and even transgenerationally. Risk prevention poses a real challenge due to their toxicological peculiarities, as they can act at low doses and in combination, produce effects in offspring, and have long latency periods, requiring individual and collective precautions. Therefore, it is concluded that there is a relationship between exposure to endocrine disruptors and various pathologies of the body.

KEYWORDS

Endocrine disruptor. Hormonal alteration. Gut microbiota. Cancer. Placental transfer. Nursing.

ABREVIATURAS

DE	Disruptor Endocrino
PFC	Perfluorocarburos o Compuestos Perfluorados
COP	Contaminante Orgánico Persistente
AP	Atención Primaria
DES	Dietilestilbestrol
DDT	Dicloro Difenil Tricloroetano
UE	Unión Europea
PCB	Bifenilo policlorinado
BFR	Retardantes de llama bromados
BPA	Bisfenol-A
TBT	Tributiltin
PET	Tereftalato polietilo
PVC	Cloruro de polivinilo
SNC	Sistema Nervioso Central
TBPA	Tetrabromobisfenol-A

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	9
2. OBJETIVOS	16
3. METODOLOGÍA	17
4. DESARROLLO	22
• 4.1. Caracterización	22
• 4.1.1. Características generales	22
• 4.1.2. Generaciones	24
• 4.1.3. Fuentes de contacto	26
• 4.1.4. Efecto cóctel	30
• 4.1.5. Bioacumulación	32
• 4.2. Perspectiva de salud: efectos nocivos	33
• 4.2.1. Alimentación y microbiota obesógena	37
• 4.3. Perspectiva de género	40
• 4.4. Perspectiva sanitaria: educación, promoción y prevención	43
• 4.4.1. Métodos de prevención a la exposición	45
5. CONCLUSIONES	51
6. REPERCUSIONES	56
• 6.1. Repercusiones: Carlos Denia Navarro	56
• 6.2. Repercusiones: Ángela García Piquer	61
7. BIBLIOGRAFÍA	67

1. INTRODUCCIÓN

Cada año en España se produce un incremento del 2.5% en el ritmo de crecimiento de la incidencia del cáncer, según el informe publicado en 2022 por la Sociedad Española de Oncología Médica, superando los 280.000 casos diagnosticados. El motivo de dicho aumento anual no es exclusivamente atribuible al envejecimiento de la población española, ya que existen otro gran número de fuentes constatadas entre las que destacan las exposiciones. Cada vez es mayor la evidencia de cánceres ligados a estas últimas, entre los que predominan los de piel, intestinal, mama o próstata entre otros, todos ellos mediados por hormonas **(1)**.

El sistema endocrino es el encargado de coordinar el funcionamiento de diversos órganos, aparatos y sistemas, controlando funciones como el

crecimiento, el desarrollo, el metabolismo y la reproducción. Este control lo ejerce a través de hormonas que están estrechamente vinculadas al proceso de carcinogénesis en algunos tipos de cáncer. Sin embargo, este sistema, antes de llegar a provocar el desarrollo de un tumor maligno, ha sufrido procesos de desregulación causantes de déficits funcionales, hipotiroidismo, hipovitaminosis D, obesidad, diabetes, déficit de atención, hiperactividad, infertilidad y un sinfín más, reflejando así que el correcto funcionamiento del organismo humano depende en gran medida de este sistema hormonal **(2)**.

Dicho funcionamiento se define en parte por nuestros genes heredados, es decir, nuestra dotación genética y de los procesos que regulan su expresión, influidos estos últimos por el ambiente que nos rodea entre otros factores. Se denomina ambioma al conjunto de elementos no genéticos, cambiantes, que rodean al individuo y que, junto al

genoma, conforman el desarrollo y construcción del ser humano, de su salud y su enfermedad. En este medio ambiente los disruptores endocrinos son responsables de un inconmensurable número de alteraciones del sistema endocrino **(3)**.

Según la Comisión Europea de Medio Ambiente: "*un disruptor endocrino es una sustancia o mezcla exógena que altera las funciones del sistema endocrino y, en consecuencia, provoca efectos adversos para la salud en un organismo intacto, su descendencia o poblaciones*" **(4)**.

Aparentemente sus orígenes destacables se remontan a la Segunda Revolución Industrial, entre 1870 y 1914 en los países europeos más desarrollados, etapa en la que tuvo lugar el inicio de su producción y exposición masiva. Estamos hablando de sustancias de uso cotidiano que incluyen en su composición policarbonato, poliestireno o resinas epoxídicas y forman parte de gran cantidad de productos como el plástico del

interior de latas de conserva, biberones, empaquetado plástico de muchos alimentos, botellas de agua o los tickets de la compra, por citar solo algunos ejemplos de uso muy frecuente. Otra fuente importante es la agricultura actual, destacando España como mayor consumidor de pesticidas de Europa debido a su alta producción agrícola, fumigándose anualmente alrededor de 80 mil toneladas de plaguicidas en nuestras cosechas y medio ambiente en general, con sus correspondientes sustancias tóxicas que contaminan la flora, fauna, aire, suelo y a nosotros mismos. Pero sin duda, el mayor reto actual se presenta con el grupo de los compuestos perfluorados (PFCs), que se acumulan en el organismo, concretamente en el tejido adiposo, siendo de difícil metabolismo y por ello presentan un perfil de resistencia mucho mayor, considerándose contaminantes orgánicos persistentes (COPs) **(5,6)**.

Desde el punto de su solubilidad, debido a la capacidad de almacenarse en los adipocitos, el género femenino presenta mayor riesgo por su mayor porcentaje de grasa corporal de forma anatómica. Además, otro aspecto a destacar es que las mujeres no solo están en el blanco de la exposición, sino que son el vector de transmisión a su descendencia en las fases más críticas del desarrollo, es decir, embrión, feto y pequeña infancia o lactancia. Se expone de esta manera la herencia epigenética transgeneracional entendida, según el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano, como: *“El estudio de los cambios en la función de los genes que son hereditarios y que no se pueden atribuir a alteraciones de la secuencia de ADN, pudiendo tener modificaciones químicas que cambian el nivel en el que los genes se activan y se desactivan. Ciertas modificaciones epigenéticas se pueden transmitir de la célula progenitora a la célula hija durante la división celular o de una*

generación siguiente. El conjunto de todos los cambios epigenéticos de un genoma se llama epigenoma” (7).

En base a lo mencionado anteriormente, los científicos vaticinan que “lo peor está por llegar”. La generación de nuestros padres y abuelos vivió la exposición constante entre 1950 y los 2000. Sin embargo, es la generación Z quien ha estado expuesta desde la etapa más crítica de la vida, la fetal, y por ello comienzan a sufrir sus consecuencias pertinentes, entre las que cabe destacar, la problemática actual de la infertilidad globalizada en nuestro país y cánceres a edades tempranas **(8)**.

En este contexto, esta revisión pretende contextualizar las consecuencias para la salud causadas por la acción de los disruptores endocrinos, basada en la actual información científica disponible que, a pesar de estar en el punto de mira del mundo científico, con un

creciente incremento significativo de estudios sobre el tema en los últimos años, aún no se considera suficiente para mostrar una clara evidencia y redirigir nuestras acciones a futuros cambios **(8)**.

2. OBJETIVOS

GENERAL

- Contextualizar los problemas de salud derivados de las exposiciones a los disruptores endocrinos.

ESPECÍFICOS

- Caracterizar los disruptores endocrinos más frecuentes, sus vías de entrada y fuentes de exposición.
- Describir los efectos nocivos para la salud de los disruptores endocrinos.
- Determinar la importancia de la perspectiva de género en la herencia transgeneracional derivada de la exposición a los disruptores endocrinos.
- Identificar las medidas potenciales y acciones de prevención, promoción y educación para la salud desde la perspectiva sanitaria.

3. METODOLOGÍA

Se realiza una revisión narrativa con el objetivo general de contextualizar los problemas de salud derivados de las exposiciones a los disruptores endocrinos. Para la elaboración de la revisión se ha procedido a llevar a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva desde octubre de 2022 hasta marzo de 2023 en diferentes bases de datos y otras fuentes con el fin de obtener evidencia científica actualizada y estudios recientes sobre el tema.

La revisión de la literatura abarcaba la temática principal, los disruptores endocrinos, así como su relación con determinadas enfermedades, la población más sensible y medidas preventivas.

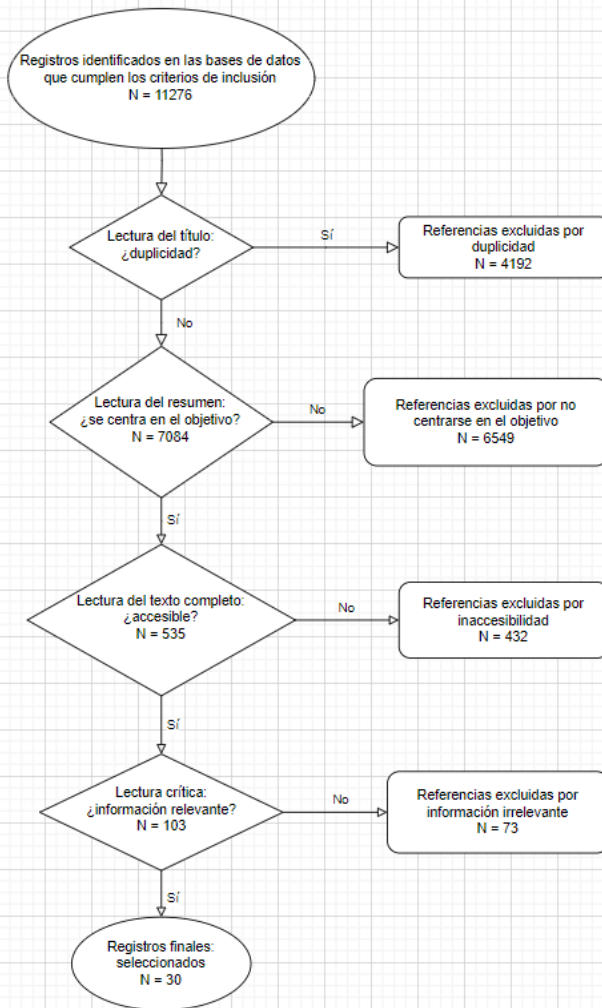
Los principales buscadores utilizados han sido *Pubmed*, *Science Direct* y *Scielo*. Además, la búsqueda de información también se ha

desarrollado en páginas web oficiales como la *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)*, el *Instituto Nacional del Cáncer de Estado Unidos*, la *Comisión Europea de Medio Ambiente*, el *Instituto Nacional de Estadística español (INE)*, la *Organización Mundial de la Salud (OMS)*, la *Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN)*, la *Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)*, el *Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano de Estados Unidos*, el *Boletín Oficial del Estado español (BOE)* y el *Ministerio de Sanidad español*. Se incluye también información procedente de literatura científica divulgativa.

Para realizar la búsqueda en las diferentes fuentes se introdujeron las palabras clave siguientes: “Endocrine disruptor”, “Hormonal alteration”, “Gut microbiota”, “Cancer”, “Placental transfer” y “Nursing”, que se combinaron con el boleano “AND”.

Los criterios de inclusión fueron referencias que abordaran alguno de los objetivos de esta revisión, escritos en inglés y español durante el periodo 2010-2023. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron la duplicidad de las referencias bibliográficas, la inaccesibilidad y aquellas que no aportan información pertinente aun abordando los objetivos.

La estrategia de búsqueda se muestra en el siguiente diagrama de flujo:



BASES DE DATOS	ARTÍCULOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
PÁGINAS WEB OFICIALES	31	13
PUBMED	6113	7
SCIENCE DIRECT	5082	6
SCIELO	50	4
TOTAL	11276	30

Tras la búsqueda bibliográfica se obtuvieron 11276 referencias, de las que se eliminaron 4192 tras la lectura del título por estar duplicadas. Después se procedió a la lectura del resumen, donde se excluyeron 6549 referencias por no centrarse en el objetivo del trabajo, quedando 535. A continuación, tras descartar 432 por inaccesibilidad, se procedió a la lectura completa de los textos y se seleccionaron 103 para realizar una lectura crítica más profunda. Debido a la información poco relevante que aportaban se descartaron 73 referencias, quedando tan solo 30.

4. DESARROLLO

4.1. CARACTERIZACIÓN

4.1.1. Características generales

Los disruptores endocrinos son sustancias químicas de origen y síntesis industrial, que se caracterizan por tener la capacidad de alterar el equilibrio hormonal en el organismo. Pueden imitar funciones hormonales aumentando sus niveles, bloquear sus receptores e incluso alterar, degradar y eliminar determinadas hormonas. Además, un mismo compuesto puede alterar una ruta endocrina en diferentes etapas, distintos sistemas o bien ocasionar varios sucesos simultáneos debido a la capacidad que tiene la señalización hormonal para activar o desactivar los genes a lo largo de toda nuestra vida, siendo posible que influya en las fases de desarrollo del ser humano. Por tanto, los DEs no presentan una relación única dosis respuesta,

pudiendo presentar ante una misma causa varias respuestas. Basándonos en estas actividades, se define también la disrupción endocrina como un trastorno que tiene lugar dentro de un individuo debido a la exposición a compuestos químicos que modifican la homeostasis hormonal **(3,5,9)**.

Resulta notable descubrir que en casi todos los DEs existe un origen común, el petróleo, generado y casi exigido a partir del sistema de producción desarrollado en la actualidad, del que se obtienen cada vez moléculas con características más resistentes y poderosas. El petróleo y sus derivados están compuestos por hidrocarburos aromáticos policíclicos, que son considerados DEs y por tanto su exposición supone efectos hormonales negativos en los seres vivos **(10)**.

Para poder incluir a la gran mayoría de DEs, se clasifican en 6 grupos, como se refleja en la siguiente tabla.

Tabla: Clasificación y ejemplos DEs. Adaptado de (3).

Pesticidas organofosforados y carbamatos	Compuestos industriales (disolventes y lubricantes)	Plásticos y plastificantes	Pesticidas organoclorados y fungicidas	Metales	Productos farmacéuticos
Clorpirifos	Bifenilos policlorinados (PCBs)	Bisfenol A (BPA)	Clorpiritos	Cadmio	Diétilstilbestrol (DES)
Diazinon	PBB		Toxafeno	Plomo	
Malation	Dioxinas		DDT	Mercurio	
Dimetoato	Estireno	Ftalatos (BBP, DBP y DEHP)	Aldrin	Uranio	
Paratión	P-nonifenol		Lindano	Arsénico	
Diclorvos					

4.1.2. Generaciones

A pesar del previo conocimiento de su acción e implicación en la salud, el término “*disruptor endocrino*” apareció por primera vez en 1991. Atendiendo a la clasificación de estos compuestos en función de la cronología de su descubrimiento como tales podemos distinguir dos generaciones (3,11).

En la primera generación los protagonistas son los COPs. En este grupo encontramos el pesticida DDT y sus metabolitos, (toxafeno, heptacloro, clordano), cuya actividad estrogénica se descubrió en 1953, muchos años antes de que se acuñase el término “*disruptor endocrino*”. También se encuentran en esta generación el PCB y el DES. Este último fue utilizado como tratamiento médico preventivo de los abortos espontáneos entre 1950 y 1970, pero no fue hasta años después cuando se revelaron sus alarmantes efectos perjudiciales como el cáncer de vagina y la infertilidad ambos en las hijas de las mujeres tratadas con el DES. Esto mostró que una dosis hormonal adecuadamente tolerada por la madre podía producir efectos nocivos en el feto y, por ende, con la transcendencia generacional. En esta primera generación de dietilestilbestrol (DES), aunque está prohibido desde 2004, su gran problemática radica en que es un compuesto de larga duración, por lo

que persiste en el 100% de los pacientes que tomaron dicho fármaco **(6,11–13)**.

En la segunda generación toman el relevo las sustancias químicas orgánicas sintéticas, una nueva categoría de disruptores endocrinos no clorados ni persistentes. En este grupo podemos encontrar numerosos compuestos como organofosforados, carbamatos y tiazinas. El prototipo a estudio en este grupo es el BPA, que también demostró alteraciones destacables a nivel hormonal en los seres humanos **(5,11,12)**.

4.1.3. Fuentes de contacto

La principal fuente de contacto a los DEs es en sí mismo el entorno tóxico que nos rodea, ya que se trata de compuestos químicos sintéticos de uso común y cotidiano. Sus vías de entrada son muy diversas, pero debido a su acumulación en la cadena alimentaria, la vía digestiva es la principal

ruta de exposición, aunque también puede ser absorbido por la piel y las vías respiratorias **(9)**.

Ftalatos. Una de sus principales funciones es ablandar los plásticos rígidos para moldearlos. Según la Comisión Europea de Protección del Consumidor, se encuentra formando parte de cortinas de baño, envoltorios alimentarios, bolsas de sangre, guantes, tubos para fluidos, catéteres, pañales, perfumes, laca fijadora para el pelo, tintas de impresión, esmalte de uñas, gomas de borrar, cables, cubierta del dorso de las alfombras, férulas y prótesis dentales, entre otros. Por otra parte, estos compuestos están prohibidos en juguetes infantiles y cosméticos **(8,11)**.

Dioxinas y PCB. Se trata de sustancias que se encuentran en concentraciones bajas en numerosos alimentos. Son tóxicos persistentes en el medio ambiente que se acumulan en la cadena alimentaria, principalmente en peces y mamíferos marinos. Actualmente, su uso industrial ha

disminuido sustancialmente desde 1977, si bien se puede encontrar en televisiones y frigoríficos antiguos **(14)**.

Metales pesados. Plomo, arsénico, mercurio y cadmio entre otros, además de su efecto tóxico pueden intervenir en el funcionamiento hormonal normal del organismo. Su mayor problemática radica en que no pueden ser degradados ni química ni biológicamente, llegando a bioacumularse en seres vivos y por ende alcanzan concentraciones más altas que en los alimentos. Algunas fuentes proceden de las emisiones de los propios vehículos de transporte, las cementeras y los centros de incineración **(12)**.

Perfluorados. Se pueden encontrar en el revestimiento antiadherente de las sartenes, detergentes, disolventes, productos de limpieza del hogar, espumas anti-incendios, abrillantadores de suelos, lubricantes, serigrafía de textiles, tapicería, alfombras y lubricantes entre otros **(15)**.

Organofosforados. España es el “frutero de Europa” y para hacer frente a la macro producción agrícola pertinente se emplean a diario cantidades desmesuradas de pesticidas y fertilizantes, formulados con compuestos organofosforados que permanecen en nuestro medio ambiente **(5,6)**.

Polibromados retardantes de la llama (BFR). Estos compuestos se añaden a diferentes productos como textiles, muebles, materiales de construcción, plásticos y electrónica, para que sean ignífugos **(16)**.

Fenoles (BPA). Incluyen principalmente policarbonatos y resinas epoxídicas y podemos encontrarlos en recipientes alimentarios como tappers y botellas de agua, así como en recibos de compra con impresión térmica. Por otro lado, cabe destacar la prohibición en la UE del uso de BPA en los biberones destinados a lactantes como principio de prevención desde junio de 2011. Ahora bien, el lactante cuando crece y aumenta su variedad

alimentaria sigue expuesto a infinidad de alimentos que contienen BPA **(17)**.

4.1.4. Efecto cóctel

Todos los controles de calidad europeos, y españoles más concretamente, se centran en asegurar unos principios mínimos de calidad, entre los que destacan los relativos al medio alimentario, y exigen la máxima imperativa de exclusión de ciertos niveles de compuestos químicos considerados como inapropiados por la OMS. Sin embargo, el control de forma individual y aislada del nivel de un determinado compuesto no lo exime de la efectividad de su actuación de forma perjudicial para nuestro organismo cuando se combinan entre ellos. Por tanto, el abordaje del problema a tratar ya no solo debe centrarse en una ética minimalista y reduccionista, sino ampliar el horizonte a la globalización del llamado “efecto coctel” o efecto combinado **(5,10,18)**.

En el caso del Bisfenol A presente en el revestimiento plástico de las latas de conservas, por ejemplo, existe un reglamento en la industria alimentaria regulado por la UE que estipula la concentración máxima de este compuesto en un límite de migración específico desde el envase al alimento. El problema radica en que esta dosis establece una cantidad máxima de un solo compuesto y en una sola fuente, es decir, esto serviría como indicador de seguridad alimentaria tan solo en el caso de consumir una lata de conserva siendo esta toda la alimentación no ecológica y envasada o con recubrimiento interior de plástico de un individuo en un día **(3,10)**.

Ningún organismo está expuesto a una sola sustancia o tipo de DE, siendo realmente una combinación de cientos de ellos, lo que permite la posibilidad de que interactúen entre sí y potenciar sus efectos o inhibirlos. Por tanto, la trayectoria de investigación en este campo debería centrarse en la

repercusión de una acción combinada a bajas dosis, siendo esta la realidad en la que vivimos **(10,18)**.

4.1.5. Bioacumulación

Muchos de los compuestos mencionados son procedentes de productos y procesos químicos industriales como los PCB y dioxinas entre otros, siendo COPs a la degradación ambiental. Tienen la capacidad de transportarse de un lugar a otro, incluso hasta lugares donde nunca han sido utilizados como los polos terrestres. Su capacidad de bioacumulación los convierte en altamente tóxicos, depositándose en la cadena alimentaria y en aquellos organismos vivos con un metabolismo lento. Su carácter hidrofílico les permite permanecer en los sedimentos y el agua, siendo el reservorio que les conduce de nuevo a la cadena alimentaria. Por otro lado, los COP hidrofóbicos tienen una elevada solubilidad en grasas, característica que les facilita bioacumularse en los

organismos animales y persistir prolongadamente en ellos **(6)**.

Además de la acumulación individual en cada ser vivo, se debe tener en cuenta la capacidad de biomagnificación que presentan los COPs, es decir, su concentración va aumentando según avance el organismo en la cadena trófica, siendo los seres humanos el último eslabón y también el que presenta concentraciones más altas de cada uno de los diferentes contaminantes **(6)**.

4.2. PERSPECTIVA DE SALUD: EFECTOS NOCIVOS

Se ha mencionado anteriormente que los DEs son sustancias que pueden alterar la producción, liberación, transporte, metabolismo o eliminación de hormonas, siendo capaces de repercutir de forma negativa en la salud humana mediante trastornos reproductivos, diabetes,

cáncer, problemas neurológicos y otros trastornos hormonales **(3,9)**.

Según algunos estudios **(19,20)**, diversos COPs en dosis bajas, comparables a las de exposición actuales, puede relacionarse con un mayor riesgo de resistencia a la insulina y por ende a desarrollar diabetes tipo 2, asociándose también a obesidad y dislipemia. Su exposición influye en el proceso de diferenciación de los adipocitos y de regulación de la homeostasis del peso corporal. Además de las enfermedades metabólicas, también puede estar relacionado con las enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis **(3,19,20)**.

En cuanto a las alteraciones neurológicas que se vinculan a los DEs podemos destacar problemas en el desarrollo del SNC, como cambios en los patrones de aprendizaje, enfermedad de Alzheimer, dificultades de concentración, TDAH, enfermedad de Parkinson y autismo, además de un acentuado desorden motriz, lentitud generalizada y

déficits del coeficiente intelectual, junto a déficits sensoriales como defectos en la visión y ototoxicidad **(3,5,9)**.

Existe además una notable alteración de las hormonas tiroideas asociada a la exposición, así como una modificación en la función tiroidea caracterizada por un importante aumento de “hipotiroidismo subclínico”, cada vez más común. Esto se debe a que las enzimas desyodosas, necesarias para que la hormona tiroxina o T4 pierda uno de sus yodos y se convierta en hormona activa triyodotironina o T3, en lugar de realizar esta acción vital, se están encargando de desbromar compuestos polibromados, que son un tipo de DEs que actúan como competidores ambientales. Estos tóxicos son capaces de alterar el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y contribuir a la progresión de cáncer de tiroides, destacando los compuestos organoclorados como dioxinas, PCB, plaguicidas y disolventes **(14,21,22)**.

De forma paralela, entre las funciones propias de las hormonas T4 y T3 se encuentra la regulación del proceso de metamorfosis de los anfibios, demostrándose en las últimas décadas que esta transformación también está sucediendo en peces planos (lenguado o rodaballo) y, en consecuencia, se está originando su feminización. En nuestros días existe suficiente evidencia para afirmar que la exposición de los peces a determinados DEs como el TBPA (compuesto polibromado) desencadena este cambio. Estas alteraciones sobre las rutas de las hormonas tiroideas por exposición a determinados DEs también se extrapola a las variaciones de la estructura cerebral del SNC en mamíferos durante su desarrollo los primeros meses de vida **(9)**.

Tras comentar todas estas alteraciones hormono-dependientes, se debe añadir la “aparente” asociación entre la exposición a dioxinas y pesticida lindano relacionada con

linfoma no Hodgkin, sarcoma de Ewing, cáncer pulmonar, tumores óseos y otros carcinomas **(9,10,14)**.

4.2.1. Alimentación y microbiota obesógena

La obesidad es una enfermedad inflamatoria crónica predisponente para el desarrollo de diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y diversos tipos de cáncer entre otras. Esta patología multifactorial, fruto principalmente de la interacción genética-ambiente, está creciendo exponencialmente en las últimas décadas. En España, según las cifras de la última Encuesta Europea de Salud, más del 50% de la población española mayor de 18 años presenta sobrepeso u obesidad. En la población infantil se agrava el problema, ya que el 40% presenta exceso de peso, de ellos un 18% son obesos, posicionándose como el tercer país europeo en sobrepeso infantil y el cuarto en obesidad **(19,23,24)**.

La microbiota intestinal, que es susceptible a estar alterada por la exposición a DEs, desempeña un papel crucial en la fisiopatología de los trastornos metabólicos, destacando la obesidad y la diabetes tipo 2, como ya se ha indicado. Las investigaciones revelan que esta presenta menor diversidad bacteriana en personas obesas, lo que origina una disbiosis microbiana asociada a resistencia a la insulina. En individuos obesos, la población de bacterias productoras de hidrógeno es mayor (Firmicutes y Prevotellaceae). Estas bacterias son capaces de metabolizar polisacáridos complejos e indigestos para convertirlos en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta de fácil absorción, los cuales disminuyen la motilidad intestinal retardando su tránsito y aumentando la absorción y/o el depósito de nutrientes o de tóxicos **(5,20,25,26)**.

Nuestra alimentación, una de las principales fuentes de exposición a DEs, origina cambios de la

microbiota y en consecuencia también del tejido adiposo, páncreas, hígado, tracto gastrointestinal, músculos y vías homeostáticas y hedónicas del cerebro. Consecuentemente, aumenta la susceptibilidad a sufrir alergias, intolerancias, patologías autoinmunes, cardiovasculares, neurológicas y metabólicas. Por otro lado, los productos liberados resultantes tras el metabolismo microbiano de los DEs pueden alterar el metabolismo del individuo **(13,20,25)**.

Un estudio alemán **(27)** demostró que *“el plástico de los envases de comida también engorda”*. En él se alertaba que los ftalatos presentes en muchos envoltorios podían ser ingeridos con los propios alimentos, contribuyendo al exceso de peso y al sistema hormonal. Esta transferencia predomina en alimentos con alto contenido en grasas. Por tanto, el ftalato es un compuesto obesógeno al que se unen algunos derivados orgánicos del flúor, BPA, pesticida DDT,

algunos subproductos industriales del tipo dioxina y el agente antiincrustante de pinturas TBT, entre otros. Entre las principales consecuencias de los compuestos obesógenos destacan el aumento de peso y por tanto el compartimento graso, deterioro de la tolerancia a la insulina, incremento de la concentración sanguínea de fosfolípidos y carnitina (molécula que contribuye al metabolismo de grasas), alteración de la captación de glucosa en adipocitos y cambios en la adiponectina (hormona de la saciedad) circulante **(13,27)**.

4.3. PERSPECTIVA DE GÉNERO

Los DE están relacionados con la disminución de la calidad del semen en varones, incluyendo el descenso en el conteo espermático (por debajo del límite establecido por la OMS de 20 millones/ml), la disminución de su movilidad y la alteración en su morfología, afectando todo ello negativamente a la

fertilidad masculina y apareciendo el término de “síndrome de disgenesia testicular”. Además, los DEs son un factor de riesgo para el padecimiento de enfermedades del desarrollo del tracto urológico, como criptorquidea e hipospadias. En el caso de las mujeres, los DE se asocian a trastornos del ciclo menstrual, alteraciones de la función ovárica como el ovario poliquístico, presencia de fibromas, endometriosis, menopausia prematura, dificultades en la concepción y complicaciones durante el embarazo, como aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer y malformaciones congénitas, influyendo todo ello de forma negativa en la fertilidad femenina. Se ha producido un incremento en las alteraciones del desarrollo sexual en ambos sexos, con una pubertad cada vez más adelantada en las niñas y un aumento de ginecomastia asociada a hiperestrogenismo en los niños (feminización). Destacan también la elevación en la incidencia de

tumores en los órganos sexuales (mama, útero, ovarios, próstata y testículos). Todo ello justifica el crecimiento exponencial en la demanda de reproducción asistida **(3,5,11,18,28)**.

Se ha comprobado que puede haber presencia de DEs en la sangre del cordón umbilical y en la leche materna, por lo que el feto y/o recién nacido también está expuesto a estas sustancias tóxicas, transmitidas principalmente por la madre (transcendencia generacional), aunque también por el entorno. Así queda patente que las mujeres embarazadas y los niños son los grupos de población más vulnerables. Cabe destacar que el cerebro de un niño, 2 meses antes de su nacimiento y los siguientes 18 meses tras el mismo, sufre una metaforfosis completa liderada por la hormona tiroidea, la cual podría estar alterada por los DEs. Por tanto, los primeros 1000 días de un ser humano son críticos para su desarrollo, el éxito económico de la sanidad y el futuro de un país **(5,8,29,30)**.

La gran problemática que concierne a los escasos estudios realizados anteriormente es que se han llevado a cabo mayoritariamente en hombres. Esta carencia de estudios sobre el género femenino ha dejado muchas investigaciones sin realizar, siendo la mujer la que puede llegar a presentar más enfermedades atribuibles a los disruptores endocrinos y contar con una mayor sensibilidad hormonal **(30)**.

4.4. PERSPECTIVA SANITARIA: EDUCACIÓN, PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN

El papel obesógeno de los DE contribuye a la epidemia de obesidad mundial, siendo esta última una preocupación sanitaria prioritaria y el preámbulo de otras complicaciones de salud. Por tanto, tiene un gran impacto sobre la salud de las poblaciones, de las que deriva un coste extraordinario para el sistema sanitario **(27)**.

Como ya se ha mencionado anteriormente, casi todos los DEs existentes proceden del petróleo. El afán de crear novedosas moléculas con características portentosas llevó a la industria a sintetizar simples compuestos a partir de su destilación, pudiendo conseguir perfumes con olor a eternidad, pesticidas más mortales, plásticos indestructibles y permanentes, desodorantes que soportan hasta 48 horas y detergentes con mayor poder de limpieza, por citar algunos ejemplos. Por otro lado, en el mundo de la moda, con las prendas de poliéster y similares que cambian según las temporadas, nos encontramos con ropa que prácticamente es para usar y tirar, cuyos restos colocamos en nuestro panículo adiposo. La importancia de toda esta información radica en la comprensión por parte de la sociedad de la interacción real de estos casi novedosos compuestos con nuestra biología y su alarmante influencia negativa en la salud. Para contribuir a ello

deben tomar conciencia todos los profesionales de la educación y sanidad, advirtiendo a la población y educando en hábitos saludables, además de priorizar un estilo de vida sostenible **(5,10)**.

4.4.1. Métodos de prevención a la exposición

Dentro de este complejo ecosistema plagado de DEs hay varios escenarios en los que el ser humano puede actuar individualmente para prevenir su exposición o disminuirla, destacando los alimentos en su origen y procesamiento, el agua y las bebidas, los cosméticos, el hogar, la jardinería y el bricolaje. Además, hay que prestar especial atención a las medidas de prevención durante el embarazo, lactancia e infancia por su efecto transgeneracional **(10)**.

Consumir y priorizar productos frescos y de temporada, limitando lo máximo posible los

alimentos preparados, precocinados, ultraprocesados o en conserva con composición plástica. Los envases o utensilios de cocina pueden contener ftalatos, estando muchos de ellos permitidos actualmente en la UE, aunque algunos en proceso de legislación restrictiva. Estos compuestos son responsables de la contaminación de lácteos, alimentos grasos, productos cárnicos y pescados (mejor consumir las especies de menor tamaño) entre otros, mediante el recubrimiento de film del producto o durante su procesamiento en las cintas transportadoras, los guantes para su manipulación o a través de los tubos y tuberías de plástico de la industria **(3,5,10–12)**.

Cuidar los productos de higiene y cosmética que se consumen de forma rutinaria. Identificando su composición y teniendo en cuenta que muchas veces los DEs pueden aparecer también en la formulación de la fragancia o perfume,

entendiendo la importancia no solo del producto en sí, sino también de su envasado (evitar PVC) **(3,11)**.

El polvo es un almacén considerable de ftalatos entre otros compuestos y para evitar su suspensión en el aire lo óptimo sería limpiar los muebles con trapos húmedos y aspirar en lugar de barrer. También es necesario ventilar el hogar para ayudar a la eliminación del aire en suspensión del interior, evitando las horas de mayor tráfico que conllevan altas emisiones que entrarían en casa **(10)**.

La composición del hogar es un importante foco de exposición a ftalatos y compuestos volátiles. Se deben priorizar pinturas con ecoetiqueta, más aun en la habitación materna o los cuartos infantiles, así como evitar componentes de suelos o paredes con PVC en su composición, ya que se han empleado para ablandarlos y flexibilizarlos **(3,8,11)**.

Los ftalatos se encuentran formando materiales plasticosos como las suelas de los zapatos, la piel y el cuero, por lo que hay que priorizar un calzado con ecoetiquetado para asegurar una reducción considerable a su exposición. Se debe evitar el uso de sandalias de plástico con crema solar por ser una fuente combinada de DEs. Además, muchas prendas de ropa presentan PVC en su revestimiento o en si mismas, estas incluyen plastisol, que es una fuente de ftalatos muy común en las impresiones decorativas de las camisetas **(3,10,11)**.

Las embarazadas, madres recientemente, bebés o niños pequeños deberían evitar subir a los coches nuevos, al menos los primeros meses desde su compra. Esto se debe a que las últimas generaciones de automóviles presentan plásticos compuestos por ftalatos en el acabado, que junto con temperaturas muy altas o muy bajas dan lugar a la situación idónea de exposición a DEs. Es

aconsejable dejar que el coche se airee los primeros meses para evitar inhalar el aire del ambiente interior del vehículo. Además, también es importante valorar la composición de los carricoches, silletas y cunas para bebés **(11)**.

Evitar el agua embotellada y exigir un suministro del agua doméstica de mejor calidad como medida poblacional (no individual), son otras actuaciones a tener en cuenta. Las botellas suelen fabricarse con el ftalato PET, que si bien no es un DE, sí lo son los cientos de componentes empleados para la elaboración final de la botella. Destacar también el PVC de las tuberías que aportan el agua de los grifos de los hogares como no apropiado para el abastecimiento humano ya que puede ser fuente de ftalatos. Estos cambios generarían un ahorro social, debido a la diferencia de costes que supondría una mejora en la calidad del saneamiento de las aguas en las diferentes

poblaciones, en lugar del elevadísimo coste individual del consumo de agua embotellada **(10)**.

CONCLUSIONES

Como se ha mostrado en esta revisión, existe una consistente relación entre la exposición a DEs y diversas alteraciones en el organismo humano, de la que deriva la importancia de investigación en este campo, centrando la trayectoria de estudio en la acción combinada o efecto cóctel.

Entre los DEs más frecuentes destacan los ftalatos, dioxinas, PCB, metales pesados, perfluorados, organofosforados, polibromados y fenoles, siendo el bisfenol-A el compuesto más conocido y estudiado. Estas sustancias tienen como principal vía de entrada a nuestro organismo la oral debido a su acumulación en la cadena alimentaria, aunque también pueden ser absorbidos vía dérmica o inhalados por la vía respiratoria.

Los problemas de salud derivados de las exposiciones a los DEs conforman una lista inconmensurable, mucho mayor de lo que muestran los medios de comunicación, originando patologías con una gran afectación individual y además de gran repercusión sobre el coste sanitario. Los efectos de la exposición a DEs se presentan en mayor medida en el género femenino debido a su mayor composición de grasa anatómica, siendo además este sexo más vulnerable en la etapa fértil a causa de la transcendencia generacional. Estas sustancias se han asociado a diversos tumores estrógeno-dependientes, tanto masculinos como femeninos, entre los que destacan el de mama, útero, ovario, testículo y próstata.

Son responsables de muchas alteraciones en la reproducción, tanto previas (infertilidad y abortos espontáneos), durante (fracaso de implantación), como posteriores. Pueden afectar

negativamente en la etapa perinatal y ocasionar retraso en el crecimiento intrauterino y en la etapa de recién nacido relacionándose con bajo peso al nacer y prematuridad. También se asocia la exposición de estos compuestos a enfermedades metabólicas como la obesidad, dislipemia, diabetes tipo 2 y afectación hormonal como hipotiroidismo, así como diversas alteraciones neurológicas, como problemas en el desarrollo del SNC a edades tempranas, cambios en los patrones de aprendizaje, Alzheimer, dificultad de concentración, TDAH, Parkinson, autismo y déficits sensoriales de visión y audición.

Los disruptores endocrinos presentan una alta toxicidad que hace necesario su abordaje desde una perspectiva basada en la precaución, dando importancia a las etapas más vulnerables de la vida. Es por tanto de vital importancia concienciar a la población sobre la repercusión de su exposición en la salud y las principales medidas de prevención,

priorizando la educación para la salud por parte de los profesionales sanitarios.

Para proteger la salud individual, pública y ambiental es necesario buscar alternativas a estas sustancias, articulando intervenciones de salud pública que regulen la producción de la industria y los materiales empleados en alimentos y productos de uso cotidiano y del hogar, entre otros, basadas en nuevas políticas que respalden una producción responsable y concienciada con la salud. Pero también actuando de forma individual, cuidando la procedencia de los alimentos mediante la priorización de un consumo de proximidad y temporada, evitando el agua embotellada y los recubrimientos plásticos, disminuyendo el polvo del hogar, escogiendo productos de higiene, cosmética y textiles libres de DEs, como principales medidas de prevención.

Es necesario seguir investigando sobre el tema para entender mejor el mecanismo de acción

de estas sustancias, así como sus efectos a bajas dosis combinadas y a lo largo del tiempo, con el fin de ofrecer alternativas menos nocivas a estos compuestos.

6.1. REPERCUSIONES: CARLOS DENIA NAVARRO

Antes de adentrarme en este proyecto ni siquiera tenía constancia del término “disruptor endocrino”. Es cierto que, como todo profesional de la salud, poseía algunas nociones sobre alteraciones endocrinas en el organismo, pero nunca imaginaría la extensa e importante repercusión que ciertos agentes externos podrían tener en la salud, tanto humana como ambiental.

Es normal cuestionarnos nuestra evolución e inquietarnos ante los cambios que surgen a nuestro alrededor. Un ejemplo de ello es el desarrollo inminente cada vez más precoz y adelantado en la pubertad juvenil. Siendo contrastable y evidente que de forma generalizada

las mujeres tienen la menarquia a una edad más temprana con el paso del tiempo, con el consiguiente desarrollo sexual e implicación hormonal que ello conlleva. Tan solo esa primicia debería ser suficiente para despertar la necesidad de ampliar el conocimiento acerca de las alteraciones hormonales y qué las potencia.

Otro aspecto alarmante a destacar es el aumento progresivo anual del número de personas que presentan cáncer en nuestro país, ligado a las exposiciones de sustancias externas. Siendo de vital interés sanitario el conocimiento de las posibles sustancias disruptoras endocrinas para concienciar a la población acerca de ello y, por tanto, intentar disminuir el incremento de cáncer asociado a estas exposiciones, pudiendo afirmar que están estrechamente relacionadas con la carcinogénesis.

Tras la elaboración del presente estudio científico se ha podido mostrar la consistente relación entre la exposición a DEs y diversas

alteraciones en el organismo humano. Así como actualizar la extensa lista de compuestos que forman parte de este selecto grupo al que llamamos DEs, el cual va más allá del conocido Bisfenol-A, a diferencia de lo que la comunidad científica pensaba al principio.

La infertilidad también es un tema cada vez más común hoy en día que afecta a gran parte de la población y suscita la búsqueda de ayuda frente a esta adversidad. Se trata de un problema relacionado con la disminución en la calidad del semen en hombres, así como el desarrollo de enfermedades del tracto urológico como criptorquidea e hipospadia, además de la ginecomastia. En mujeres se relaciona con trastornos en el ciclo menstrual, ovario poliquístico, fibromas, endometriosis, menopausia prematura y las propias complicaciones durante la concepción y el embarazo. A todos estos aspectos debemos sumarle el aumento de tumores en órganos

sexuales, destacando el de mama, útero, ovarios, próstata y testículos. Por lo que la implicación de todos estos problemas de salud se traduce en una disminución de la fertilidad y un aumento de la reproducción asistida. Pero tal vez la solución no sea buscar alternativas al problema, como son el creciente aumento de clínicas de reproducción asistida, aunque también sean necesarias, pero lejos de ser parte de la solución, son una forma de lucrarse a costa del problema. Esta revisión muestra la relación entre estas patologías relacionadas con la infertilidad y la exposición disruptores endocrinos.

Un gran problema social es la desinformación y el desconocimiento de aquellos hábitos o aspectos nocivos para la salud. Dificultad estrechamente vinculada con los profesionales sanitarios, que son los responsables de mitigar esta falta de conocimiento y educar a la población para que ellos mismos sean capaces de preservar su

salud y extenderla en el tiempo, promoviendo hábitos saludables y previniendo la enfermedad. Esto puede incluir consejos sobre cambios en la dieta, la elección de productos químicos y productos de consumo más seguros, y la minimización de riesgos en el entorno laboral y en el hogar. Por lo que hace necesario el continuo aprendizaje y actualización de conocimientos de los sanitarios, pudiendo así llevar a cabo una práctica y concienciación veraz y actualizada con las últimas investigaciones.

Por tanto, gracias al conocimiento de los disruptores endocrinos por parte de los profesionales sanitarios, se puede ofrecer una mejor atención al paciente. Pues los disruptores endocrinos son sustancias químicas que pueden interferir con el sistema endocrino del cuerpo humano, lo que puede llevar a una amplia gama de problemas de salud, como trastornos hormonales, problemas reproductivos, cáncer y enfermedades

metabólicas entre otras. Un profesional de la salud que comprende estos efectos puede proporcionar una atención más completa y precisa a los pacientes que pueden haber estado expuestos a estas sustancias, identificando y tratando los síntomas o problemas de salud relacionados. El conocimiento sobre los efectos de los disruptores endocrinos también puede llevar a una mayor investigación y diagnóstico de problemas de salud relacionados. Los sanitarios pueden contribuir a la recopilación de datos y la identificación de patrones en poblaciones expuestas, lo que puede ayudar a comprender mejor la relación entre la exposición a estos químicos y los problemas de salud.

6.2. REPERCUSIONES: ÁNGELA GARCÍA PIQUER

La exposición a los disruptores endocrinos supone un gran impacto en la salud humana,

viéndose afectada con enfermedades metabólicas, como la diabetes, la obesidad y la dislipemia, así como enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis. También interfiere en el desarrollo del SNC, con enfermedades como Alzheimer, Parkinson, autismo, TDAH, dificultades en la concentración, además de un acentuado trastorno motriz, lentitud generalizada y déficits del coeficiente intelectual, junto a déficits sensoriales como defectos en la visión y ototoxicidad. Por otro lado, también se relaciona con alteraciones endocrinas, como el hipotiroidismo y la feminización de algunas especies. Así como con otras enfermedades como el linfoma no Hodgkin, sarcoma de Ewing, cáncer pulmonar y tumores óseos entre otros.

Debido a la enorme repercusión, los profesionales sanitarios deben ser defensores importantes en la promoción de políticas de salud pública que regulen y reduzcan la exposición a

disruptores endocrinos. Su conocimiento y experiencia en el campo de la salud les permiten abogar por regulaciones más estrictas y medidas de control para proteger la salud de la población en general. También pueden desempeñar un papel fundamental en la creación de conciencia pública sobre los peligros de la exposición a disruptores endocrinos. Esto puede ayudar a que las personas sean más conscientes de los productos y comportamientos que pueden estar afectando su salud y la de sus familias.

Las personas están expuestas a disruptores endocrinos en su vida cotidiana a través de la alimentación, el agua, el aire, los productos de consumo, los productos químicos industriales y más. Esta exposición generalizada aumenta la importancia de comprender y mitigar los riesgos asociados con estas sustancias, siendo el propio hogar una grandísima fuente de exposición masiva.

Entre los disruptores endocrinos más conocidos y empleados en la industria para el consumo destacan los ftalatos, dioxinas, PCB, metales pesados, perfluorados, organofosforados, Polibromados y fenoles como el BPA. Los cuales están presentes en el envasado plástico de los alimentos, pañales, férulas de dientes, perfume, antiadherente de las sartenes, productos de limpieza, ropa, materiales de construcción, muebles, ticket de la compra y botellas de plástico.

Estos compuestos también se pueden encontrar en el material sanitario empleado a diario en los hospitales, como en las bolsas de transfusión de sangre, los tubos de analíticas o incluso los catéteres de las vías de acceso venoso periférico entre otros.

Tras conocer el alto grado de exposición que presenciamos a diario, es necesario, no solo la concienciación ciudadana por parte de los profesionales sanitarios, sino la regulación de la

legislación sobre el empleo de estas sustancias en la industria con la consiguiente implementación de políticas de salud pública eficaces.

Es necesario destacar la importancia de la sensibilización y educación desde edades tempranas a las mujeres en edad fértil por parte de los profesionales sanitarios y en particular de las enfermeras de atención primaria. Esto se debe a la trascendencia generacional, que supone la exposición del feto y recién nacido a DEs, sustancias que en numerosos estudios se han encontrado tanto en el cordón umbilical como en la leche materna. Por tanto, las mujeres son el vector de transmisión a la descendencia, siendo esta la población más sensible en los primeros mil días de vida.

Los disruptores endocrinos pueden persistir en el medio ambiente durante mucho tiempo, lo que lleva a una acumulación gradual en ecosistemas acuáticos y terrestres. Esto puede

tener efectos perjudiciales en la vida silvestre y en la cadena alimentaria, lo que a su vez puede afectar a los seres humanos que dependen de esos ecosistemas.

La investigación sobre disruptores endocrinos sigue siendo un campo activo y en evolución. Comprender mejor cómo funcionan estos compuestos y cómo afectan a la salud humana y el medio ambiente es fundamental para abordar los riesgos y desarrollar estrategias de prevención y mitigación más efectivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2022. SEOM [Internet]. 2022 [citado 6 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
2. Definición de sistema endocrino. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. 2011 [citado 6 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/sistema-endocrino>
3. Pombo M, Castro-Feijóo L, Barreiro J, Cabanas P. Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos. Rev Esp Endocrinol Pediátrica [Internet]. diciembre de 2020 [citado 6 de diciembre de 2022];11(2). Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPedia tr.pre2020.Nov.619>
4. Qué son los disruptores endocrinos. Medio ambiente: Comisión Europea [Internet]. 22 de septiembre de 2022 [citado 5 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/endodis_en.htm

5. García K, Hernández K, Romano D. Informe Directo a tus hormonas: guía de alimentos disruptores. Ecologistas en Acción [Internet]. [citado 5 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ecologistasenaccion.org/wp-content/uploads/2020/07/informe-directo-a-tus-hormonas-2020.pdf>
6. Alharbi OML, Basheer AA, Khattab RA, Ali I. Health and environmental effects of persistent organic pollutants. *Journal of Molecular Liquids*. 1 de agosto de 2018; 263: 442-53.
7. Epigenética. NHGRI: Genome.gov [Internet]. 2023 [citado 15 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Epigenetica>
8. Van Beijsterveldt IALP, Van Zelst BD, de Fluiter KS, Van den Berg SAA, Van der Steen M, Hokken-Koelega ACS. Poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) exposure through infant feeding in early life. *Environment International*. 1 de junio de 2022; 164: 107274.
9. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT. Endocrine Disrupting Chemicals: Summary for decision-makers [Internet]. [citado 21 de abril de 2023]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78102/WHO_HSE_PHE_IHE_2013.1_eng.pdf

;jsessionid=7565534E091B19EB5A36AFB21E839781?sequence=1

10. Olea N. Libérate de tóxicos: guía para evitar los disruptores endocrinos [Internet]. 1.^a ed. Barcelona: RBA; 2019. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat09149a&AN=uclm.uclm.es.830467&site=eds-live>
11. Azaretzky M, Ponzo OJ, Viale ML, Fernandez GI, Sedlinsky CE, Lasaga M, et al. Disruptores endocrinos: Guía de reconocimiento, acciones y recomendaciones para el manejo médico. Rev Argent Endocrinol Metab. junio de 2018; 55 (2): 21-30.
12. Reglamento 2018/ 2005 de la Comisión Europea de 17 de diciembre de 2018: que modifica el anexo XVII del Reglamento (CE) n.o 1907/ 2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH), por lo que se refiere al ftalato de bis(2-etilhexilo) (DEHP), el ftalato de dibutilo (DBP), el ftalato de bencilo y butilo (BBP) y el ftalato de diisobutilo (DIBP) [Internet]. BOE: Diario Oficial UE; 17 de diciembre de 2018.

13. Dirinck E, Jorens PG, Covaci A, Geens T, Roosens L, Neels H, et al. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obes Silver Spring Md.* 19 de abril de 2011; 19 (4): 709-14.
14. Cruz Carrillo A, Moreno Figueredo G, Lara Osorio M. Toxicología de las dioxinas y su impacto en la salud humana. *Rev Med Vet.* junio de 2010; (19): 73-84.
15. Riesgo de la presencia de sustancias perfluoroalquiladas (PFAs) en alimentos. AESAN [Internet]. 17 de septiembre de 2020 [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/noticias_y_actualizaciones/noticias/2020/perfluoroalquiladas.htm
16. Retardantes de llama bromados. EFSA [Internet]. 2021 [citado 28 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/topics/topic/brominated-flame-retardants>
17. Bisfenol A. EFSA [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/topics/topic/bisphenol>

18. Darbre PD. Chapter 9 - Endocrine Disruption and Male Reproductive Health. En: Darbre PD, editor. Endocrine Disruption and Human Health [Internet]. Boston: Academic Press; 2015 [citado 21 de abril de 2023]. p. 159-75. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128011393000090>
19. Lee DH, Steffes MW, Sjödin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR. Low dose of some persistent organic pollutants predicts type 2 diabetes: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* septiembre de 2010; 118 (9): 1235-42.
20. Ramírez V, González-Palacios P, Baca MA, González-Domenech PJ, Fernández-Cabezas M, Álvarez-Cubero MJ, et al. Effect of exposure to endocrine disrupting chemicals in obesity and neurodevelopment: The genetic and microbiota link. *Sci Total Environ.* 15 de diciembre de 2022; 852: 158219.
21. Modarelli MF, Ponzo OJ. Relación del hipotiroidismo subclínico y bocio con el origen del agua consumida por una población del conurbano bonaerense. *Med (B.Aires).* 2019; 79 (1): 11-19.
22. Suárez B, Vela-Soria F, Castiello F, Olivas-Martinez A, Acuña-Castroviejo D, Gómez-Vida J,

et al. Organophosphate pesticide exposure, hormone levels, and interaction with PON1 polymorphisms in male adolescents. *Sci Total Environ.* 15 de mayo de 2021; 769: 144563.

23. Determinantes de salud (sobrepeso, consumo de fruta y verdura, tipo de lactancia, actividad física). INE [Internet]. [citado 3 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INE Seccion_C&cid=1259926457058&p=%5C&page name=ProductosYServicios%2FPYSLayout
24. Ministerio de Sanidad - Gabinete de Prensa - Notas de Prensa [Internet]. [citado 1 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=5776>
25. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MSA. Modulation of Gut Microbiota in the Management of Metabolic Disorders: The Prospects and Challenges. *Int J Mol Sci.* marzo de 2014; 15 (3): 4158-88.
26. Gálvez-Ontiveros Y, Páez S, Monteagudo C, Rivas A. Endocrine Disruptors in Food: Impact on Gut Microbiota and Metabolic Diseases. *Nutrients* [Internet]. abril de 2020 [citado 1 de mayo de 2023]; 12 (4). Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231259/>

27. Klötting N, Hesselbarth N, Gericke M, Kunath A, Biemann R, Chakaroun R, et al. Di-(2-Ethylhexyl)-Phthalate (DEHP) Causes Impaired Adipocyte Function and Alters Serum Metabolites. PLOS ONE. 2 de diciembre de 2015; 10 (12): e0143190.
28. Germani M, Fiuza Pérez MD, Sánchis Solera L, Hernández González L, Hernández JÁG. Disruptores endocrinos e hipospadias en Gran Canaria (2012-2015). Rev Esp Salud Pública. 26 de octubre de 2029; 92: e20180855.
29. Chen ZJ, Liu HY, Cheng Z, Man YB, Zhang KS, Wei W, et al. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in human samples of mother–newborn pairs in South China and their placental transfer characteristics. Environ Int. 1 de diciembre de 2014; 73: 77-84.
30. 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. 1 de julio de 2021; 236: 113796.